

ВРОЖДЕННЫЕ ДЕФЕКТЫ ФИБРИНОГЕНА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

**Кабаева Е.Н.¹, Цвирко Д.Г.¹, Богомолова А.Н.²,
Шашок Л.В.³, Дубовская С.В.⁴, Зуховицкая Е.В.⁵**

¹ *Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения*

УО «Белорусский государственный медицинский университет»,

² Государственное учреждение

«Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,

³ Минский клинический консультативно-диагностический центр,

⁴ Минский научно-практический центр

хирургии, трансплантологии и гематологии,

г. Минск, Республика Беларусь,

⁵ УО «Гродненский государственный медицинский университет»,

г. Гродно, Республика Беларусь

Резюме. В статье представлены данные о наследственном дефиците фибриногена – редкой наследственной коагулопатии у женщин репродуктивного возраста, которые наблюдаются в Республиканском центре патологии гемостаза и родоразрешаются в РНПЦ «Мать и дитя». Изложены основные проблемы, возникающие у таких женщин во время беременности и родоразрешения, описаны методы диагностики и тактика гемостатической и профилактической терапии. Подчеркивается необходимость ведения таких женщин мультидисциплинарной командой специалистов, включающей гематолога-гемостазиолога, акушера-гинеколога, анестезиолога-реаниматолога, неонатолога. Данная публикация посвящена вопросам диагностики врожденных дефектов системы гемостаза и рациональной акушерской тактики ведения таких пациенток.

Ключевые слова: врожденный дефицит фибриногена, гипофибриногенемия, афибриногенемия, репродукция, беременность, родоразрешение.

Под термином «дисфибриногенемия» в настоящее время понимают группу заболеваний с нарушением гемостаза, обусловленным аномалиями в структуре молекулы фибриногена наследственного или приобретенного генеза вследствие изменения белковой или углеводной части молекулы фибриногена (F1) [1]. Выделяют количественное и качественное нарушение образования фибриногена [2, 3, 4]. К количественным относят гипофибриногенемию (уровень фибриногена менее 1,8 г/л) и афибриногенемию (уровень фибриногена менее 0,1 г/л) [5]. Врожденные и наследственные формы недостаточности фибриногена впервые были описаны в 1920 г. [6]. В дальнейшем был установлен наследственный характер заболевания и вариабельность тяжести его клинических проявлений [7]. Первые мутации генов цепей фибриногена были описаны в 1999 г. [8].

Семейная афибриногенемия (отсутствие фибриногена в плазме крови) – редкое заболевание, которое наследуется по аутосомно-рецессивному типу [9]. Почти все больные с уровнем фибриногена в плазме ниже 0,15 г/л (15 мг %) – гомозиготы. У их родителей обычно обнаруживается умеренное снижение содержания фибриногена в плазме без каких-либо геморрагических проявлений. Кровоточивость при афибриногенемии обычно не очень резко выражена, микроциркуляторного типа. У некоторых больных плохо заживают раны, характерны спонтанные разрывы

селезенки, костные кисты, меноррагии, разрывы кист яичников, послеродовые кровотечения [5].

Врожденные дисфибриногенемии – крайне редкие заболевания. Дефициты I, II, V, VII, X, XI и XIII факторов свертывания крови составляют 3–5 % от всех наследственных нарушений плазменного гемостаза [10, 11, 5, 4]. Среди них дефицит фибриногена встречается у 8–12 % больных [4]. В каждом случае выявления а- или гипофибриногенемии врачу следует в первую очередь думать не о генетически обусловленном дефиците этого белка, а о более часто встречающихся в клинической практике приобретенных формах указанной патологии, обусловленных либо ДВС-синдромом, либо печеночной патологией [10]. Лишь при полном отсутствии каких-либо клинико-лабораторных признаков этих синдромов (тромбоцитопения потребления, повышение уровня Д-димеров и/или мономерного фибрина, дефицит антитромбина, протеинов С и S, полифакторный дефицит вследствие потребления или нарушения синтеза) и вызывающих их заболеваний становится правомочной диагностика наследственного нарушения синтеза фибриногена. Диагноз таких наследственных форм подтверждается стабильной, пожизненной недостаточностью фактора I, а также гипофибриногенемией у родителей и других кровных родственников больного [9, 10].

Многие дисфибриногенемии, несмотря на выраженное нарушение свертываемости крови, не вызывают кровоточивости или обуславливают минимальную наклонность к ней [9, 1].

Специфическая заместительная терапия показана при больших кровотечениях, а также во время и после хирургических вмешательств или родоразрешения либо концентратом фибриногена, либо свежезамороженной плазмой (1 л плазмы эквивалентен 3,0–3,5 г фибриногена), либо криопреципитатом [9, 1]. Для обеспечения надежного гемостаза первая доза фибриногена должна составлять не менее 0,06 г/кг массы тела в сутки, что обеспечивает повышение концентрации этого белка в плазме больного с 0 до 1,5 г/л. Повторные введения фибриногена делают через 2–3 дня, поскольку период полувыведения этого белка в плазме реципиента колеблется в пределах от 3 до 4,8 дней [9]. Поддерживающие дозы препарата, вводимые через каждые 2 дня, должны быть вдвое меньше первоначальной и составляют 0,03–0,04 г/кг массы тела [9, 1].

При тяжелой дисфибриногенемии с развитием обильной кровоточивости перед оперативным вмешательством или родоразрешением средством выбора является трансфузия свежезамороженной плазмы (СЗП), криопреципитата или, что более эффективно, концентрата фибриногена [1]. Надежный гемостаз обеспечивается при назначении СЗП в дозе 25 ЕД/кг (25 мл/кг массы) или криопреципитата из расчета 2–4 дозы/10 кг массы тела [1]. Поскольку период полувыведения фибриногена составляет 96–144 ч, то в последующем препараты, содержащие данный белок, вводят 1 раз в 2–3 дня, но в меньшей дозе (СЗП 5–10 мл/кг, криопреципитат 1 доза/15 кг массы), по необходимости проводятся повторные введения упомянутых препаратов через 2–3 суток с целью достижения надежного гемостатического эффекта [1]. Необоснованного введения плазмы и фибриногена следует избегать, поскольку у части больных афибриногенемиями и дисфибриногенемиями это может вызвать появление антител [9].

Базируясь в том числе и на собственном опыте работы с гемостатическими препаратами при других наследственных коагулопатиях, мы рекомендуем проводить

фармакокинетическое исследование с концентратом фибриногена, подобно таковому с препаратами факторов свертывания крови (см. клинический протокол диагностики и лечения пациентов с гемофилией), особенно при необходимости его профилактического и длительного введения, поскольку скорость элиминации и выведения препарата индивидуальна [12].

Наследственная гипофибриногенемия не имеет протективного эффекта относительно риска развития тромбозов, гипофибриногенемия может сочетаться с качественным дефектом структуры фибриногена вследствие миссенс-мутаций, что приводит к нарушению его антикоагулянтных свойств и определяет тромбогенность [13].

Пациентки с дефектами фибриногена относятся к группам риска по невынашиванию беременности, внутриутробной гибели плода, отслойкам плаценты, послеродовым кровотечениям. По мере прогрессирования беременности в организме возрастает оборот фибриногена и его потребление в интервиллезном пространстве [14]. Фибриноген необходим для развития цитотрофобласта и поддержания его инвазии в процессе беременности [15]. Кроме того, он необходим для обеспечения достаточной стабильности плацентарно-децидуального региона [14]. При его дефекте страдает формирование фибриноидных слоев плаценты, состоящих из фибриногена, фибронектина, ламинина и FXIII [15]. При установленном дефиците фибриногена пациентка должна находиться под наблюдением гематолога, который дает обоснованные рекомендации по ведению беременности, родоразрешению и ведению послеродового периода.

Следует помнить, что при дисфибриногенемии возможны как геморрагические, так и тромботические осложнения, при которых заместительная терапия сочетается с гепаринотерапией и назначением аспирина в низких дозах [13]. Для беременных женщин с афибриногенемией часты спонтанные выкидыши, кровотечения во время и после родов. Интересным представляется факт, что у некоторых пациентов с афибриногенемией наблюдается повышенный риск тромбозов. На данный момент не вполне ясен механизм тенденции к тромбозам. У некоторых больных наблюдалось возрастание активации фрагментов протромбина или тромбин-антитромбинового комплекса, которое может указывать на повышенную генерацию тромбина (ДВС). Как было показано в эксперименте на мышах с дефицитом фибриногена, тромбообразование происходит очень быстро, но тромб остается нестабилен и имеет тенденцию к эмболизации – возможно, данный факт также объясняет склонность к тромбозам у пациентов с афибриногенемией [13].

Для пациенток с этой патологией определение содержания фибриногена должно проводиться двумя методами – коагулологическим и антигенным. Это следует делать в динамике; дефицит должен своевременно восполняться инфузией фибриногена или плазмы [13, 14]. При дефиците фибриногена необходима количественная оценка его антигена. Для этого можно использовать турбодиметрический иммунный метод в латексе либо радиальную иммунодиффузию или метод ELISA либо метод тепловой преципитации. Необходимо сравнение этих показателей с количественным определением фибриногена методом Клаусса, который свидетельствует о функциональной активности белка [14].

Современным подходом в обследовании пациенток с патологией фибриногена – афибриногенемией, гипофибриногенемией и дисфибриногенемией – является определение мутаций в генах фибриногена: FGA, FGB, FGG. К настоящему времени известно около 100 вариантов мутаций гена этого белка [14].

Таким образом, может быть рекомендован следующий диагностический алгоритм выявления наследственной гипо- афибриногенемии или дисфибриногенемии и ее дифференциации с приобретенными коагулопатиями (ДВС с коагулопатией потребления, дисфункция печени):

– скрининг – гипокоагуляция (удлинение активированного парциального тромбопластинового времени, протромбинового времени, тромбинового времени, снижение уровня фибриногена по Клауссу);

– дифференциация с ДВС и печеночной коагулопатией – отсутствие тромбоцитопении потребления, нормальный уровень активности антитромбина III, протеинов С и S, отсутствие полифакторного дефицита (ф. VII, V), отсутствие признаков гиперфибринолиза по ТЭМ (в EXTEM и APTEM);

– дифференциация гипо- афибриногенемии и дисфибриногенемии – отношение уровня фибриногена в коагуляционном тесте (по Клауссу) и уровня антигена фибриногена (в норме 0,8 – 1,7, что характерно для гипо- афибриногенемии, при дисфибриногенемии преобладает антиген), коррекция гипокоагуляции в тромбиновом времени добавлением нормальной донорской плазмы (характерна для гипо- афибриногенемии, нехарактерна для дисфибриногенемии, при которой коррекция достигается только дефибринованием плазмы пациента).

Заключение. Выявление наследственной гипо- афибриногенемии или дисфибриногенемии требует дифференциации этой редкой патологии гемостаза с чаще встречающимися приобретенными гемостазиопатиями (ДВС, патология печени) по приведенному выше алгоритму с последующим уточнением диагноза и диспансерным наблюдением у гематолога. Выявленный на фоне беременности дефицит фибриногена требует коррекции применением предпочтительно концентратов фибриногена с целью поддержания плазменного уровня не менее 1 г/л с минимальным риском осложнений. Перед родоразрешением и в послеродовом периоде должен быть обеспечен плазменный уровень фибриногена не менее 1,5 г/л. В качестве альтернативы концентрату фибриногена, особенно в экстренных ситуациях, могут быть использованы криопреципитат или СЗП с учетом рисков, связанных с их применением. При дисфибриногенемии с наличием тромботических осложнений по данным семейного анамнеза целесообразно профилактическое применение низкомолекулярных гепаринов и ацетилсалициловой кислоты.

Литература

1. Стуров, В.Г. Наследственные дисфибриногенемии: современное состояние проблемы клинико-лабораторной диагностики и направленной терапии / В.Г. Стуров, А.В. Чупрова, А.Р. Антонов, С.Я. Анмут // Гематология и трансфузиология. – 2005. – №5. – 35–40.
2. Acharya, S., Dimichele, D.M. Rare inherited disorders of fibrinogen / S. Acharya, D.M. Dimichele // Haemophilia. – 2008;14:1151–1158.
3. Bevan, D. Cryoprecipitate: no longer the best therapeutic choice in congenital fibrinogen disorders? / D. Bevan // Thrombosis research. – 2009; 124(2):12–15.
4. Peyvandi, F., Moerloose, P. Rare bleeding disorders / F. Peyvandi, P. Moerloose // Haemophilia. – 2012;18(4): 148–153.
2. Яковлева, Е.В. Наследственная афибриногенемия: обзор литературы и клинические наблюдения / Е.В. Яковлева., В.Л. Сурин, Д.С. Селиванова, А.М. Сергеева [и др.] // Терапевтический архив. – 2016. – №12. – С. 120 – 125.
3. Rabe, F., Salomon, E. Uber-faserstoffmangel in Blute bei einem Falle von Haemophilie / F. Rabe, E. Salomon // Arch Int Med. – 1920; 95: 2
4. Neerman-Arbez, M., Honsberger, A., Antonarakis, S.E., Morris, M.A. Deletion of the fibrinogen alpha-chain gene (FGA) causes congenital afibrinogenemia / M. Neerman-Arbez [et al.] // J Clin Invest. – 1999; 103: 215–218.

5. Войцеховский, В.В., Заболотских, Т.В., Целуйко, С.С. Приобретенные коагулопатии, обусловленные дефицитом К-витаминзависимых факторов свертывания крови / В.В. Войцеховский [и др.] // Амурский медицинский журнал. – 2019. – № 1 (25). – С. 59–71.
6. Peyvandi, F. Result of an international, multicenter pharmacokinetic trial in congenital fibrinogen deficiency / F. Peyvandi // *Thrombosis research*. – 2009;124(2):9–11.
7. Яковлева, Е.В., Коняшина, Н.И., Горгидзе, Л.А., Лаврова, П.С. Наследственная гипофибриногенемия: кровотечения или тромбозы? / Е.В. Яковлева [и др.] // *Гематология и трансфузиология*. – 2020. – №1. – С. 54.
8. Casini, A., Blondon, M., Lebreton, A., Koegel, G., Tintillier, V., de Maistre, E., Gautier, Ph., Biron, Ch., Neerman-Arbez, M., de Moerloose, Ph. Natural history of patients with congenital dysfibrinogenemia // *Blood*. –2015;125(43):553–561.
9. Iwaki, T., Sandoval-Cooper, M.J., Paiva, M., Kobayashi, T., Ploplis, V.A., Castellino, F.J. Fibrinogen stabilizes placental–maternal attachment during embryonic development in the mouse / T. Iwaki [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2002;160(3):1021–1034.
10. Bouvier, S., Chea, M., Ripart. S., Hanss. M., de Mazancourt, Ph., Gris, J.Ch. Successful pregnancy under fibrinogen substitution with heparin and aspirin in a woman with dysfibrinogenemia revealed by placenta abruption / S. Bouvier [et al.] // *Thrombosis and haemostasis*. – 2018;8;118(11):2006–2008. – DOI: 10.1055/s-0038-1673615. – ISSN 0340-6245.
11. Amri, Y., Kallel, Ch., Becheur, M., Dabboubi, R., Elloumi, M., Be laaj, H. Kammoun S., Messaoud, T., de Moerloose, Ph. Toumi, N. El H. Hypodysfibrinogenemia: a novel abnormal fi brinogen associated with bleeding and thrombotic complications / Y. Amri [et al.] // *Clin. Chim. Acta*. – 2016;460(1):55–62.

CONGENITAL DEFECTS OF FIBRINOGEN IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE

**Kabaeva E.N.¹, Tsvirko D.G.¹, Bogomolov A.N.², Shashok L.V.³,
Zukhovitskaya E.V.⁴, Dubovskaya S.V.⁵**

¹ *Belarusian State Medical University*

² *State institution «Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child»,*

³ *Minsk Clinical Consultative and Diagnostic Center,
Minsk, Republic of Belarus*

⁴ *Grodno State Medical Universit,
Grodno, Republic of Belarus*

⁵ *Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology,
Minsk, Republic of Belarus*

The article presents the data of hereditary fibrinogen deficiency – a rare hereditary coagulopathy in women of reproductive age, who are observed in the Republican Center of the Pathology of Hemostasi, and they are delivered at the Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child". The main problems of such women during pregnancy and childbirth are outlined, diagnostic methods and tactics of hemostatic and preventive therapy are described. The need to manage such women by a multidisciplinary team of specialists, including a hematologist-hemostasiologist, obstetrician-gynecologist, anesthesiologist-resuscitator, and neonatologist is emphasized. This publication is devoted to the issues of diagnosing congenital defects of the hemostatic system and rational obstetric tactics for managing such patients.

Keywords: congenital fibrinogen deficiency, hypofibrinogenemia, afibrinogenemia, reproduction, pregnancy, delivery.

Поступила 15.10.2023