

МЕНЕДЖМЕНТ БЕРЕМЕННЫХ С ВРОЖДЕННЫМИ НАРУШЕНИЯМИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА (ЧАСТЬ II)

Игорь Лахно

Традиционное изучение свертывающей системы путем определения показателей коагулограммы не дает возможности не только заподозрить ее врожденную патологию, но и осуществлять качественный мониторинг [1]. Состояние свертывающего потенциала возможно изучать с помощью тромбоэластографии, которая нашла широкое применение в акушерстве. Тем не менее, только идентификация непосредственного дефицита конкретного фактора свертывания или нарушения функционального состояния форменных элементов крови может стать основой правильной лечебной доктрины [13].

Дефицит XI фактора свертывания проявляется умеренной кровоточивостью тканей, которая может провоцироваться оперативными вмешательствами. При этом кровопотеря может различаться у людей с одинаковым уровнем этого фактора. Этот факт пока не ясен полностью, хотя в случаях тяжелого дефицита имеется взаимосвязь между фенотипом и генотипом пациенток [2, 3, 4]. В норме фактор XI активируется под влиянием тромбина.

Дефицит XI фактора встречается во всех этнических группах, но наиболее часто у евреев Ашкенази. Он возникает под влиянием двух мутаций у Ашкенази, а у других народностей описаны много прочих генных мутаций [5, 13]. Частота дефицита фактора XI не у евреев составляет 1:1000000, а у Ашкенази гетерозиготное носительство встречается среди 8%, а гомозиготное — 0,2–0,3%.

Недавно описан случай врожденного дефицита фактора XI и обильных менструаций у китайки [22]. Также у представленной пациентки отмечалось замедленное заживление ран. У нее был обнаружен очень низкий уровень XI фактора свертывания. Установлена новая мутация в Ар4 домене и уже известная мутация в домене Ар3, унаследованные от отца. Гетерозиготное носительство обоих мутантных генов

Наряду с хорошо известными формами врожденных нарушений системы гемостаза, которые были рассмотрены в предыдущей части обзора, иногда встречаются более редкие заболевания. Задуматься об их наличии заставляет повышенная кровопотеря во время операций или родов. При этом часто возникает необходимость в проведении повторных оперативных вмешательств, применения дорогостоящих препаратов рекомбинантных факторов свертывания для осуществления надежного гемостаза

может приводить к указанному нарушению системы гемостаза и гинекологическим кровотечениям.

Плазменный уровень фактора XI демонстрирует слабую взаимосвязь с наличием геморрагического синдрома. Спонтанные кровотечения возникают редко в следствие очень низкого уровня фактора XI. Однако высокий риск кровотечения существует ввиду травмы или оперативного вмешательства [8, 18]. Лица с гетерозиготным носительством имеют незначительное или умеренное снижение уровня фактора XI ($\leq 0,15-0,20$ МЕ/мл). Даже при незначительном дефиците ($\leq 0,5-0,7$ МЕ/мл) имеется тенденция к повышенной кровоточивости. При этом наибольший риск имеют пациентки с 0 (I) группой крови [11].

Во время беременности не отмечается возрастания уровня фактора XI. Однако необходим лабораторный контроль фактора XI при постановке на учет, в III триместре беременности и перед проведением инвазивных процедур. У женщин с дефицитом фактора XI может возникать избыточная кровопотеря после спонтанного или искусственного прерывания беременности. Пациенткам с установленным дефицитом фактора XI необходимо изучить уровень фактора Виллебранда (иногда бывает снижен) и функциональное состояние тромбоцитов [13]. Никаких дополнительных мероприятий по профилактике геморрагий у новорожденного проводить не следует. Хотя у новорожденного существует риск гомо- или гетерозиготного носительства [4, 5, 13].

Необходимо проведение специфического лечения у пациенток, получивших травмы, а также тех, которым предстоит оперативное вмешательство или экстракция зубов. Для этих целей используют свежемороженную плазму, концентрат XI фактора, фибриновый клей (герметик), антифибринолитические препараты и десмопрессин. У каждого из них есть преимущества и недостатки. Фактор XI может быть использован при операциях со значительным риском кровотечения у молодых пациенток. В то же самое время, у пожилых этот препарат может приводить к тромбозам. Свежемороженная плазма должна быть протестирована на наличие вирусов. Фибриновый клей показал свою эффективность, но все еще требует дальнейшего изучения [2, 5].

У лиц европеоидной расы риск дефицита XI фактора свертывания, как правило, недооценен. Менеджмент этой категории пациенток до сих пор представляет собой сложную задачу ввиду тенденции к непрогнозируемому повышению кровоточивости и отсутствию достаточного количества научно доказанных фактов [13].

В одном исследовании приняли участие 95 европеоидных пациенток с дефицитом фактора XI [5]. Среди них различные кровотечения были отмечены у 26 женщин (27,4%). Наиболее часто встречались anomальные маточные кровотечения — 12 (12,6%). Всего 9 послеродовых кровотечений было зарегистрировано среди 136 родов (6,6%) у 57 женщин. Отмечено 4 слу-

чая кровотечений после 25 гинекологических операций (16 %) у 20 пациенток. Во всех случаях геморрагических осложнений обнаружена взаимосвязь с данными анамнеза и дефицитом фактора XI. Профилактическое использование свежезамороженной плазмы, проведенное у 12/25 (48%) прооперированных женщин, не имело эффекта в трех случаях. В двух наблюдениях зарегистрированы побочные реакции. Таким образом, у пациенток с врожденным дефицитом фактора XI и наличием кровотечений в анамнезе риск акушерских и (или) гинекологических кровотечений колеблется от слабого до умеренного.

Обоснованность системной профилактики геморрагических осложнений не является однозначной вследствие наличия побочных эффектов.

Определенной перспективой обладает лечебный плазмаферез. Описан случай успешного проведения плазмафереза у пациентки с врожденным дефицитом фактора XI и системной красной волчанкой [24]. В результате плазмафереза отмечалась нормализация уровня XI фактора свертывания. Во время кесарева сечения кровопотеря была обычной. Геморрагических осложнений у новорожденного не было отмечено.

При беременности, родах и послеродовом периоде рекомендовано использование транексамовой кислоты, концентрата XI фактора и свежезамороженной плазмы. Возможно появление ингибиторов (антител) к XI фактору после проведения инфузии его концентрата. В таких случаях используют рекомбинантный фактор VII. Хотя последний не имеет прямых показаний к применению при данном расстройстве системы гемостаза [13]. Транексамовую кислоту используют в качестве монотерапии. Необходимо избегать сочетанного применения транексамовой кислоты и концентрата XI фактора [4]. Профилактическое использование концентрата фактора XI необходимо перед родоразрешением у пациенток с гетеро- или гомозиготным носительством, наличии послеродового или любого другого кровотечения в анамнезе. В противном случае применяют выжидательную тактику с изолированным применением транексамовой кислоты или концентрата фактора XI [2, 5]. Проведение нейроаксиальной анестезии в родах не противопоказано, хотя количество имеющихся исследований пока не очень большое [2, 18].



Клиницисты должны быть оведомлены, что редкие расстройства системы гемостаза включают в себя дефицит факторов II, V, VII, X, XI and XIII, комбинированная нехватка V и VIII факторов (фактор V+VIII), а также врожденный дефицит факторов, связанных с витамином K [15, 16, 17]. Для их выявления необходимо проведение медико-генетического консультирования, которое также позволит установить наличие перинатальных рисков. К сожалению, большинство руководств по профилактике и лечению кровотечений у беременных с патологией гемостаза основаны на мнении экспертов, а не уже имеющихся результатах немногочисленных исследований. Транексамовая кислота продемонстрировала свой лечебный эффект у женщин без врожденных коагулопатий. А при их наличии достоверных данных пока недостаточно для окончательных выводов [13]. У пациенток с идентифицированным дефицитом определенных факторов свертывания предпочтительно проведение замещения концентратами VII, VIII, IX, XI и XIII факторов. То же самое правило распространяется и на женщин с дефицитом фибриногена. Открытым вопросом остается количество вводимых препаратов, необходимое для достижения эффекта. При дефиците фактора II (протромбин) и фактора V используют концентрат протромбинового комплекса или свежезамороженную плазму. При снижении уровня фактора II менее, чем 0,2 МЕ/мл наличии кровотечения, а также перед родами или кесаревым сечением назначают концентрат протромбинового комплекса в дозе 20 МЕ/кг массы тела. Лечебный

эффект сохраняется на протяжении трех суток [16]. Если уровень фактора V ниже 0,2 МЕ/мл, то проводят трансфузию свежезамороженной плазмы в дозе 15–25 мл/кг массы тела [19]. В случае дефицита фактора VII ниже 0,2 МЕ/мл проводят введение рекомбинантного фактора VII в дозе 15–30 мкг/кг массы тела каждые 4–6 часов на протяжении 3–5 дней после кесарева сечения [13]. При снижении фактора X вводят его концентрат для поддержания активности не менее 0,4 МЕ/мл [16]. При дефиците факторов V+VIII используют свежезамороженную плазму изолированно или в сочетании с рекомбинантным фактором VIII [1, 13]. У пациенток с тромбоцитопенией Гланцмана или синдромом Бернара-Сулье терапией первой линии является трансфузия тромбоцитов. Хотя при первом варианте возможно применение рекомбинантного фактора VII [7, 9, 10, 19, 20]. По-видимому, необходимо проведение дальнейших исследований для поиска эффективного лечения у женщин с врожденной патологией системы гемостаза.

Вопрос о необходимости проведения замещения выявленного дефицита фактора свертывания зависит также от наличия кровотечений в анамнезе. Поэтому лечение с помощью факторов свертывания проводят при их значительном дефиците и положительных данных анамнеза. Возможно назначение транексамовой кислоты в дозе 15–20 мг/кг массы тела [1]. Если у новорожденного имеется риск тяжелого дефицита факторов свертывания в родах необходимо избегать наложения полостных акушерских щипцов, проведения вакуум-экстракции

плода, инвазивного мониторинга плода [13]. Нейроаксиальная анестезия, послеродовая тромбопрофилактика и назначение нестероидных противовоспалительных препаратов не могут быть использованы у данной категории больных [8, 18].

NB! Ведение беременных с врожденными нарушениями системы гемостаза – сложная задача. Ее решение связано со взаимодействием с генетиками, гематологами, неонатологами, анестезиологами и прочими специалистами

Врожденный дефицит фибриногена – это аутосомное рецессивно или доминантно наследуемое расстройство гемостаза, различающееся по количественным (афибриногенемия или гипофибриногенемия) или качественным (дисфибриногенемия) признакам. Эта патология связана с дефектами белковых цепей Aa, Bb или с, что снижает количество функционально полноценного фибриногена [12]. Данной категории пациенток перед проведением оперативного вмешательства, проводниковой анестезии или родами осуществляют введение концентрата фибриногена или свежезамороженной плазмы. Для контроля системы гемостаза используют тромбоэластографию [14].

Эксперты из Бельгии, Франции Швейцарии, используя методологию *Delphi*, создали консенсус по ведению пациенток с гипо- и афибриногенемией [6]. Основные рекомендации: вторичная профилактика концентратом фибриногена должна проводиться после первичного эпизода жизнеугрожающего кровотечения; целевая концентрация фибриногена на фоне проводимой профилактики должна достигать 0,5 г/л; в случае афибриногенемии инфузию концентрата фибриногена проводят на основании наличия кровотечений у членов семьи; пациентам с умеренным дефицитом фибриногена ($\geq 0,5$ г/л) и отсутствием анамнестического риска кровотечения концентрат фибриногена не назначают профилактически; во время беременности проводят ежемесячный мониторинг уровня фибриногена и УЗИ-контроль за состоянием плаценты и ростом плода; заместительная терапия концентратом фибриногена всегда должна сопровождать антикоагулянтную терапию у пациенток с афибриногенемией и тромбозом; антикоагулянтную терапию проводят только препаратами низкомолекулярного гепарина. Этот консенсус не дает

ответы на все вопросы, но может быть полезен клиницистам. Таким образом, если уровень фибриногена ниже 0,5 г/л, необходимо использовать его концентрат в дозе 50–100 мг/кг массы тела для поддержания концентрации более 1 г/л [13]. При незначительной крово-

точивости возможно применение транексамовой кислоты. Следует избегать нейроаксиальной анестезии и введения нестероидных противовоспалительных препаратов. В родах нежелательно наложение полостных акушерских щипцов, проведение вакуум-экстракции плода и инвазивного мониторинга плода, так как у него повышен риск дефицита фибриногена [11].

Врожденная патология тромбоцитов также относится к редким геморрагическим синдромам. Она может проявляться функциональными нарушениями или тромбоцитопенией, которые могут быть обусловлены дефектами структуры тромбоцитов. Основные клинические проявления связаны с петехиями на коже и слизистых [8, 9, 19, 21]. Хотя 30–50% этих заболеваний имеют неустановленную этиологию, точная диагностика позволяет оценивать риск кровотечения у конкретного пациента. Наибольшей опасностью развития геморрагических осложнений сопровождаются тромбастения Гланцмана и синдром Бернара-Сулье. У этих пациентов необходимо использование тромбомассы для профилактики и лечения кровотечений. Перинатальный период новорожденных, которые рождены от матерей с указанными заболеваниями, требует особого внимания. Также почти у 50% данной категории женщин отмечается необходимость гемотрансфузии в родах и раннем послеродовом периоде [13].

Тромбастения Гланцмана наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Риск выкидыша, родового или послеродового кровотечения и геморрагических осложнений неонатального периода повышен у данных больных. У некоторых пациентов отмечено наличие антител к гликопротеинам тромбоцитов, что иногда сопровождается неонатальной иммуноной тромбоцитопенией и внутричерепными кровоизлияниями [21, 23].

Поэтому в ведении беременных необходимо участие смежных специалистов.

Пациенткам с тромбастенией Гланцмана или синдромом Бернара-Сулье может быть показана трансфузия тромбомассы для лечения спонтанного кровотечения, геморрагических осложнений вследствие травмы или оперативного вмешательства. К переливанию тромбоцитов необходимо всегда подходить очень обоснованно. Это связано со значительным риском изоиммунизации HLA антигенами или гликопротеинами мембран тромбоцитов, что способствует развитию рефрактерности к лечению. Поэтому предпочтительно использование препаратов крови постоянного донора. При отсутствии такой возможности следует исключить попадание лейкоцитов реципиенту [13]. Прочими важными аспектами менеджмента пациенток с этими заболеваниями являются: вакцинация против гепатита В, отказ от использования НПВП, соблюдение гигиены полости рта, коррекция дефицита железа и пренатальная диагностика [17]. Многие варианты лечения могут быть использованы ситуативно на фоне кровотечения: кровоостанавливающие губки и клеи, взвесь эритроцитов, транексамовая кислота и рекомбинантный фактор VII [19]. Введение транексамовой кислоты следует начинать с момента начала родов и продолжать в послеродовом периоде до уменьшения количества лохий. Десмопрессин не может быть использован в качестве монотерапии. Нейроаксиальная анестезия не используется в родах [13].

Ведение беременных с врожденными нарушениями системы гемостаза является сложной задачей. Ее полноценное решение связано со взаимодействием с генетиками, гематологами, неонатологами, анестезиологами и прочими специалистами. Во многом зависит от лабораторной базы и службы крови. Обеспечение качественной помощи данной категории пациенток является резервом для снижения материнской заболеваемости и смертности. Прежде всего, это касается послеродовых кровотечений. Также очень важно понимать природу возникновения геморрагического синдрома у некоторых новорожденных. Поэтому необходимо стремиться к использованию международного опыта и в сложных условиях украинской медицины.

Полный перечень литературы на сайте Extempore.info 