

УДК 618.3-06	UDC 618.3-06
<b>ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ С БОЛЕЗНЬЮ ВИЛЛЕБРАНДА</b>	<b>PARTICULARITY OF MANAGEMENT OF PREGNANT WOMEN WITH WILLEBRAND'S DISEASE</b>
Солнцева Алина Витальевна <i>ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», Краснодар</i>	Solntseva Alina Vitalievna <i>SBIHC «Region clinic hospital Nr 2», Krasnodar</i>
Тлехурай Анна Анатольевна <i>ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», Краснодар</i>	Tlekhuray Anna Anatolyevna <i>SBIHC «Region clinic hospital Nr 2», Krasnodar</i>
Шаповалова Ольга Александровна – канд. мед. наук <i>ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», Краснодар</i>	Shapovalova Olga Aleksandrovna – MD <i>SBIHC «Region clinic hospital Nr 2», Krasnodar</i>
Демченко Анна Игоревна <i>ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», Краснодар</i>	Demchenko Anna Igorevna <i>SBIHC «Region clinic hospital Nr 2», Krasnodar</i>
Шонус Татьяна Даниловна <i>ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», Краснодар</i>	Shonus Tatyana Danilovna <i>SBIHC «Region clinic hospital Nr 2», Krasnodar</i>
Шахидова Камила Алишеровна <i>ГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», Краснодар</i>	Shakhidova Kamila Alisherovna <i>SBEA HE «Kuban state medical university», Krasnodar</i>
Хорольская Валентина Вадимовна <i>ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж</i>	Khorolskaya Valentina Vadimovna <i>FSBEI HE VSMU named after. N. N. Burdenko Ministry of Health of Russia, Voronezh</i>
Болезнь Виллебранда – фенотипически гетерогенная коагулопатия, основным проявлением которой является геморрагический синдром микроциркуляторного или смешанного типов спонтанного и посттравматического характера. Для беременности характерна гиперкоагуляция, на фоне которой фактор Виллебранда и фактор VIII значительно повышаются во время беременности у здоровых женщин. У беременных с болезнью Виллебранда наблюдается гораздо менее выраженное увеличение факторов, что при отсутствии заместительной терапии может спровоцировать отсроченное послеродовое кровотечение. В статье представлены два случая успешного ведения беременности, родоразрешения и послеродового периода пациенток с болезнью Виллебранда.	Von Willebrand disease is a phenotypically heterogeneous coagulopathy, the main manifestation of which is hemorrhagic syndrome of microcirculatory or mixed types of spontaneous and post-traumatic nature. Pregnancy is characterized by hypercoagulability, against which von Willebrand factor and factor VIII increase significantly during pregnancy in healthy women. Pregnant women with von Willebrand disease demonstrate much less factor increasing. In case of absence of replacement therapy the delayed postpartum hemorrhage can be provoked. This article presents two cases of successful management of pregnancy, delivery and the postpartum period in patients with von Willebrand disease.
Ключевые слова: КРОВОТЕЧЕНИЕ, КОАГУЛОПАТИИ, БОЛЕЗНЬ ВИЛЛЕБРАНДА, ФАКТОР ФОН ВИЛЛЕБРАНДА, ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ, РОДОРАЗРЕШЕНИЕ	Key words: BLEEDING, COAGULOPATHY, VON WILLEBRAND'S DISEASE, VON WILLEBRAND FACTOR, COURSE OF PREGNANCY, DELIVERY

Болезнь Виллебранда – фенотипически гетерогенная коагулопатия с аутосомно-рецессивным или аутосомно-доминантным типами наследования. Она проявляется количественным дефицитом или функциональной аномалией фактора фон Виллебранда, приводящая к дисфункции тромбоцитов [2].

Фактор фон Виллебранда (vWF) синтезируется и секретируется эндотелием сосудов, чтобы стать частью периваскулярной матрицы [4]. Фактор фон Виллебранда выполняет две важные функции гемостаза: во-первых, привлекает и связывает тромбоциты в месте повреждения сосудов, способствуя агрегации тромбоцитов, скрепляясь с рецептором на мембране поверхности тромбоцитов (гликопротеина Ib/IX) [9]; во-вторых, действует как защитная молекула – носитель прокоагулянтного фактора VIII (FVIII), имеющая решающее значение для поддержания нормального уровня циркулирующего FVIII.

Исследования, которые были основаны на микроскопии с высоким разрешением, продемонстрировали, что при отсутствии повреждения стенки сосуда и в условиях низкого сдвига циркулирующий мультимерный гликопротеин плазмы крови vWF существует в глобулярной или складчатой форме, не допускающей адгезии тромбоцитов. Однако при высоких скоростях сдвига или поврежденной эндотелиальной стенке глобулярный vWF быстро раскручивается и удлиняется, превращаясь в высокоактивную поверхность для адгезии тромбоцитов [9]. В этом развернутом состоянии vWF служит субстратом для металлопротеазы ADAMTS-13, которая расщепляет сверхкрупные мультимеры vWF на субъединицы Y1605 и M1606. Процесс расщепления vWF металлопротеазой ADAMTS-13 запускается при повреждении сосудов, когда сверхкрупные мультимеры vWF высвобождаются из телец Вейбеля – Паладе. Металлопротеаза ADAMTS-13 способна расщепить vWF, если он находится в «раскрытом» состоянии [1, 7].

Выделяют несколько вариантов (типов) болезни Виллебранда:

**Тип 1:** частичный количественный дефицит vWF.

**Тип 2:** качественный дефект vWF:

– Тип 2А: снижение количества высокомолекулярных мультимеров vWF вследствие повышенной чувствительности к протеазе ADAMTS-13, которая расщепляет сверхвысокомолекулярные мультимеры vWF.

– Тип 2В: качественные варианты с повышенным сродством к гликопротеину Ib (GPIb) тромбоцитов.

– Тип 2М: снижение ристоцетин-кофакторной активности vWF при нормальном содержании антигена vWF; нормальная мультимерная структура vWF.

– Тип 2N: качественные варианты с заметно сниженным сродством к фактору VIII.

**Тип 3:** практически полный дефицит VWF и низкая активность [3].

Основное проявление болезни Виллебранда – геморрагический синдром микроциркуляторного или смешанного типов спонтанного и посттравматического характера. При болезни Виллебранда 1 и 2 типов преобладает микроциркуляторный тип кровоточивости: экхимозы, кровотечения из слизистых (десневые, носовые), меноррагии, кровотечения при проведении хирургических вмешательств и инвазивных диагностических процедур. При различных типах болезни Виллебранда, характеризующихся выраженным снижением уровня FVIII (2А, 2N, 3), часто наблюдается смешанный (микроциркуляторно-гематомный) тип геморрагического синдрома. Болезнь Виллебранда 3 типа характеризуется жизнеугрожающими кровотечениями [10].

Женщины испытывают естественные физиологические явления (менструации, беременность и роды), которые могут привести к обильному кровотечению даже при отсутствии нарушения свертываемости крови. Беременность считается состоянием гиперкоагуляции, поскольку на протяжении

всего периода беременности повышаются некоторые гемостатические факторы. Фактор VII, фактор X, фибриноген и ингибитор активатора плазминогена типа 1 увеличиваются, тогда как уровень свободного белка S снижается. Эти изменения считаются адаптивными при подготовке к родам. Фактор Виллебранда и фактор VIII значительно повышаются во время беременности у здоровых женщин, достигая максимального уровня в третьем триместре, причем уровни значительно превышают 100 ед./дл к моменту родов. В то время как уровни фактора фон Виллебранда (vWF) и фактора VIII (FVIII) увеличиваются при здоровой беременности на 200–250 %, у беременных с болезнью Виллебранда наблюдается гораздо менее выраженное их увеличение [5.]

Однако некоторые периоды гестационного процесса, учитывая широкую гетерогенность фенотипов и основных патофизиологических механизмов, связанных с заболеванием, представляют особенно большую опасность для женщин, страдающих болезнью Виллебранда.

Различный характер изменений, наблюдаемых во время беременности, фактора фон Виллебранда и фактора VIII (ФVIII), белка, переносимого фактором Виллебранда, предусматривает тщательное обследование беременных женщин с болезнью Виллебранда для планирования наиболее подходящего лечения во время родов [6].

На ранних сроках беременности в I триместре возможны такие осложнения, как выкидыш. Если при прогрессировании беременности не наблюдается уменьшение времени кровотечения, сохраняется крайне низкая адгезивность тромбоцитов, отсутствует ристомицин-агрегация, содержание фактора VIII-К – не более 30 %, очень высокий риск кровотечения и кровоточивости в послеродовом или послеоперационном периодах.

Такие ситуации предусматривают обязательную предварительную специальную подготовку к родам и оперативному вмешательству. Наиболее

тяжелым осложнением является преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты с последующим массивным кровотечением [8].

У женщин с болезнью Виллебранда, у которых базальные уровни фактора Виллебранда и фактора VIII  $>30$  ед./дл, как правило, нормализуются к концу беременности, специфическая антигеморрагическая профилактика требуется редко. У пациентов с базальным уровнем  $<20$  ед./дл обычно наблюдается незначительное его увеличение, и требуется специфическое их лечение [2]. Некоторых женщин можно лечить десмопрессином, тогда как пациентам, не реагирующим на этот препарат или имеющим противопоказания к нему, необходима заместительная терапия. У последних риск вагинального кровотечения во время беременности может быть увеличен, требуется профилактика концентратами фактора Виллебранда. Аналогичным образом у женщин с болезнью Виллебранда 2 типа, у которых сохраняется сниженная активность фактора Виллебранда на протяжении всей беременности, наблюдается увеличение дефектного эндогенного фактора Виллебранда. Это приводит к увеличению уровней антигена факторов Виллебранда и FVIII, но не к активности VW. Таким женщинам необходима заместительная терапия концентратами FVIII/ vWF. Если заместительную терапию не продолжать в течение нескольких дней, то может возникнуть отсроченное послеродовое кровотечение. Уровни фактора Виллебранда и фактора VIII остаются низкими на протяжении всей беременности у женщин с болезнью Виллебранда 3 типа, что предусматривает необходимость начала заместительной терапии в антенатальном периоде [2, 6].

Выбор сроков и методов родоразрешения проводится по стандартным акушерским показаниям. При соответствующей профилактике женщины с болезнью Виллебранда могут рожать самостоятельно. При решении вопроса о способе родоразрешения (вагинальное или оперативное), если ожидается рождение ребенка с болезнью Виллебранда, оптимальным является наиболее атравматичный способ. Оперативное родоразрешение путем кесарева сечения

можно проводить при FVIII:C не менее 50 %. Вакуум-экстракция является опасной и не должна проводиться в отношении плодов, у которых подозревается болезнь Виллебранда [10]. С учетом высокого риска развития кровотечения выписка родильниц из стационара проводится не ранее седьмых суток после консервативных родов и десятых суток после операции кесарева сечения.

В статье представлены два случая успешного ведения беременности и родоразрешения пациенток с болезнью Виллебранда.

### **КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ № 1**

Пациентка К., 22 лет, на сроке 39 нед поступила в родильное отделение Перинатального центра (ПЦ) ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» (ККБ № 2) с жалобами на регулярные схватки с 22:30. Из анамнеза известно, что с 2018 г. была установлена болезнь Виллебранда, которая проявлялась частыми носовыми кровотечениями до 13 раз в день. Пациентка принимала препарат Октанат с 2018 г., с последующей заменой на Берияте, действующим веществом которых является фактор свертывания крови VIII. По основному заболеванию пациентка К. наблюдалась ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» (КОД № 1) министерства здравоохранения Краснодарского края. Настоящая беременность первая, наступила самостоятельно.

#### **Течение беременности**

Пациентка К. встала на учет в женскую консультацию по месту жительства в 10 нед. Первый триместр осложнился рвотой средней степени тяжести. По поводу рвоты проводили консервативное лечение церукалом. В 8 и 16 нед пациентка перенесла ОРВИ, в 18 нед – острый трахеобронхит, острый конъюнктивит, по поводу которых была проведена антибиотикотерапия Сумамедом 500 в течение 6 дн, назначен дексаметазон в дозе 8 мг однократно. На втором скрининге (22 нед) был выявлен УЗ-маркер хромо-

сомный аномалии (ХА): микрогастрия – аномалия развития плода. На консультации генетика была показана инвазивная пренатальная диагностика, от которой пациентка отказалась. В 33 нед она консультирована онкологом КОД № 1, обследована, FVIII – 95,00 %, антиген фактора Виллебранда – 67,5 %, что не потребовало проведения заместительной терапии. В 27 и 34 нед пациентка находилась на стационарном лечении по месту жительства в связи с угрожающими преждевременными родами, где получала консервативное лечение (платифиллина гидрокарбонат, спазмолитики, магниевая терапия). В 36 нед на УЗИ плода в Перинатальном центре не было выявлено патологии плода, рекомендовано родоразрешение в ПЦ ККБ № 2.

### **Родоразрешение**

При поступлении в родильное отделение Перинатального центра ККБ № 2 у пациентки отмечались схватки через каждые 5 мин, по 30 с, средней силы. По УЗИ плода размеры соответствуют доношенной беременности, предполагаемый вес плода (ПВП) – 3600–3700 г, плацента расположена по задней стенке матки в нормальном положении, ее толщина – 38 мм, структура с петрификатами; степень зрелости II; количество околоплодных вод нормальное, индекс амниотической жидкости (ИАЖ) – 15 см (таблица 1).

Таблица 1 – Показатели коагулограммы при поступлении в стационар

Фибриноген	5,07 г/л
Растворимый фибрин-мономерный комплекс (РФМК)	26 мг
Протромбиновое время (ПТВ)	13,8 с
Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)	29,1 с

Принято решение вести роды консервативно, через естественные родовые пути. В связи с высоким риском развития эпидуральной гематомы на фоне болезни Виллебранда было показано обезболивание с помощью наркотических анальгетиков.

У пациентки послеродовой период протекал без осложнений (таблица 2).

Таблица 2 – Показатели коагулограммы в послеродовом периоде

Фибриноген	4 г/л
Растворимый фибрин-мономерный комплекс (РФМК)	26 мг
Протромбиновое время (ПТВ)	11,2 с
Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)	30,7 с
Антитромбин III	120 %
Международное нормализованное отношение (МНО)	0,94

В результате анемии легкой степени проводили терапию препаратами железа. На седьмые сутки после родов пациентка была выписана с ребенком с рекомендациями обратиться в КОД № 1 с целью определения уровня фактора VIII, антигена фактора Виллебранда с последующей консультацией гематолога КОД № 1 в плановом порядке.

### **КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ № 2**

Пациентка В, 1993 года рождения, встала на учет в женскую консультацию по месту жительства в 9 нед. Из анамнеза известно, что в 2020 г. была установлена болезнь Виллебранда. В клинической картине отмечали обильные длительные менструации до трех недель, носовые кровотечения, кожный геморрагический синдром. Лабораторно определяли инициальный уровень фактора Виллебранда – 25 %. В течение 6 мес пациентка находилась на заместительной терапии фактора VIII и фактора Виллебранда – по требованию 8 флаконов, затем 6 мес – 16 флаконов. Эффекта от терапии не наблюдали. Далее в течение года пациентка принимала витамин С, фолиевую кислоту и препараты железа, на этом фоне отмечали исчезновение симптомов. Настоящая беременность вторая, первая была в 2014 г. Родоразрешение путем операции кесарева сечения в связи с крупным плодом (4620 г).

#### **Течение беременности**

На сроке 14 нед пациентка В. перенесла ОРВИ без подъема температуры. Лечение осуществляла самостоятельно препаратами: ларипронт, аквалор. В третьем триместре была направлена на консультацию к онкогематологу.



тологу в КОД № 1. Консультацию не прошла, препараты для заместительной терапии не получала. Пациентка была консультирована гематологом ККБ № 2, по акушерской ситуации было рекомендовано родоразрешение.

### Родоразрешение

На сроке 39 нед 1 день пациентка поступила с жалобами на отхождение светлых околоплодных вод. С учетом преждевременного излития околоплодных вод у беременной с рубцом на матке после операции кесарева сечения, отказа от консервативного ведения родов составлен оперативный план обследования и родов пациентки. По УЗИ ПВП –  $(3390 \pm 497)$  г; плацента по задней стенке в нормальном положении, степень зрелости III, толщина рубца 2–2–2 мм (таблицы 3–5).

Таблица 3 – Общий анализ крови при поступлении в стационар

Лейкоциты	$13 \cdot 10^9/\text{л}$
Эритроциты	$4,18 \cdot 10^{12} \text{ г/л}$
Гемоглобин	10,6 г/л
Гематокрит	32,5 %
Тромбоциты	$349 \cdot 10^9 \text{ г/л}$

Таблица 4 – Коагулограмма при поступлении в стационар

Фибриноген	4,98 г/л
Растворимый фибрин-мономерный комплекс (РФМК)	22 мг
Протромбиновое время (ПТВ)	12,9 с
Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)	25,5 с

Таблица 5 – Биохимия крови при поступлении в стационар

С-реактивный белок (СРБ)	4,3 мг/л
Общий белок	62 г/л
Мочевина	3 ммоль/л
Креатинин	66,9 мкмоль/л
Общий билирубин	6,5 мкмоль/л
Глюкоза	5,08 ммоль/л
Аспаратаминотрансфераза (АСТ)	57 Ед./л
Аланинаминотрансфераза (АЛТ)	39 Ед./л
Щелочная фосфатаза	153 Ед./л
Лактатдегидрогеназа (ЛДГ)	318 Ед./л

В связи с развившейся острой гипоксией на фоне возникшей родовой деятельности роженица была прооперирована. При кесаревом сечении методом анестезии была выбрана спинномозговая анестезия. Родилась доношенная девочка массой – 3110 г, длиной – 54 см, с оценкой по шкале Апгар 8–8 баллов. Послед отделился самостоятельно, удален за пуповину. Профилактику послеродового кровотечения проводили карбетоцином. Операция прошла без осложнений (таблица 6). Общая кровопотеря составила 500 мл. После операции пациентка была переведена в отделение реанимации. Послеоперационных осложнений не наблюдалось, состояние сохранялось стабильным.

Таблица 6 – Общий анализ крови в послеродовом периоде

Лейкоциты	7,55 $10 \cdot 9/л$ ,
Эритроциты	2,94 $10 \cdot 12г/л$
Гемоглобин	10,0 г/л
Гематокрит	32,0 %
Тромбоциты	498 $10 \cdot 9 г/л$

Таблица 7 – Коагулограмма в послеродовом периоде

Фибриноген	6,83 г/л
Растворимый фибрин-мономерный комплекс (РФМК)	26 мг
Протромбиновое время (ПТВ)	13,4 с
Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)	29,8 с

Таблица 8 – Биохимия крови в послеродовом периоде

Общий белок	54 г/л,
Мочевина	3,8 ммоль/л
Креатинин	67,2 мкмоль/л
Общий билирубин	3,5 мкмоль/л
Глюкоза	3,54 ммоль/л
Аспаратаминотрансфераза (АСТ)	20 Ед./л
Аланинаминотрансфераза (АЛТ)	23 Ед./л
Лактатдегидрогеназа (ЛДГ)	323 Ед./л

Послеоперационный период протекал без осложнений. Родильница была выписана домой с ребенком на 10-е сутки. Пациентке рекомендовано обратиться в КОД № 1 с целью определения уровня фактора VIII, антигена

фактора Виллебранда с последующей консультацией гематолога в плановом порядке.

### **ВЫВОДЫ**

В приведенных клинических ситуациях представлен опыт успешного ведения беременности на фоне болезни Виллебранда. Несмотря на наличие рисков и осложнений при этом заболевании, с учетом гетерогенности типов болезни Виллебранда и особенностей их лечения, ведение беременности в условиях многопрофильного стационара и родоразрешение в Перинатальном центре 3А группы ККБ № 2 позволили достичь благоприятного исхода для матери и ребенка.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Managing Pregnant Women with Hemophilia and von Willebrand Disease: How Do We Provide Optimum Care and Prevent Complications? *International Journal of Women's Health* » Volume 14 Published 12 September 2022. Volume 2022:14. Pages 1307–1313 Professor Elie Al-Chaer.
2. Pregnancy and delivery in women with von Willebrand disease Giancarlo Castaman, Paula D. James 20 May 2019 *European Journal of Haematology* Volume 103, Issue 2 / *J. David, M. D. Kuter, D. Phil* // Harvard. Medical. School, 2019.
3. *Leebeek F. Von Willebrand's Disease / F. Leebek, J. Eikenboom* // *N. Engl. J. Med.* – 2016; 375:2067–2080.
4. MSD справочник. Болезнь Виллебранда / *J. David, M. D. Kuter, D. Phil* // Harvard Medical School, 2022.
5. *James A. H. Bleeding events and other complications during pregnancy and childbirth in women with von Willebrand disease / A. H. James, M. G. Jamison* // *J. Thromb. Haemost.* – 2007; 5:1165–1169.
6. Postpartum haemorrhage: prevention and treatment / *L. Sentilhes, B. Merlot, H. Madar, F. Sztark, S. Brun, C. Deneux-Tharaux* // *Expert Rev Hematol.* – 2016; 9:1043–1061.
7. Sequence and structure relationships within von Willebrand factor / *Y.-F. Zhou, E. T. Eng, J. Zhu et al.* // *Blood.* – 2012; 120(2): 449–58.
8. Экстрагенитальная патология в акушерстве: Болезнь Виллебранда и беременность / под ред. *М. Ю. Соколовой*, 2012.
9. Прогностическое значение фактора фон Виллебранда в клинической практике / *К. Н. Григорьева, В. О. Бицадзе, Д. Х. Хизроева, В. И. Цибизова, М. В. Третьякова, Д. В. Блинов, Л. Л. Панкратьева, Н. Р. Гашимова, Ф. Э. Якубова, А. С. Антонова, Ж.-К. Гри, И. Элалами, А. Д. Макацария* // *Акушерство, гинекология, репродукция.* – 2022. – Т. 16, № 5.
10. Болезнь Виллебранда : клинические рекомендации МЗ РФ / Национальное гематологическое общество, Национальное общество детских гематологов и онкологов, 2018.