

**Н.В.Лищенко, О.Ю.Прокашева, Т.М.Широкова**  
**ТЕЧЕНИЕ И ИСХОД БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИНЫ**  
**С БОЛЕЗНЬЮ ВИЛЛЕБРАНДА**

КОГБУЗ «Кировский областной клинический перинатальный центр»

Болезнь Виллебранда (БВ) - самый частый геморрагический диатез, аутосомно наследуемый дефицит или аномальная структура синтезируемого в эндотелии сосудов макромолекулярного компонента фактора VIII – фактора Виллебранда (vWF). Распространенность болезни Виллебранда составляет около 1% в популяции [1,6].

При недостатке (абсолютном или относительном) фактора Виллебранда нарушается взаимодействие стенок сосудов с тромбоцитами, вследствие чего повышается ломкость микрососудов (положительные пробы на ломкость капилляров). При большинстве форм резко возрастает время кровотечения, снижается адгезивность тромбоцитов к субэндотелию и их агрегация под влиянием ристоцетина. Одновременно в большей или меньшей степени снижается коагуляционная активность фактора VIII, что встречается как при болезни Виллебранда, так и при легких формах гемофилии А. Возможно увеличение показателей протромбинового времени и АЧТВ.

Определение уровня ф. Виллебранда не всегда дает нужную информацию, поскольку может быть нормальным при типе 1 и имеет низкую прогностическую ценность в отношении развития кровотечения [2]. Уровень ф.VIII – основной показатель риска кровотечения во время родов или операции [2]. Количество тромбоцитов может находиться в пределах нормы. Тромбоцитопения встречается редко – при типе 2В [5].

Различают три формы болезни Виллебранда. Наиболее тяжелые кровотечения развиваются при типе 3, когда имеется абсолютный дефицит ф. Виллебранда, но он встречается крайне редко.

При диагностике заболевания необходимо тщательно собирать анамнез с учетом детского возраста, обращая внимание на такие проявления как меноррагии, начиная с менархе, носовые, десневые, желудочно-кишечные кровотечения без установленного источника, гематомы при минимальной травме, длительные геморрагии после экстракции зуба и крупные гематомы после венепункций, а так же кровотечения при предшествующих родах.

Учитывая, что болезнь Виллебранда является врожденной патологией, необходимо знать о влиянии беременности на течение заболевания и учитывать особенности ведения этих пациенток [4]. Несмотря на то, что для большинства женщин с болезнью Виллебранда беременность безопасна, более того, обычно наблюдается улучшение течения заболевания, ремиссия за счёт возрастания коагулянтной активности фактора VIII, получаемого

матерью от плода. С конца II - начала III триместра беременности коагулянтная активность фактора VIII возрастает до 500% [2]. Может уменьшиться (нормализоваться) время кровотечения, повыситься адгезивность тромбоцитов, появиться ристоцитин-агрегация и повыситься коагулянтная активность фактора VIII. Однако у большинства больных адаптация системы гемостаза к гестационному процессу неполноценна.

Периоды гестационного процесса, представляющие наибольшую опасность в плане развития серьезных кровотечений:

1. выкидыш на ранних сроках
2. искусственный аборт в I триместре беременности
3. поздний послеродовой (6-10 дни) и послеоперационный (6-13 сутки) периоды, так как уровень фактора VIII и фактора Виллебранда падает, а полного заживления раневой поверхности еще не произошло [3].

После родов концентрацию vWF необходимо определять в течение, по крайней мере 2-3 недель [6]. Значительное снижение концентрации vWF вскоре после родоразрешения может служить показанием к применению десмопрессина [7].

Лечение также зависит от формы болезни Виллебранда и предстоящих инвазивных вмешательств (роды, операция кесарева сечения). При 1 типе болезни Виллебранда показано внутривенное введение десмопрессина 0,3-0,4 мкг/кг [5,6] (в РФ не зарегистрирован). При других типах БВ (2А, 2В) он практически неэффективен [6]. Кроме того, производители рекомендуют применять его во время беременности с осторожностью [6].

При необходимости гемостатической терапии при 2 и 3 типе БВ следует использовать концентраты, содержащие vWF [7]. Доза концентрата определяется в зависимости от уровня фактора VIII, определенного на сроке 28-30 недель беременности [5].

При соответствующей профилактике женщины с БВ могут рожать через естественные родовые пути с эпидуральной анестезией, если прокагулянтная активность ф. VIII составляет не менее 40% , кесарево сечение возможно при 50% [8]. Выбор сроков и методов родоразрешения осуществляется по акушерским показаниям.

Профилактика тромбоэмболических осложнений не должна проводиться рутинно пациенткам с БВ во время хирургического вмешательства. Она может быть назначена в связи с повышенным риском тромбоза пациенткам, получающим высокие дозы vWF /fVIII [6]

Применение криопреципитата и СЗП с заместительной целью опасно в отношении передачи инфекционных заболеваний вирусной этиологии. Кроме этого необходимы очень большие дозы СЗП для достижения терапевтического уровня ф. VIII и это лечение должно применяться только в крайних, безвыходных случаях [5].

В связи с этим представляем клинический случай ведения пациентки с болезнью Виллебранда 2В тип.

**Случай из практики.** Пациентка Б., 29 лет поступила 31.07.2013г. в отделение патологии беременности Кировского областного клинического перинатального центра (КОКПЦ) с жалобами на геморрагические высыпания на коже по всему телу, темно-коричневые выделения из половых путей, носовые кровотечения 1-2 раза в неделю, периодические схваткообразные боли в низу живота.

Из анамнеза заболевания известно, что болезнь Виллебранда впервые выявлена в возрасте 4 лет, проявлялась кожным геморрагическим синдромом и носовыми кровотечениями. У отца (со слов матери) - заболевание крови с повышенной кровоточивостью.

Настоящая беременность третья. Первая беременность в 2006 году протекала с усилением проявлений кожного геморрагического синдрома. Роды срочные, самостоятельные, осложнившиеся на 7 сутки поздним массивным послеродовым кровотечением с геморрагическим шоком, потребовавшим заместительной терапии препаратами крови и VIIa фактором свертывания крови. Ребенок болен болезнью Виллебранда, наблюдается в Кировском НИИ гематологии и переливания крови (КНИИГиПК).

Вторая и третья беременности закончились прерыванием в сроке 7-8 недель. Выскабливание полости матки проводилось на фоне заместительной терапии факторами свертывания крови VWF/FVIII.

Женщина постоянно наблюдается в КНИИГиПК. На сроке 12 недель настоящей беременности проходила стационарное обследование и лечение в клинике института. На фоне настоящей беременности наблюдалось усиление интенсивности кожных геморрагий. Из особенностей лабораторного исследования – сниженная степень агрегации тромбоцитов с АДФ 2,5 мкг/мл - 11%, с адреналином 2,5 мкг/мл - 10%, с коллагеном - 8%. Коагуляционный гемостаз в пределах нормы.

При поступлении в КОКПЦ объективно: множественные экхимозы различной давности по всей поверхности тела, за исключением лица, на коже передней брюшной стенки - яркие множественные петехии, выделения из половых путей темно-коричневые. Лабораторные данные – тромбоциты  $116 \times 10^9$  /л, АЧТВ 36 сек, фибриноген 6,3 г/л, протомбиновый индекс 84,4%, МНО 1,07.

Сформулирован диагноз: беременность 39 нед. Предвестники родов. Болезнь Виллебранда 2В тип, легкое течение. Кожный геморрагический синдром. Рецидивирующее носовое кровотечение. Ожирение 1 степени. Пациентка проконсультирована гематологом, рекомендовано назначить преднизолон 90 мг/сут внутривенно, дицинон 4 мл 3 раза в день внутривенно.

Регулярная родовая деятельность развилась 2.08.2013 г. с 2 часов 15 минут. При переводе в родовое отделение - выделения из половых путей с прожилками алой крови, десневое кровотечение, в общем анализе крови - снижение уровня тромбоцитов до  $51 \times 10^9$  /л, время свертывания 8 мин 45сек, длительность кровотечения более 10 мин. Начата трансфузия

свежезамороженной плазмы, болюсно внутривенно введено 120 мг преднизолона. Ведение родов консервативно-выжидательно. В 8 часов 15 минут диагностирована преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты. Показатели гемостаза на тот момент были следующими: АЧТВ - 87,3 сек, фибриноген - 6,0 г/л, ПТИ - 74,1% МНО - 1,19, время кровотечения - более 23 мин (кровотечение из мочки уха продолжалось в течение всей операции и прекратилось в 11 часов).

Роды закончены операцией экстренного кесарева сечения, анестезиологическое пособие – тотальная внутривенная анестезия. Произведен поэтапный хирургический гемостаз, баллонная тампонада матки (баллон удален через 6 часов). Заместительная терапия во время операции проводилась концентратом VWF/FVIII (препарат «ГематеП») в суммарной дозе 40 ЕД/кг по фактору VIII (всего введено 8 доз), также вводился «Транексам» в суммарной дозе 1000 мг. Общая кровопотеря составила 1000 мл.

При переводе в отделение реанимации – гемодинамика стабильная, в общем анализе крови (ОАК): гемоглобин - 83г/л, тромбоциты -  $22(78) \times 10^9$ /л, АЧТВ - 35 сек.

Через 12 часов после операции введено 3 дозы «ГематеП», затем ежедневно по 1 дозе через 12 часов до 5 суток послеродового периода.

Из особенностей течения послеродового периода: на вторые сутки – трансфузия эритроцитарной массы 750 мл с заместительной целью (Hb 64 г/л, после трансфузии – 92 г/л). На третьи сутки на внутренней поверхности правого плеча появился новый геморрагический элемент – экхимоз 3×5 см, при снятии повязки – края раны имббированы кровью, отделяемое из раны скудное, кровянистое. В ОАК: гемоглобин - 92г/л, тромбоциты -  $36(85) \times 10^9$ /л, АЧТВ - 32,5 сек.

После консультации гематолога назначен метилпреднизолон 500мг/сут внутривенно на 5 дней, продолжена заместительная терапия препаратом «ГематеП».

На фоне проводимого лечения нормализовались лабораторные показатели – увеличилось количество тромбоцитов до  $137(240) \times 10^9$  /л, нормализовалось АЧТВ, уровень фактора VIII на 6 сутки составил более 100%.

Швы сняты на 11 сутки, заживление per premium. Лабораторные показатели тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза в норме. Женщина выписана в удовлетворительном состоянии.

Ребенок, девочка, массой 3650 г, длиной 52 см, при рождении 8/8 баллов по шкале Апгар. Ранний адаптационный период протекал без особенностей, проявлений геморрагического синдрома не было, показатели гемостаза – в пределах нормы. Выписана домой на 11 сутки.

**Практическое значение.** В клинической практике акушерам гинекологам необходимо помнить о наследственной и приобретенной патологии системы гемостаза, которая может явиться причиной акушерских кровотечений.

Необходимо тщательно собирать анамнез, обращать внимание не только на проявления геморрагического синдрома у пациентки, но и у ее родственников. В случае установленного диагноза болезни Виллебранда, следует знать, что полноценная адаптация системы гемостаза к гестационному процессу в большинстве случаев не наступает, и риск кровотечения после родов остается достаточно высоким, так как это принципиальным образом может повлиять на течение и исход беременности и родов.

Таким образом, важным этапом на пути решения проблемы ведения беременных с патологией системы гемостаза, в частности болезнью Виллебранда, должна стать своевременная диагностика, а так же применение современных способов лечения данного заболевания. Как правило, при установленном до родов или операции диагнозе болезни Виллебранда удается избежать развития массивной кровопотери при проведении адекватной заместительной терапии.

#### Список литературы

1. Протокол ведения больных. Болезнь Виллебранда. ГОСТ Р 52600.1-2008
2. Куликов А.В. Острые нарушения гемостаза в акушерстве (кровотечения и тромбозы): Практическое руководство. Екатеринбург- 2007 – С.74-77
3. Соколова М.Ю. Экстрагенитальная патология у беременных.// Миклош. – 2010. - 25-33.
4. Айламазян Э.К., Репина М.А., Кузьминых Т.У.. Еще один взгляд на проблему акушерских кровотечений. Журнал акушерства и женских болезней. Том LVII. Выпуск 3/2008.С 3-10.
5. Kujovich JL. von Willebrand disease and pregnancy. J Thromb Haemost 2005;3: 246–53
6. ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России. Научно-практические рекомендации по лечению болезни Виллебранда: Пособие для врачей. Москва – 2013-44с.
7. Paul LF, Gianarade PLF. Pregnancy in women with inherited bleeding disorders. World federation of Haemophilia. Treatment of Haemophilia 2003; 29:9
8. Scharrer I. Womenwith von Willebrand disease. Haemostasiologie 2004; 24:44-49