

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 агглютинация 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 116×10^9 /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 51×10^9 /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