

Особенности течения беременности у женщин с наследственными заболеваниями крови

Э.А.Кадымова¹, Л.М.Рзакулиева²,*Г.М.Эфендиева²

*e-mail: dc_gunelefenidiyeva@mail.ru

Азербайджанский Государственный Институт Усовершенствования врачей им. А. Алиева, кафедра гематологии¹, кафедра акушерства и гинекологии², Баку, Азербайджан

Авторами представлены современные взгляды на ведение беременных с наследственными заболеваниями крови, в частности, болезнь Виллебранда, гемофилия А, В, микросфероцитарная анемия и талассемия. Наряду с данными литературы приводятся данные, основанные на собственном практическом опыте. По мнению авторов, вследствие значительной изменчивости гемостатического ответа у беременных с болезнью Виллебранда, существенное значение имеет регулярный мониторинг уровня фактора Виллебранда и эти исследования должны выполняться в начале беременности, при выполнении каких-либо инвазивных процедур и в третьем триместре. У женщин с болезнью Виллебранда 2 В типа важно также контролировать количество тромбоцитов. При снижении активности фактора Виллебранда менее 50 МЕ/дЛ, необходимо выполнять профилактическое лечение концентратами фактора Виллебранда при выполнении любых инвазивных процедур и при ведении родов. Авторы не исключают, что большинство больных талассемией нуждаются в методах вспомогательной репродукции. Таким образом, проблема ведения беременных женщин с наследственными заболеваниями крови нуждается в проведении дальнейших исследований и поиске новых подходов к изучению детерминации репродуктивного здоровья.

Ключевые слова: беременность, заболевания крови, наследственность, фактор Виллебранда, гемофилия, микросфероцитарная анемия, талассемия.

Совершенствование охраны материнства является приоритетным направлением современной медицины. Важным остается изучение влияния экстрагенитальной патологии у женщины на течение беременности и родов.

Одной из наиболее чувствительных систем женского организма, реагирующих на воздействие неблагоприятных факторов внешней и внутренней среды независимо от их природы, которые вначале носят обратимый характер, является репродуктивная система [4]. Общий вклад влияния наследственности в развитие патологии репродуктивной функции женщин до конца не изучен, но предположительно может достигать 83,6% [4].

В последнее десятилетие во всем мире наблюдается интерес исследователей к проблемам женщин с наследственными нарушениями гемостаза, что способствовало существенному улучшению осведомленности в

области патологии системы гемостаза у женщин.

Адаптация системы гемостаза, развивающаяся у беременных и достигающая максимальной выраженности перед родами, способствует снижению частоты проявлений наследственных дефектов системы гемостаза, связанных со снижением свертываемости крови. Вместе с тем такие осложнения беременности и родов, как гестоз, HELLP-синдром, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, эмболия околоплодными водами протекают с развитием ДВС-синдрома (диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови), в связи с чем у женщин с врождённой коагулопатией возможна фатальная гипокоагуляция. Женщины с врожденными нарушениями системы гемостаза подвергаются риску ряда гинекологических проблем, возможно с более высокой вероятностью, чем женщины без нарушений свертывающей системы крови

Риск фатального нарушения свертываемости крови крайне высок у женщин с массивной акушерской кровопотерей, развившейся на фоне предлежания плаценты, шеечной и перешеечной беременности, разрыва матки [4].

Поскольку процесс имплантации, инвазии трофобласта и дальнейшего формирования плаценты является результатом взаимодействия различных факторов свертывания крови, форменных элементов крови, эндотелиоцитов и трофобласта, наличие генетических дефектов системы гемостаза, приводящих к гиперагрегации и гиперкоагуляции, служит причиной нарушения имплантации и плацентации и способствует отложению фибрина и иммунных комплексов на мембране синцитиотрофобласта. Вследствие нарушения инвазии трофобласта в спиральные артерии плацентарного ложа возникает невынашивание беременности, хроническая плацентарная недостаточность, задержка роста плода, гестоз, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты [4].

В популяции достаточно распространены геморрагические диатезы, основными из которых в акушерстве являются болезнь Виллебранда,

гемофилия А, В и др. Так, частота болезни фон Виллебранда в популяции составляет 1%, гемофилии А – 0,01%, гемофилии В – 0,001% [5,6].

Геморрагические диатезы при беременности проявляются маточными кровотечениями, коагулопатическими кровотечениями в последовом и раннем послеродовом периоде, гематомами влагалища и послеоперационного шва после оперативного родоразрешения, поздними послеродовыми кровотечениями. Как правило, у 35% женщин с геморрагическими диатезами при беременности происходят самопроизвольные выкидыши, преждевременные роды. С такой же частотой развивается гестоз. Чаще наблюдают преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты с массивным кровотечением [6,7]. Самым распространенным симптомом геморрагического диатеза у женщин с наследственным нарушением свертывания крови является меноррагия, который может быть первым или единственным симптомом.

Клинические проявления наследственных дефектов гемостаза разнообразны. В акушерстве общим для них является кровотечение во время родов. У ряда беременных (у 91 % с болезнью Виллебранда и у 62 % с другими дефектами наследственных факторов свертывания крови) за счет компенсаторной гиперкоагуляции, свойственной гестации, происходит адаптация системы свертывания крови в преддверии родов, что снижает риск кровотечения [6]. В послеродовом периоде при снижении компенсаторных возможностей системы гемостаза в родах могут появиться тяжелые кровотечения из матки. Наиболее опасными в плане развития кровотечения как во время родов, так и в послеродовом периоде являются преждевременные роды [6].

На основании собственного опыта следует отметить, что из-за значительной изменчивости гемостатического ответа у беременных с болезнью Виллебранда, существенное значение имеет регулярный мониторинг уровня фактора Виллебранда. Мы считаем, что эти исследования должны выполняться в начале беременности, при выполнении каких-либо инвазивных процедур и в

третьем триместре. У женщин с болезнью Виллебранда 2 В типа важно также контролировать количество тромбоцитов. При снижении активности фактора Виллебранда менее 50 МЕ/дЛ, необходимо выполнять профилактическое лечение концентратами фактора Виллебранда при выполнении любых инвазивных процедур и при ведении родов. Вполне вероятно, что женщины представляют большую геморрагическую готовность, если они испытывают кровотечения в ранние сроки беременности. Тем не менее, существует повышенный риск кровотечений, связанных с самопроизвольным абортом или при выполнении медицинского аборта. В одном из исследований отмечено, что 10% спонтанных абортов были осложнены кровотечениями, потребовавшими выполнения гемотрансфузий. Кроме того, периодическое кровотечение через 2 недели после выкидыша произошло в 30% случаев [6]. Фактор Виллебранда незначительно нарастает до второго триместра беременности. Таким образом, уровень фактора необходимо контролировать у женщин с самопроизвольными абортами, и если они планируют прерывать беременность. Необходимо проводить профилактическое лечение, при снижении активности фактора Виллебранда менее 50 МЕ/дЛ.

Также распространенным наследственным заболеванием крови является микросфероцитарная анемия - болезнь Минковского-Шафара. Она встречается в Европе с частотой 1 случай на 5000 человек [2,4]. Во время беременности анемия усиливается. При ведении беременных с микросфероцитарной гемолитической анемией имеет большое значение, была ли произведена до беременности спленэктомия. По данным ряда авторов, у женщин, которым спленэктомия была произведена до беременности, обострения болезни в гестационном периоде, как правило, не наблюдается, беременность и роды протекают без осложнений [4].

В основе нарушений при микросфероцитозе лежит дефект структуры мембраны эритроцитов. Первоначально ученые считали главным нарушение структуры липидов, однако в дальнейшем было доказано, что после удаления селезенки содержание липидов становится нормальным. В 1970 г. начались

исследования белков мембраны эритроцитов при наследственном микросфероцитозе. По-видимому, микросфероцитоз - это не одно, а несколько заболеваний, имеющих схожую клиническую картину. Те или иные изменения в структуре мембранного белка приводят к повышенной проницаемости мембраны эритроцитов, пассивному проникновению через нее внутрь клетки ионов натрия. Активный транспорт натрия из эритроцита при микросфероцитозе повышен, однако относительный избыток ионов натрия внутри клетки все же приводит к повышенному накоплению в ней воды. Сферическая форма эритроцитов и особенности структуры белка нарушают способность эритроцитов деформироваться в узких участках кровотока.

Талассемия относится к гемоглобинопатиям и считается распространенной генетической патологией в мире. Вероятность болезни – 100%, если получены от родителей дефектные гены, ответственные за выработку гемоглобина. Заболевание часто встречается в Азербайджане [1,3]. Хотя у больных с хорошим ответом на проведение трансфузии и хелаторной терапии может наблюдаться половое развитие с способностью к оплодотворению, большинство больных талассемией неспособны к деторождению вследствие гипо-понадотрофического гипогонадизма, обусловленного трансфузионным гемосидерозом, и нуждаются в методах вспомогательной репродукции. У больных с промежуточной талассемией повышен тромботический риск, и они нуждаются в переливаниях крови во время беременности. Пациенты с бета-талассемией, наряду с осложнениями, обусловленными перегрузкой железом, также сталкиваются с риском тромбоэмболии. Это, особенно, касается спленэктомированных больных и пациентов, у которых обнаружены аутоиммунные антитела [1].

Одной из причин нарушения гестационного процесса являются генетические факторы как плодового, так и материнского происхождения. В последние годы внимание исследователей сосредоточено на изучении полиморфизма генов разных систем в генотипе матери и поиске генетических маркеров развития различных акушерских осложнений [4].

Таким образом, в реализации репродуктивной функции женщины немаловажную роль играют такие факторы, как наследственность, полнота медицинского обслуживания, а также мероприятия во время беременности, направленные на профилактику ее осложнений. Однако, зачастую наличие факторов тромбогенного или геморрагического риска у беременных женщин, недооценивается, в связи с чем встречаются неблагоприятные исходы беременности. Совершенствование диагностики и лечения позволяет добиться стойких клинических и гематологических ремиссий у пациенток с заболеваниями крови. В результате увеличивается число беременных и рожениц с различными гематологическими синдромами. В то же время пациентки с заболеваниями крови представляют группу высокого риска в отношении неблагоприятных исходов беременности. По ведению беременности у данного контингента женщин достигнуты определенные успехи, все же нередко в практике встречаются значительные трудности, приводящие к необоснованному травматизму плода и родовых путей, а также высокой перинатальной смертности. Поэтому необходимы дальнейшие исследования этой проблемы.

Актуальность проблемы опосредованного (наследственной предрасположенностью) влияния соматических заболеваний матери на течение беременности и исход родов свидетельствует о необходимости поиска новых подходов к изучению детерминации репродуктивного здоровья, а также выработки новых эффективных путей организации медицинской помощи женщинам.

Литература

1. Абдулалимов Э.Р., Асадов Ч.Д., Мамедова Т.А., Кафарова С.Н., Кулиева Е.Д. Сравнительная характеристика двух методов выявления мутаций бета-глобинового гена // Клиническая лабораторная диагностика, 2014, №1, с.56-59.
2. Асадов Ч.Д., Мамедова Т.А., Абдулалимов Э.Р., Кафарова С.Н., Кулиева Е.Д. Фенотипические проявления талассемической мутации CO DON 8 (-AA) в Азербайджане // Вестник службы крови России, 2013, №3, с.19-24.
3. Azza A.G. Tantawy' Molecular genetics of hemophilia A: Clinical perspectives // Egyptian Journal of Medical Human Genetics, 2010, vol.11, Issue 2, p.105–114.
4. Castaman G., Toretto A., Rodeghiero F. Pregnancy and delivery in women with von

- Willebrand's disease and different von Willebrand factor mutations // Haematologica, 2010, vol.95, p.963-969.
5. Hunt B.J., Allard S., Keeling D. et al. A practical guideline for the haematological management of major haemorrhage // British Journal of Haematology, 2015, vol.170, p.788–803.
 6. Hemofiliyanın diaqnostika və müalicəsi üzrə klinik protokol, Bakı 2015, səh 63
 7. Kərimov A.Ə, Alimetov S.N, T.Ə. Məmmədova. Qanyaradıcı sistem xəstəlikləri, Bakı 2010, səh 374.

Xülasə

İrsi qan xəstəliyi olan qadınlarda hamiləliyin xüsusiyyətləri

E.Ə.Qədimova¹, L.M.Rzaquliyeva², G.M.Əfəndiyeva²

Ə. Əliyev adına Azərbaycan Dövlət Həkimləri Təkmilləşdirmə institutunun hematologiya kafedrası¹, mamalıq və ginekologiya kafedrası², Bakı, Azərbaycan

Müəlliflər tərəfindən fon Villebrand xəstəliyi, hemofiliya A, B, mikrosferositar anemiya və talassemiya kimi irsi qan xəstəlikləri ilə hamilə qadınların aparılmasında müasir yanaşmalar təqdim edilmişdir. Ədəbiyyat məlumatları ilə yanaşı, müəlliflər öz praktik təcrübəsi əsasında fikirlər söyləmişlər. Müəlliflərin fikrincə, Villebrand xəstəliyi olan hamilə qadınlarda əhəmiyyətli dərəcədə hemostatik dəyişiklər baş verdiyindən, Villebrand faktorunun miqdarının monitorinqi çox əhəmiyyətli olub, invaziv prosedurlar aparılırsa hamiləliyin erkən müddətində və 3-cü trimestrdə yoxlanılmalıdır. Villebrand 2B tipi ilə xəstə olan qadınlarda bunlarla yanaşı trombositlərin miqdarı da nəzarət altında olmalıdır. Villebrand faktorunun miqdarı 50 ME/dL-dən aşağı olduğu halda bütün növ invaziv prosedurlardan və doğuş öncəsi konsentratlarla profilaktik müalicə aparılmalıdır. Müəlliflər talassemiyalı qadınlarda əvəzləyici hormonoterapiyanın aparılmasını istisna etmirlər. Beləliklə, irsi qan xəstəlikləri olan hamilələrin aparılması zamanı qarşıya çıxan problemlər, gələcək tədqiqatların keçirilməsinə və reproduktiv sağlamlığın determinasiyanın öyrənilməsi üçün yeni yanaşmaların axtarışına zərurət yaradır.

Açar sözlər: hamiləlik, qan xəstəliyi, irsiyyət, fon Villebrand amili, hemofiliya, mikrosferositar anemiya, talassemiya.

Summary

Features of pregnancy in women with hereditary blood diseases

E.A.Qadimova¹, L.M.Rzaguliyeva², G.M.Efendiyeva²

**Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctors named after A. Aliyev
Department of Hematology¹, Department of Obstetrics and Gynecology², Baku,
Azerbaijan**

The authors present the modern views of the management of pregnant women with hereditary blood diseases, such as von Willebrand disease, hemophilia A, B, microspherocytic anemia and thalassemia. Along with the literature given consideration based on their own practical experience. According to the authors, due to the large variability of the hemostatic response in pregnant women with von Willebrand disease, it is essential regular monitoring of levels of von Willebrand factor and these studies should be performed early in pregnancy, when performing any invasive procedures and in the third trimester. In women with von Willebrand disease type 2 it is also

important to control the number of platelets. By reducing the activity of von Willebrand factor of less than 50 IU/dL, it is necessary to carry out preventive treatment of von Willebrand factor concentrates during any invasive procedures and the conduct of the childbirth. The authors do not rule out that the majority of patients with thalassemia need assisted reproduction techniques. Thus, the problem of conducting pregnant women with hereditary blood diseases in need of further research and the search for new approaches to the study of the determination of reproductive health.

Keywords: pregnancy, blood diseases, heredity, von Willebrand factor, hemophilia, microspherocytic anemia, thalassemia.

Redaksiyaya daxil olub: 07.11.2016

Çapa tövsiyə olunub: 21.11.2016

Rəyçi: prof. Kərimov A.Ə.