



<https://doi.org/10.34883/PI.2026.12.2.014>
УДК 616.153.962.4-053.1-053.6-055.2



Кабаева Е.Н.¹✉, Цвирко Д.Г.¹, Искров И.А.¹, Зуховицкая Е.В.², Шашок Л.В.³, Богомолов А.Н.⁴

¹ Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета, Минск, Беларусь

² Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

³ Минский клинический консультативно-диагностический центр, Минск, Беларусь

⁴ Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

Врожденные дефекты фибриногена у женщин репродуктивного возраста

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Кабаева Е.Н. – концепция и дизайн публикации, систематический анализ литературы, написание текста; Цвирко Д.Г. – концепция публикации, редактирование, поиск литературы; Искров И.А. – концепция и дизайн публикации, Зуховицкая Е.В. – концепция публикации, редактирование, поиск литературы; Шашок Л.В. – концепция и дизайн публикации, редактирование, написание резюме; Богомолов А.Н. – концепция публикации, редактирование, поиск литературы.

Этическое заявление: исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации.

Информированное согласие: до включения в исследование от всех участников было получено письменное информированное согласие.

Подана: 17.03.2026

Принята: 15.05.2026

Контакты: kate_kabaeva@mail.ru

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

Kabaeva E.¹✉, Tsvirko D.¹, Iskrov I., Zuchovitskaya E.², Shashok L.³, Bogomolov A.⁴

¹ Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

³ Minsk Clinical Consultation and Diagnostic Center, Minsk, Belarus

⁴ Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child", Minsk, Belarus

Congenital Defects of Fibrinogen in Women of Reproductive Age

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Kabaeva E. – concept and design of the publication, systematic analysis of the literature, writing of the text; Tsvirko D. – publication concept, editing, literature search; Iskrov I. – concept and design of the publication; Zuchovitskaya E. – publication concept, editing, literature search; Shashok L. – publication concept and design, editing, resume writing; Bogomolov A. – publication concept, editing, literature search.

Ethical statement: the study was carried out in accordance with the Good Clinical Practice standards and the principles of the Declaration of Helsinki.

Informed consent: written informed consent was obtained from all participants prior to enrollment in the study.

Submitted: 17.03.2026

Accepted: 15.05.2026

Contacts: kate_kabaeva@mail.ru

Abstract

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 Hemostasis, 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

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 (FI) [1]. Выделяют количественное и качественное нарушение образования фибриногена [2–4]. К количественным относят гипофибриногению (уровень фибриногена менее 1,8 г/л) и афибриногению (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].



Семейная афибриногенемия (отсутствие фибриногена в плазме крови) – редкое заболевание, которое наследуется по аутосомно-рецессивному типу [9]. Почти все пациенты 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 пациентов плохо заживают раны, характерны спонтанные разрывы селезенки, костные кисты, меноррагии, разрывы кист яичников, послеродовые кровотечения [5].

Врожденные дисфибриногенемии – крайне редкие заболевания. Среди редких коагулопатий дефицит фибриногена встречается у 8–12% пациентов [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 пациента [9, 10].

Многие дисфибриногенемии, несмотря на нарушение свертываемости крови, не вызывают выраженную кровоточивость. 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]. На данный момент не вполне ясен механизм тенденции к тромбозам. У некоторых пациентов 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]. Кроме того, в клинической картине могут присутствовать церебральные и мышечные кровоизлияния, гемартрозы (редко), спонтанные разрывы селезенки, плохо заживающие раны, костные кисты, меноррагии, разрывы кист яичников, послеродовые кровотечения, что обычно бывает при уровне фибриногена <0,5 г/л, или посттравматические.

Наследственная гипо- и афибриногенемия 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].

У беременных женщин с гипо- и афибриногенемией часты спонтанные выкидыши, кровотечения во время и после родов. 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. 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. При установленном дефиците фибриногена пациентка должна находиться под наблюдением гематолога, который дает обоснованные рекомендации по ведению беременности, родоразрешению и ведению послеродового периода.

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 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].

В Республике Беларусь выявлено 3 взрослых пациента (Минск), из них 1 с тяжелым дефицитом и 2 легким дефицитом, и 4 детей, из них 1 ребенок – с тяжелым дефицитом, 3 – с нетяжелым дефицитом.

Как следует из изложенного, ведение беременных с дисфибриногенемией представляет сложную клиническую проблему. Приводим клинический случай. Пациентка М., 1996 г. р., обратилась к гематологу в августе 2018 г. по поводу изменений, выявленных в коагулограмме (снижение фибриногена <1 г/л, удлинение тромбинового времени (ТВ)) при подготовке к оперативному вмешательству в связи с кистой левого яичника. Со слов пациентки, каких-либо кровотечений никогда не было. Других оперативных вмешательств, экстракций зубов не отмечает. Акушерский анамнез: 2 потери беременности на сроке 5–6 нед. Во 2-ю беременность выявлено постоянно низкое (менее 1 г/л) содержание фибриногена при остальных показателях коагулограммы, нерезко отличающихся от референтных значений; при этом ей не переливались препараты, содержащие фибриноген. Коагулограмма: АЧТВ – 33,5 сек. (норма – 25–35 сек.), протромбиновое время – 17 сек. (11–17 сек.), тромбиновое время – 43 сек. (11–15 сек.), фибриноген – 0,8 г/л (2–4 г/л). Антитромбин III – 96% (80–120%).

Как и ожидалось, наиболее информативными из представленных показателей являлись данные тромбоэластометрии (ROTEM) в тесте FIBTEM; показатели СТ превысили референсные значения, что свидетельствовало о хронометрической гипокоагуляции, а показатели A10 в тесте FIBTEM не достигали референсных значений, что свидетельствовало о структурной гипокоагуляции и в целом характеризовало склонность к гипокоагуляции.



Пациентке было выполнено фармакокинетическое исследование с концентратом фибриногена. До выполнения теста с концентратом фибриногена был проведен тест с криопреципитатом (КП) в дозе 18 доз. До исследования АЧТВ и фибриноген не определялись в тесте. Через 1 ч. после введения 18 доз КП АЧТВ и фибриноген не определились в тесте. Через 6 ч. и 24 ч. после исследования АЧТВ и фибриноген по-прежнему не определились в тесте. Корректировки фибриногена не происходит, потому что в 1 дозе КП содержится около 160–250 мг фибриногена. Вес пациентки 70 кг, объем ОЦК 4200 мл (4,2 л). Для повышения уровня фибриногена на 2,0 г/л (от 0) необходимо: $2000 / 160 \times 4,2 = 52$ дозы КП или $2000 / 250 \times 4,2 = 32$ дозы КП. После введения концентрата фибриногена 3 г у пациентки коагулограмма была референтных значений.

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 2,0–3,0 г фибриногена), либо криопреципитатом [9]. 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 пациента 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 дня [9]. Поддерживающие дозы препарата, вводимые через каждые 3 дня, должны быть вдвое меньше первоначальной и составляют 0,03–0,04 г/кг массы тела [9]. Необоснованного введения плазмы и фибриногена следует избегать, поскольку у части пациентов с афибриногемиями и дисфибриногемиями это может вызвать появление антител [9].

Таким образом, может быть рекомендован следующий диагностический алгоритм выявления наследственной гипо-, афибриногемии или дисфибриногемии и ее дифференциации с приобретенными коагулопатиями (ДВС с коагулопатией потребления, печеночная коагулопатия): скрининг – гипокоагуляция (удлинение АЧТВ, ПВ, ТВ, 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). Следующий шаг: дифференциация гипо-, афибриногемии и дисфибриногемии – отношение уровня фибриногена в коагуляционном тесте (по Клауссу) и уровня антигена фибриногена (в норме 0,8–1,7, что характерно для гипо- и афибриногемии, при дисфибриногемии преобладает антиген), и, наконец, если происходит коррекция гипокоагуляции в ТВ путем добавления нормальной донорской плазмы – это гипо- или афибриногемия, отсутствие коррекции – дисфибриногемия, при которой коррекция достигается только дефибринированием плазмы пациента.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявление наследственной гипо-, афибриногемии или дисфибриногемии требует дифференциации этой редкой патологии гемостаза с чаще встречающимися приобретенными коагулопатиями (ДВС, патология печени) по приведенному выше алгоритму с последующим уточнением диагноза и диспансерным наблюдением у гематолога. Препаратом выбора для коррекции гипофибриногемии следует

считать фибриноген с целью поддержания плазменного уровня не менее 1 г/л. 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 2–4 дозы / 10 кг или СЗП 25 мл/кг с учетом рисков, связанных с их применением. При дисфибриногемии с наличием тромботических осложнений по данным семейного анамнеза целесообразно профилактическое применение низкомолекулярных гепаринов и ацетилсалициловой кислоты.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sturov V., Chuprova A., Antonov A., Anmut S. Hereditary dysfibrinogenemia: current state of the problem of clinical and laboratory diagnostics and targeted therapy. *Hematology and Transfusiology*. 2005;5:35–40.
2. Acharya S., Dimichele D.M. Rare inherited disorders of fibrinogen. *Haemophilia*. 2008;14:1151–1158.
3. Bevan D. Cryoprecipitate: no longer the best therapeutic choice in congenital fibrinogen disorders? *Thrombosis research*. 2009;124(2):12–15.
4. Peyvandi F., Moerlose P. Rare bleeding disorders. *Haemophilia*. 2012;18(4):148–153.
5. Yakovleva E., Surin V., Selivanova D., Sergeeva A. et al. Hereditary afibrinogenemia: literature review and clinical observations. *Therapeutic archive*. 2016;12:120–125.
6. Rabe F., Salomon E. Über-faserstoffmangel in Blute bei einem Falle von Haemophilie. *Arch Int Med*. 1920;95:2.
7. Neerman-Arbez M., Honsberger A., Antonarakis S.E., Morris M.A. Deletion of the fibrinogen alpha-chain gene (FGA) causes congenital afibrinogenemia. *J Clin Invest*. 1999;103:215–218.
8. Voitsekhovskiy V., Zabolotskikh T., Tseluyko S. Acquired coagulopathies caused by deficiency of K-vitamin-dependent blood coagulation factors. *Amur Medical Journal*. 2019;1(25):59–71.
9. Peyvandi F. Result of an international, multicenter pharmacokinetic trial in congenital fibrinogen deficiency. *Thrombosis research*. 2009;124(2):9–11.
10. Yakovleva E., Konyashina N., Gorgidze L., Lavrova P. et al. Hereditary hypofibrinogenemia: bleeding or thrombosis? *Hematology and transfusiology*. 2020;1. From 54.
11. Casini A., Blondon M., Lebreton A., Koegel G., Tintillier V., de Maistre E., Gautier Ph., Biron Ch., Neerman-Arbez M., de Moerlose Ph. Natural history of patients with congenital dysfibrinogenemia. *Blood*. 2015;125(43):553–561.
12. 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. *Am. J. Pathol*. 2002;160(3):1021–1034.
13. 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. *Thrombosis and haemostasis*. 2018;8;118(11):2006–2008. doi: 10.1055/s-0038-1673615. ISSN 0340-6245
14. Amri Y., Kallel Ch., Becheur M., Dabboubi R., Elloumi M., Belaaj H., Kammoun S., Messaoud T., de Moerlose Ph., Toumi N. El H. Hypodysfibrinogenemia: a novel abnormal fibrinogen associated with bleeding and thrombotic complications. *Clin. Chim. Acta*. 2016;460(1):55–62.