

Менеджмент наследственных нарушений свертываемости крови во время беременности

Руководство № 71 (совместно с UKHCDO)
Апрель 2017 года

Pavord S, Rayment R, Madan B, Cumming T, Lester W, Chalmers E, Myers B, Maybury H, Tower C, Kadir R
Green-top Guideline No. 71. BJOG 2017; DOI: 10.1111/1471-0528.14592.

Сокращенный вариант

<https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg71/>

Это первый выпуск совместного руководства Организации врачей центра гемофилии Великобритании (UKHCDO) и Королевского колледжа акушеров и гинекологов (RCOG), предыдущее руководство было составлено UKHCDO в 2006 году.

1. Цель и область применения

Это руководство предназначено как для специалистов-гематологов, так и для акушеров, которые имеют опыт ведения беременных с нарушениями свертываемости крови. Кроме того, эти рекомендации могут быть полезными для анестезиологов в акушерстве и неонатологов.

Женщины, унаследовавшие нарушения свертываемости крови, могут подвергаться значительному риску кровотечения после выкидышей, аборт, родовых процедур и родов. Они требуют индивидуального мультидисциплинарного специализированного ухода с перекрестной коммуникацией специалистов, в том числе анестезиологов и неонатологов при необходимости.

Был достигнут прогресс в выявлении акушерских проблем у этих женщин и повышении уровня осведомленности об оказании медицинской помощи среди работников здравоохранения. Конкретные аспекты их ведения в акушерстве включают консультацию на этапе пренатальной подготовки, пренатальную диагностику (ПНД), антенатальный, внутриутробный и послеродовой уход и немедленную помощь новорожденному.

2. Введение и фоновая эпидемиология

Состояниями, описанными в этом руководстве, являются гемофилия А и В, болезнь Виллебранда, дефицит фактора XI, дефицит редких факторов, фибриногеновые нарушения, синдром Бернара–Сулье (СБС), тромбастения Гланцмана (ТГ) и другие нарушения функции тромбоцитов. Эти состояния значительно различаются в отношении потенциального воздействия на мать и ребенка. Женщины–носители гемофилии А и В обычно (хотя и не всегда) имеют нормальный уровень фактора VIII и IX, и главная проблема заключается в идентификации и безопасном ведении ребенка мужского пола, подверженного риску гемофилии. У женщин с низким уровнем фактора свертывания фенотипически могут проявляться легкие или тяжелые кровотечения, которые могут улучшиться или не улучшиться во время беременности; некоторые факторы свертывания крови, такие, как фактор XI, не повышаются во время беременности, тогда как другие, такие, как фибриноген, значительно увеличиваются.

3. Идентификация и оценка доказательств

Это руководство было разработано с использованием стандартной методологии разработки Green-top Guidelines Королевского Колледжа акушеров и гинекологов (RCOG). Были изучены Кокрановская библиотека (включая Кокрановскую базу данных систематических обзоров, базу данных тезисов обзоров – Database of Abstracts of Reviews of Effects – DARE) и Кокрановский центральный регистр контролируемых исследований [CENTRAL], EMBASE, MEDLINE и Trip.

Поиск включал все соответствующие статьи, опубликованные до марта 2016 года. Базы данных были исследованы с использованием соответствующих терминов Medical Subject Headings (MeSH), включая все подзаголовки и синонимы совместно с поиском по ключевым словам. Поиск включал следующие термины: haemophilia* or hemophilia* or bleeding disorder or bleeding disorders – гемофилия или нарушения свертываемости крови и pregnan* or delivery or labor or labour or postpartum haemorrhage or postpartum hemorrhage – беременность или роды, или послеродовые кровотечения. Поиск был ограничен данными, касавшимися людей, и документами на английском языке. Были также найдены соответствующие руководства с использованием тех же критериев в Национальном координационном центре и Национальном институте по поиску доказательств по вопросам здоровья и ухода (National Guideline Clearinghouse and the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Evidence Search).

При наличии возможности рекомендации основаны на имеющихся доказательствах. Области, где доказательств недостаточно, выделяются и аннотируются как Рекомендации по улучшению клинической практики. Используются разные формулировки (например: должны, могли бы, предполагают, требуются); они преднамеренно поощряют индивидуальный подход там, где это необходимо. Дополнительная информация об оценке доказательств и градации рекомендаций приведена в Приложении I.

4. Гемофилия

4.1 Какое определение?

- Клиницисты должны знать, что гемофилия – это X-связанное состояние, сопровождающееся уменьшением или отсутствием фактора свертывания VIII (гемофилия А) или IX (гемофилия В), что вызывает кровотечение.

Гемофилия – это X-связанное нарушение свертываемости крови, вызванное генетической мутацией либо в факторе VIII (гемофилия А) или в факторе IX (гемофилия В), которая вызывает отсутствие, либо уменьшенное производство этого фактора свертывания крови [1–3]. Отличительной чертой состояния являются кровоизлияния в суставы и мышцы.

4.2 Как следует оценивать наследственность?

- До 50% новорожденных мальчиков с тяжелой гемофилией не имеют предшествующей семейной истории. В этих случаях существует 90% вероятность того, что мать является носителем с риском для следующего ребенка мужского пола.
- Для оценки вероятности носительства гемофилии у членов семьи мужского пола, которые находятся в группе риска, должно быть построено генеалогическое дерево.
- При возможности женщины, которые находятся в группе риска носительства гемофилии, особенно тяжелой гемофилии, должны быть проверены на предмет генетической мутации, присутствующей у больных членов семьи.

Гемофилия А и гемофилия В являются X-связанными рецессивными состояниями. Женщина является «обязательным носи-

телем» для гемофилии А или В, если у ее отца гемофилия или у нее есть пострадавший сын и пострадавший родственник(и) по материнской линии. Женщина, вероятно, будет носителем, если у нее есть один сын с гемофилией или одна дочь-носитель, но это не всегда так, поскольку гемофилия может быть результатом новой мутации у ее потомства. Женщина – возможный носитель, если у нее есть родственник по материнской линии с гемофилией. Для гемофилии А, фактор VIII: коэффициент фактора фон Виллебранда менее 0,7 указывает на носительство, но соотношение более 0,7 не исключает его. При возможности женщины, подверженные риску, должны пройти тестирование на генетическую мутацию, ответственную за гемофилию у больших членов семьи.

Каждый сын женщины-носителя имеет 50% вероятности наследования гемофилии от его матери; аналогично, у каждой дочери – 50% вероятности стать носителем гемофилии [3].

Уровень доказательств 3

До 50% случаев гемофилии не имеют предшествующей семейной истории, либо из-за отсутствия родственников-мужчин, либо являются следствием спонтанной мутации, что становится причиной 40–50% случаев тяжелой гемофилии. Спонтанные мутации чаще происходят во время сперматогенеза, чем оогенеза, из-за высокого клеточного оборота и неспаренной X-хромосомы. Таким образом, новые случаи тяжелой гемофилии обычно возникают из-за мутации во время сперматогенеза у деда по материнской линии, что дает обязательный статус носителя матери. Эта теория правильна в 90% случаев, и, следовательно, риск для следующего ребенка мужского пола после спонтанно заболевшего брата составляет 45% [4].

4.3 Каковы различные фенотипы и как оценивается степень тяжести?

✓ Клиницисты должны знать о различных фенотипах и тяжести гемофилии, поскольку это влияет на риски и требует правильного менеджмента.

Уровень доказательств 3

Тяжесть классифицируется в соответствии с концентрацией фактора VIII или IX в плазме. Тяжелая гемофилия определяется как концентрация фактора менее 0,01 МЕ/мл; умеренная гемофилия – 0,01–0,05 МЕ/мл; легкая гемофилия – 0,06–0,40 МЕ/мл. Фенотип нарушения свертываемости крови можно в значительной степени предсказать, исходя из абсолютной концентрации фактора. Это важно для оценки риска внутримозгового кровоизлияния и других кровотечений у ребенка мужского пола во время родов (Приложение II). У мужчин с тяжелой гемофилией наблюдаются спонтанные кровоизлияния в мышцы и суставы, они требуют регулярной профилактики с заменой фактора свертывания крови, чтобы избежать артропатии и риска нейрососудистого поражения [5].

У больных с умеренной и легкой гемофилией кровотечения могут наблюдаться только после травм или инвазивных процедур и требуют прикрытия на это время. Каузативная мутация в семье влияет на тяжесть гемофилии и может также влиять на фенотип нарушения свертываемости крови у носителей [6]. Самым значительным осложнением гемофилии является развитие антител (ингибиторов) к препаратам фактора свертывания крови, применяемым для лечения. Это происходит примерно у 10–40% пациентов и связано как с генетическими, так и с негенетическими факторами [7].

4.4 Каковы риски при беременности для матери и ребенка?

Д Известные или потенциальные женщины-носители могут иметь низкий уровень фактора VIII/IX. Уровень следует проверять до инвазивных процедур или при наличии симптомов кровотечения.

Д Клиницисты должны знать, что носители гемофилии подвергаются повышенному риску кровотечения при инвазивных процедурах, абортax, спонтанных выкидышах и во время родов.

С Новорожденные мужского пола с гемофилией подвергаются повышенному риску кровотечения, включая интра- и экстракраниальное кровоизлияние.

✓ Новорожденные мужского пола с гемофилией подвергаются риску ятрогенного кровотечения после родов.

Уровень доказательств 3

Уровни факторов у женщин-носителей являются переменными и непредсказуемыми. Из-за инактивации X-хромосомы (лионизации), которая возникает в ранней эмбриональной фазе, уровни примерно наполовину меньше, чем у носителей, то есть 0,5 МЕ/мл, хотя исследования показали, что медиана на самом деле немного выше – 0,6 МЕ/мл [6, 8]. Семьи, в которых женщины являются носителями низкого уровня факторов свертывания крови, как полагают, имеют место совместное наследование гена гемофилии и генетически контролируемая восприимчивость к искаженной лионизации [9].

Другие факторы, такие, как группа крови АВ0, также могут влиять на уровни факторов [10]. В значительной степени уровни факторов коррелируют с риском кровотечений и должны определяться как можно раньше у предполагаемых носителей для информирования о риске во время операции или родов. Риск кровотечения может быть увеличен у носителей, даже если они имеют относительно нормальный уровень фактора – 0,4–0,6 МЕ/мл (Приложение II) [6, 8].

Носители гемофилии А имеют повышенную склонность к кровоточивости при инвазивных процедурах, даже когда их уровень составляет от 0,4 до 0,6 МЕ/мл [8]. Риск спонтанного выкидыша у носителей гемофилии не увеличивается, но если это происходит, кровотечение более вероятно может быть тяжелым [11]. Несмотря на то что факторы коагуляции могут нормализоваться во время беременности, они обычно не достигают уровней, наблюдаемых в общей популяции беременных, и, возможно, по этой причине или вследствие раннего снижения уровня в послеродовой период носители гемофилии имеют повышенный риск послеродового кровотечения (ПК) [11].

Уровень доказательств 2+

Новорожденные подвергаются риску интракраниальных (ИКК) и экстракраниальных кровотечений (ЭКК) в результате процесса родов. В общей популяции риск ИКК составляет 0,058% [12–14] и ЭКК – 0,469% [15, 16]. Риск у детей, страдающих гемофилией, увеличивается до 2,5% и 3,7% соответственно [17–25]. Таким образом, новорожденные с гемофилией имеют соотношение шансов (ОШ) 44 (95% ДИ – 34,7–57,1) для ИКК и 8 (95% ДИ – 5,38–12,60) для ЭКК по сравнению с общей популяцией [26].

Уровень доказательств 3

Кровотечения у новорожденных с гемофилией отличаются от таких случаев у детей старшего возраста, где преобладают кровоизлияния в мышцы и суставы. В дополнение к рискам интракраниального кровотечения при родах кровотечения у новорожденных обычно являются ятрогенными, возникающими вследствие венепункций, внутримышечного введения витамина К и хирургических вмешательств [27, 28].

4.5 Каков менеджмент перед беременностью?

✓ Уровень базового фактора следует определить до беременности.

✓ Перед беременностью необходимо оптимизировать общее состояние здоровья женщин, которые являются носителями гемофилии, включая массу тела и коррекцию любого дефицита железа.

Уровни фактора VIII повышаются с возрастом, и для оценки рисков во время беременности требуется актуальная оценка его уровня. Разумно также проверить базовый уровень фактора IX, а не полагаться на предшествующие результаты.

Уровень доказательств 3

Здоровье женщин, которые являются носителями гемофилии, должно быть оптимизировано до беременности, включая устранение любого дефицита железа и ожирения, поскольку оба эти состояния связаны с повышенным риском кровотечения [29].

4.6 Как следует проводить генетическое консультирование?

Женщинам с факторами риска должна предоставляться генетическая консультация, в идеале – до беременности, проводимая квалифицированным и опытным клиническим персоналом.

Письменное информированное согласие должно быть получено до проведения любого генетического тестирования.

Предоставление надлежащего консультирования может потребовать участия мультидисциплинарной команды медицинских работников, например специалистов по гемофилии, акушеров и генетиков.

Пациенты должны быть в состоянии принять собственное обоснованное решение на основе всей необходимой информации и иметь время и возможность получить ответы на возникшие вопросы. Необходимо предоставить информацию о наследовании, клинических аспектах гемофилии (таких, как кровотечения, лечение и осложнения) и возможных вариантах для членов семьи, которые, возможно, пожелают, учитывая генетический диагноз, обсудить вопрос о рождении ребенка с гемофилией. В идеале консультирование носителей гемофилии должно проводиться до беременности.

Обеспечение получения соответствующего информированного согласия для генетической диагностики, включая носительство и/или пренатальную диагностику, лежит на ответственном клиницисте.

4.7 Каковы опции пренатальной диагностики (ПД)?

Носителям тяжелой гемофилии следует предложить преимплантационную генетическую диагностику.

Носители тяжелой гемофилии с плодом мужского пола и подтвержденной гемофилией должны быть проконсультированы для обеспечения возможности информированного выбора.

Всем носителям тяжелой гемофилии должно быть предложено определение пола плода с помощью анализа свободной эмбриональной ДНК с 9-й недели беременности.

Беременным носителям тяжелой гемофилии с мужским плодом, подверженным риску гемофилии, следует предложить взятие ворсин хориона для анализа с целью пренатальной диагностики на 11–14-й неделе беременности.

Всем носителям гемофилии с мужским плодом нужно предлагать амниоцентез в третьем триместре в случае, если ранее не проводились диагностические исследования для определения статуса гемофилии, для оценки вариантов ведения родов.

Уровень доказательств 4

В Англии [30] может проводиться три цикла преимплантационной генетической диагностики для пар в группе риска, желающих избежать рождения больного ребенка. Сообщалось о показателях успеха около 30% [31].

Носители тяжелой гемофилии при беременности плодом мужского пола должны быть проконсультированы для обеспечения информированного выбора [32].

4.8 Что такое дородовой менеджмент?

Дородовой менеджмент должен проводиться в контексте мультидисциплинарной команды с гематологами и акушерами, обладающими опытом в этой области.

Материнский фактор VIII/IX должен быть проверен при постановке на учет, перед любой дородовой процедурой и в третьем триместре; уровень фактора VIII повышается во время беременности, но фактор IX имеет тенденцию оставаться стабильным.

Уровень фактора VIII/IX должен составлять, по меньшей мере, 0,5 МЕ/мл для покрытия хирургических или инвазивных процедур или спонтанного выкидыша. При необходимости проведения лечения целевой уровень фактора должен быть 1,0 МЕ/мл и не должен быть ниже 0,5 МЕ/мл, пока не стабилизируется гемостаз.

Транексамовая кислота должна входить в комплексную терапию при уровне фактора ниже 0,5 МЕ/мл или использоваться как монотерапия при уровне выше 0,5 МЕ/мл. После выкидыша данную терапию следует продолжать до прекращения кровотечения.

Десмопрессин может использоваться антенатально для повышения уровня фактора VIII. Из-за антидиуретического эффекта прием жидкости должен быть ограничен до 1 литра в течение 24 часов после приема; если это невозможно, следует проводить мониторинг электролитов.

Рекомбинантный фактор VIII следует использовать, если уровни, полученные с десмопрессином, недостаточны или для известных нонреспондеров.

Рекомбинантный фактор IX необходим для прикрытия инвазивных или хирургических процедур у женщин с уровнем фактора менее 0,5 МЕ/мл.

При проведении лечения для повышения уровня факторов свертывания важно следить за ответом на лечение путем измерения концентрации фактора свертывания в плазме до и после инфузии, а также через 4–6 часов после введения для уточнения дозы.

При любой инвазивной или хирургической процедуре требуется план непрерывного лечения для поддержания коэффициента свертывания в нормальном диапазоне на протяжении времени, необходимого для проведения процедуры.

Предварительный четкий план внутриутробного ухода за носителем и ребенком должен быть составлен до 37-й недели беременности. Женщина должна быть осмотрена анестезиологом, а неонатологи должны быть проинформированы о предполагаемом рождении ребенка с гемофилией.

Если у плода мужского пола не была выполнена антенатальная диагностика, его следует вести как больного.

Следует избегать наружного акушерского поворота у затронутых или потенциально затронутых плодов мужского пола, а также плодов женского пола, которые являются обязательными или возможными носителями тяжелой гемофилии В.

Уровень доказательств 3

Для обеспечения безопасности матери и ребенка во время родов требуется тесная работа в рамках мультидисциплинарной команды. Из-за риска развития ИКК у ребенка мужского пола в процессе родов группа неонатологов должна быть проинформирована заранее о предполагаемой дате рождения ребенка с гемофилией и о тактике ухода за новорожденными, включая доступность и наличие соответствующего факторного концентрата [27].

Уровень доказательств 2+

Синтез фактора VIII увеличивается с 6-й недели беременности в два-три раза по сравнению с исходным уровнем.

Уровни фактора IX относительно неизменны [11]. Для носителей гемофилии А индуцированный беременностью рост уровня фактора VIII снижает риск кровотечения, хотя он остается высоким на ранних сроках беременности, а также у пациентов с низкими исходными уровнями (например менее 0,15 МЕ/мл), может не достигать нормальных показателей до родов. Женщины с низким уровнем фактора IX остаются под угрозой кровотечения во время беременности.

Уровень доказательств 4

Нормальный диапазон для факторов VIII и IX вне беременности составляет 0,5–2,0 МЕ/мл. Уровень выше 0,5 МЕ/мл, вероятно, будет достаточным для гемостаза во время инвазивных процедур, таких, как амниоцентез и биопсия хориона. Поскольку у носителей возможны кровотечения при инвазивных процедурах при уровне около 0,5 МЕ/мл, этот уровень является абсолютным минимально допустимым для проведения большинства процедур, в том числе и кесарева сечения в нижнем сегменте [6]. Если требуется вмешательство, то целевой уровень фактора должен быть 1,0 МЕ/мл, и недопустимо его снижение ниже 0,5 МЕ/мл.

Транексамовая кислота является антифибринолитическим средством, ассоциируется с уменьшением кровотечения при меноррагии, хирургических вмешательствах и травмах [33]. Она используется как монотерапия для женщин с низким уровнем нормального фактора или может использоваться в сочетании с другими видами лечения у женщин с повышенным риском.

Уровень доказательств 2+

Десмопрессин является синтетическим аналогом вазопрессина, который может увеличивать уровни как фактора VIII, так и VWF в три–четыре раза [34]. Он не влияет на фактор IX. Механизм действия десмопрессина плохо известен [35, 36], хотя он оказывает свое влияние через V_2 -рецепторы эндотелиальных клеток. Матка экспрессирует рецепторы V_1 , к которым десмопрессин не тропен, и поэтому его использование во время беременности считается безопасным [37–39].

Десмопрессин может использоваться для повышения уровня фактора VIII перед инвазивными процедурами во время беременности и во время родов [40]. Десмопрессин следует использовать в дозе 0,3 мкг на 1 кг массы тела до беременности в виде внутривенной или подкожной инъекции. Повторные дозы могут вводиться каждые 12–24 часа, но могут приводить к тахифилаксии (ответ на лечение уменьшается при дальнейшем введении). Важно следить за реакцией с помощью анализов фактора VIII до и после лечения, чтобы обеспечить адекватные уровни фактора [35, 41].

Десмопрессин обладает антидиуретическими свойствами, что может привести к гипонатриемии. Наблюдались гипонатриемические судороги после введения десмопрессина [36, 37]. Поэтому прием жидкости должен быть ограничен до 1 литра в течение 24 часов после введения, также следует избегать применения десмопрессина у женщин с преэклампсией. Часто во время внутривенной инфузии наблюдаются гипотензия, головная боль и гиперемия лица, но в целом эти проявления мягко выражены. Артериальное давление следует контролировать до и после инфузии. Для женщин с уровнем фактора VIII менее 0,5 МЕ/мл в третьем триместре применение десмопрессина должно рассматриваться в первую очередь. Однако при наличии противопоказаний или если уровни, полученные с десмопрессином, недостаточны в результате тахифилаксии или у известного нонреспондера, следует использовать рекомбинантный фактор VIII.

Поскольку эндогенный фактор IX не увеличивается, носители гемофилии В с уровнем фактора IX менее 0,5 МЕ/мл требуют лечения рекомбинантным фактором IX для поддержания уровня выше 0,5 МЕ/мл для проведения инвазивных процедур.

Ответ на лечение и продолжительность эффекта (период полураспада) варьирует у разных индивидуумов. Клиническая картина может влиять на период полувыведения фактора свертывания крови, например, он может быть короче в ранний послеоперационный или послеродовой периоды.

В целом после хирургической процедуры лечение направлено на поддержание уровня коагуляционного фактора выше 0,5 МЕ/мл в течение 3–5 дней, чтобы обеспечить заживление раны, однако подход должен быть индивидуальным в соответствии с клинической ситуацией.

Уровень доказательств 4

При рассмотрении способа родоразрешения следует учитывать риски материнской и пренатальной заболеваемости, а мультидисциплинарная команда должна обсудить их с матерью заранее. Письменный план ведения родов должен быть доступен в материнской медкарте. В плане должны быть подробно описаны требования в отношении центральной нейроаксиальной анестезии и замены фактора свертывания крови во время родов. Она должна быть осмотрена анестезиологом. План должен включать меры предосторожности для ребенка, необходимые при вагинальных родах, и определять, есть ли необходимость в оценке уровня фактора свертывания крови из пуповины во время родов, а также любых других рекомендаций относительно раннего ведения новорожденного [42].

Нет доказательств относительно использования внешнего акушерского поворота у беременных при наличии нарушений свертываемости крови у плода. В мета-анализе 84 исследований, которые включали 12 955 женщин, общий уровень осложнений составил 6%, а частота серьезных осложнений составила 0,24% (отслойка плаценты в 0,18% и мертворождение в 0,6%). Десять из 11 отслоек плаценты привели к экстренному кесареву сечению [43, 44]. Хотя внутричерепное кровотечение не рассматривается как значительное осложнение в этих исследованиях, необходимо всегда избегать внешнего акушерского поворота в случае известного/подозреваемого нарушения свертываемости крови.

4.9 Каков оптимальный способ и время родов?

- C** Решение о сроках и способе родоразрешения должно быть согласовано совместно женщиной и мультидисциплинарной командой.
- D** Вариант запланированного кесарева сечения в нижнем сегменте следует обсудить при родоразрешении плодом мужского пола, особенно с тяжелой гемофилией, и/или если статус плода неизвестен. Тем не менее, необходимо провести полную оценку преимуществ и недостатков этого способа родов с учетом акушерских факторов, риска материнского кровотечения, предпочтения пациента и репродуктивных планов.
- D** Если планируется плановое кесарево сечение, оно должно проводиться в 39⁺⁰ заверенных недель гестации с четким планом в случае преждевременных спонтанных родов.
- D** При предполагаемом вагинальном родоразрешении спонтанные роды являются предпочтительными при отсутствии других акушерских проблем с целью минимизирования рисков при вмешательстве. Необходимо принять меры для обеспечения экспертизы и наличия необходимых ресурсов в любое время. Плановая индукция родов может потребоваться в тех случаях, когда есть опасения относительно времени, необходимого для поездки в специализированный центр или при наличии других акушерских проблем.
- B** Следует избегать использования вакуум-экстракции и полостных щипцов для младенцев мужского пола, которым грозит гемофилия.
- ✓** Следует избегать взятия проб крови плода (ПКП) и использования фетальных подкожных электродов на

голове плода (ФПЭ) у младенцев, у которых ожидается тяжелая или умеренная гемофилия. У младенцев, страдающих легкой гемофилией, можно рассмотреть разумное использование данных методов для облегчения вагинальных родов и для избежания заболеваемости, ассоциированной с кесаревым сечением в родах. Это решение должен принять старший акушер.

- ✓ План менеджмента и ведения второго этапа родов с обязательным участием старшего акушера необходимо задокументировать.
- ✓ Нет никаких данных, чтобы рекомендовать специальные методы родоразрешения беременных с плодом женского пола. Плод женского пола, который имеет риск носительства тяжелой гемофилии В, теоретически может быть больше подвержен риску ИКК/ЭКК, и это следует учитывать в плане родов.

Уровень доказательств 2++

Оптимальный способ родоразрешения для беременной может быть обусловлен акушерскими соображениями, собственными личными пожеланиями и логистическими факторами, например, где семья проживает по отношению к наиболее подходящему отделению. Поэтому способ родов должен обсуждаться с женщиной и мультидисциплинарной командой с учетом индивидуальных факторов, включая риск кровотечения для ребенка в соответствии с таблицами стратификации (Приложение II и IV) и акушерской ситуацией предлежания плода, опыт предшествующих родов, материнских рисков и будущих репродуктивных планов [45].

В ряде публикаций сообщается о взаимосвязи между способом родоразрешения и риском развития ИКК и ЭКК у новорожденных в общей популяции и у пациентов с наследственными нарушениями свертываемости крови. В большом ретроспективном исследовании популяции новорожденных от одноплодных беременностей риск развития ИКК был самым высоким у рожденных при использовании щипцов, вакуум-экстракции и экстренного кесарева сечения. Элективное кесарево сечение ассоциировалось с самым низким риском вместе с неосложненными вагинальными родами. В пересчете на отношение шансов, по сравнению с неосложненными вагинальными родами, – это 2,86 (95% ДИ – 1,87–4,37) для щипцов, 2,21 (95% ДИ – 1,68–2,91) – для вакуумной экстракции и 2,10 (95% ДИ – 1,64–2,68) – для кесарева сечения во время родов. Так, вакуум и щипцы имели наибольшее соотношение шансов – 7,45 (95% ДИ – 4,06–13,68), тогда как отношение шансов для запланированного кесарева сечения составляло 0,69 (95% ДИ – 0,39–1,24) [14].

Повышенный риск кровотечения в сочетании с вмешательствами в родах был продемонстрирован в когорте детей с гемофилией; среди шести детей, у которых отмечались интра- или экстракраниальные кровотечения, четверо родились при помощи вагинального родоразрешения, один – экстренного кесарева сечения, а другой – при неосложненных вагинальных родах. Во всех случаях не было известной семейной истории заболеваемости гемофилией [45].

Обзор неонатальных исходов младенцев, родившихся с тяжелой гемофилией в британских центрах гемофилии в период с 2003 по 2013 год, проведенный Врачебной организацией центра гемофилии Соединенного Королевства (UKHCDO), показал частоту ИКК при гемофилии А – 6,2/1000 пациенто-лет (95% ДИ – 4,32–8,95) и для гемофилии В, 4,1/1000 пациенто-лет (95% ДИ – 1,5–10,81). Из 17 зарегистрированных случаев ИКК девять были ассоциированы со спонтанными вагинальными родами (СВР), четыре – с вагинальными родами и вмешательствами (у этих младенцев мужского пола не было известной семейной истории гемофилии), три – с плановым кесаревым сечением и один – с экстренным кесаревым сечением. Интересно, что в двух из этих случаев не было предшествующей семейной истории гемофилии, а в третьем – она неизвестна.

Уровень доказательств 3

Ретроспективные исследования младенцев с гемофилией подтвердили наибольший риск при вагинальных родах с вмешательствами, особенно при вакуум-экстракции. Однако было сложнее определить относительный риск ИКК при неосложненных СВР по сравнению с кесаревым сечением, а также недостаточно данных, сравнивающих экстренное и плановое кесарево сечение. Поэтому наилучший способ родоразрешения для младенцев, страдающих гемофилией, остается дискуссионным вопросом [46–48].

В литературе сообщается о двух случаях ИКК среди 283 новорожденных с гемофилией, рожденных с помощью кесарева сечения, один из которых был недоношенным, рожденным на 27-й неделе беременности; в то время как 22 случая ИКК были зарегистрированы среди 816 детей, рожденных при СВР [23–25, 49]. Систематический обзор литературы и мета-анализ показали самый низкий риск ИКК при кесаревом сечении с ОШ 0,34 (95% ДИ – 0,14–0,83) [26]. В многоцентровом исследовании в регионе Персидского залива, где более 80% женщин рожают вагинально, частота ИКК составляла 5/163 (3,1%) у рожденных с тяжелой гемофилией; 2/131 (1,5%) – при неосложненных вагинальных родах; 2/6 (33,3%) – при инструментальных родах и 1/26 (3,8%) – при кесаревом сечении, хотя это был недоношенный ребенок, рожденный на 32-й неделе гестации [50].

Уровень доказательств 2+

Вакуум-экстракция и полостные щипцы значительно повышают риск ИКК и их следует избегать [14, 49, 51, 52]. Выходные щипцы могут использоваться и, вероятно, предпочтительнее кесарева сечения на втором этапе родов.

Уровень доказательств 4

Плановое кесарево сечение должно быть предложено для родоразрешения детей мужского пола, особенно с тяжелой и умеренной гемофилией. Тем не менее, необходимо всестороннее обсуждение преимуществ и недостатков; кесарево сечение ассоциируется с увеличением заболеваемости плода и матери [53], которая увеличивается при множественных повторных кесаревых сечениях [54]. Оптимальный способ родоразрешения будет зависеть от риска кровотечения у матери и плода (Приложение II и IV), предшествующего опыта родов и репродуктивных планов.

Кесарево сечение до 39 полных недель гестации увеличивает риск неонатальной респираторной заболеваемости [55–57]. Частота ИКК также повышается при преждевременных родах.

Уровень доказательств 2+

Индукция родов обычно рутинно не применяется, однако в некоторых случаях может быть предпочтительной для оптимизации процесса родов [58, 59].

Уровень доказательств 4

Нет достаточного количества данных хорошего качества, сообщающих о рисках кровотечения при использовании ПКП или ФПЭ у детей с риском нарушений свертываемости крови. Были обнаружены два отчета о случаях, где ФПЭ ассоциировался с кровоизлиянием в подкожную основу головы у младенцев, которым постнатально диагностировали гемофилию [60, 61]. В одной серии отчетов сообщалось об использовании ФПЭ у ребенка мужского пола без каких-либо неблагоприятных последствий [52]. Не было найдено отчетов о втором кровотечении вследствие использования ФПЭ при нарушениях свертываемости крови у плода.

Не были определены значения для прогнозируемого уровня фактора VIII или IX, выше которых нет ограничений по способу родоразрешения. Хотя умеренная гемофилия маловероятно будет ассоциироваться с сильным кровотечением при рождении (Приложение II).

Уровень доказательств 4

Пролонгированные роды ассоциируются с повышенным риском атонии матки и необходимостью инструментальных вагинальных родов, тем самым увеличивая риск кровотечения как для матери, так и для ребенка [62]. Поскольку использование вакуумной экстракции, внутриматочных щипцов и во многих случаях инвазивного мониторинга плода противопоказаны при известной или подозреваемой гемофилии, увеличивается вероятность экстренного кесарева сечения.

Плоды женского пола, которые являются носителями, имеют небольшой риск очень низкого уровня фактора свертывания из-за чрезмерной лионизации, но необходимо учитывать возможность большего риска при проведении инструментальных родов и инвазивного мониторинга плода. Поскольку уровни фактора IX ниже при рождении и не увеличиваются вследствие родов, женщины-носители тяжелой гемофилии В теоретически подвергаются более высокому риску. Консультант-акушер должен участвовать в принятии решений во время родов [63].

4.10 Как можно безопасно осуществлять обезболивание и анестезию?

D Для введения и удаления эпидурального катетера и применения спинальной анестезии уровни фактора VIII/IX должны быть выше 0,5 МЕ/мл.

✓ Опытные врачи должны принимать участие в принятии решений о необходимости выполнения центральной нейроаксиальной анестезии, а женщине должна быть предоставлена вся информация, необходимая ей для осознанного выбора.

D Наиболее подходящая форма обезболивания зависит от вида родоразрешения. Все носители должны иметь возможность обсудить аналгезию со старшим анестезиологом перед родами. Четкий план обезболивания и анестезии должен быть доступен в материнской медкарте.

✓ Обычно следует избегать внутримышечных инъекций, если уровни фактора VIII/IX составляют менее 0,5 МЕ/мл. Они могут использоваться, когда фактор женщины VIII/IX поддерживается в нормальном диапазоне с помощью введения фактора свертывания крови или десмопрессина.

Уровень доказательств 3

Одним из осложнений центральной нейроаксиальной блокады является развитие компрессионной эпидуральной гематомы с последующим неврологическим поражением. Третий Национальный проект по аудиту (The third National Audit Project) выявил, что гематома позвоночного канала после центральной нейроаксиальной блокады наблюдается среди всех пациентов как 0,85/100 000 (95% ДИ – 1,0–1,8 на 100 000) [64]. Руппен и соавторы [65] проанализировали частоту возникновения эпидуральных гематом, инфекций и неврологических расстройств после центральной нейроаксиальной блокады в акушерской практике в 27 исследованиях с охватом 1,37 млн женщин и выявили заболеваемость эпидуральной гематомой у 1 из 168 000.

Уровень доказательств 4

Есть ряд проблем при составлении рекомендаций по безопасности выполнения центральной нейроаксиальной блокады у пациентов с аномалиями коагуляции. Редкость аномалии в сочетании с редкостью возникновения осложнений затрудняет возможность точной оценки частоты осложнений, связанных с нарушениями коагуляции. Уровни факторов свертывания более 0,5 МЕ/мл считаются адекватными для всех типов нейроаксиальной анестезии, хотя данные для этого недостаточны в связи с ограниченным количеством отчетов и небольшими сериями случаев [66]. Это также относится к удалению катетера, где риск кровотечения аналогичен, если не намного больше. Методика однократной спинальной и эпидуральной анестезии по-

зволяет избежать этой проблемы, но требует повторных процедур, если необходимо пролонгирование анестезии.

Эти соображения широко обсуждались в национальном руководстве «Региональная анестезия и пациенты с аномалиями коагуляции» [7]. Они заявляют, что в ряде обстоятельств использование региональной техники может привести пациента к значительному риску при аномальной коагуляции, альтернатива для этого пациента (часто общая анестезия) может подвергнуть его еще большему риску. Хотя основное внимание здесь уделяется приобретенным нарушениям гемостаза, принципы, изложенные в документе, могут быть распространены на применение центральной нейроаксиальной блокады при родах у женщин с наследственными нарушениями свертываемости крови.

Знание уровня фактора VIII/IX на 32–34-й неделе беременности позволяет анестезиологу обсудить возможности обезболивания и анестезии. Эпидуральная аналгезия является наиболее эффективной формой облегчения боли в родах. Кроме того, имеются четкие свидетельства безопасности центральной нейроаксиальной блокады (эпидуральной и спинальной анестезии) по сравнению с общей анестезией для кесарева сечения [64]. Национальные рекомендации заключаются в том, что более 95% кесаревых сечений 4-й категории (плановые) и более 85% кесаревых сечений 1-й категории (выполняемых при непосредственной угрозе жизни матери или ребенка) проводятся при центральной нейроаксиальной блокаде [67].

Внутримышечные инъекции могут быть ассоциированы с болезненными гематомами, хотя исследование у мальчиков с гемофилией показало, что риск был переоценен [68]. В общем, их следует избегать, пока уровни фактора свертывания крови не нормализуются и не поддерживаются в нормальном диапазоне с помощью замены фактора свертывания крови или десмопрессина. Однако их проведение может быть рассмотрено после анализа риска /пользы.

4.11 Что такое менеджмент гемостаза во время родов?

✓ Если уровень факторов свертывания крови составляет менее 0,5 МЕ/мл, следует назначать десмопрессин для повышения концентрации фактора VIII или концентрат фактора IX для его повышения с целью достижения значений 1,0 МЕ/мл.

✓ Транексамовую кислоту можно рассматривать как монотерапию для женщин с низкими нормальными уровнями, или в сочетании с десмопрессинном для увеличения уровня фактора VIII, или с основным лечением фактором IX.

✓ Лечение следует назначать как можно ближе к родам.

Уровень доказательств 2++

Недостаточно доказательств использования транексамовой кислоты при ПК, но систематические обзоры предполагают ее вероятную эффективность при отсутствии четких противопоказаний (см. Раздел 4.12) [69–71]. Если транексамовая кислота вводится в начале родов путем внутривенной инъекции, то она может оказывать антифибринолитический эффект сразу же во время отделения плаценты.

4.12 Что такое менеджмент в послеродовой период?

✓ Чтобы свести к минимуму риск ПК, важно рекомендовать/предложить активное ведение третьего периода родов.

D Уровни фактора VIII/IX следует поддерживать выше 0,5 МЕ/мл в течение не менее 3 дней после неосложненных вагинальных родов или 5 дней после инструментальных родов или кесарева сечения. Менеджмент должен быть основан на результатах анализа уровней факторов.

D Транексамовую кислоту следует применять в послеродовой период до минимизации лохий.

- ✓ *В целом следует избегать фармакологической тромбопрофилактики при уровне фактора 0,6 МЕ/мл или менее, но ее необходимо рассматривать у женщин с факторами риска тромбозов и тщательно оценивать баланс рисков.*
- ✓ *После выписки из больницы центр гемофилии должен поддерживать контакт с женщиной, которой следует рекомендовать сообщать о любом увеличении послеродовой кровопотери.*

Уровень доказательств 4

Риск кровотечения у носителей гемофилии увеличивается как для первичных, так и для вторичных ПК [52]. При низком уровне факторов в третьем триместре риск более высокий даже после введения концентрата факторов свертывания [72]. Носители должны курироваться как подверженные повышенному риску ПК с предложением использования утеротоников в третьем периоде родов [73].

Уровни факторов свертывания снижаются со 2-го дня после родов, и хотя механизм прекращения кровотечения в основном механический (сокращение матки), пограничные уровни факторов VIII и IX связаны с повышенным риском ПК [6]. Таким образом, в начальный послеродовой период должен поддерживаться стабильный уровень гемостаза. После проведения лечения оценки уровня факторов следует повторять через 6–12 часов и при необходимости вводить повторные дозы, поскольку уровень потребления фактора в это время может быть выше. Для проведения кесарева сечения и других хирургических процедур уровни не должны быть ниже 0,5 МЕ/мл в течение не менее 5 дней для обеспечения адекватного гемостаза [74].

Уровень доказательств 2+

Недостаточно доказательств использования транексамовой кислоты при ПК, но систематические обзоры предполагают вероятную эффективность при отсутствии четких противопоказаний [69–71]. По-видимому, дети, чьи матери принимали транексамовую кислоту во время грудного вскармливания, не имеют долгосрочных неблагоприятных последствий [63]. Женщинам следует рекомендовать принимать транексамовую кислоту после родов до тех пор, пока кровотечение не станет похоже на их обычный менструальный цикл или до прекращения кровотечения. После кесарева сечения транексамовую кислоту следует принимать в течение, как минимум, 7 дней после операции (см. Раздел 5.5).

Уровень доказательств 4

При нормализации уровней факторов VIII, IX или при проведении лечения с целью достижения минимального уровня 0,5 МЕ/мл, возможно, что риск венозной тромбоэмболии может перевесить риск ПК. Однако риск вторичного ПК может быть высоким даже несмотря на заместительную терапию [72], и поэтому должна проводиться ежедневная тщательная оценка кровопотери и тромботического риска, а при необходимости назначается тромбопрофилактика.

У носителей гемофилии наблюдается увеличение продолжительности выделения лохий – с 21 до 58 дней [75]. Женщина должна быть проинформирована, что уровень кровопотери должен уменьшаться со временем. Если уровень кровопотери увеличивается или характер выделений меняется на ярко-красный, женщина должна пройти осмотр с одной из уровней факторов свертывания крови и наличия любой акушерской причины для увеличения кровотечения [73].

4.13 Что такое неонатальный менеджмент?

- ✓ *План по диагностическому тестированию новорожденного после родов, включая отбор проб пуповинной крови, должен быть включен в план ведения беременности.*

D *Уровни показателей коагуляции новорожденных следует интерпретировать в сравнении с нормальными уровнями показателей в данной возрастной категории.*

D *Отбор проб крови и диагностическое тестирование рекомендуется для всех младенцев мужского пола, рожденных от матерей, которые являются носителями гемофилии A/B, хотя некоторые легкие случаи могут потребовать повторного тестирования в возрасте 3–6 месяцев.*

D *Отбор проб крови и диагностическое тестирование младенцев женского пола, рожденных от матерей, которые являются носителями гемофилии, не рекомендуется.*

✓ *Родители новорожденных с гемофилией должны своевременно информироваться о диагнозе и принимать меры для наблюдения за новорожденными в центре гемофилии.*

✓ *У новорожденного с низким уровнем факторов витамина K следует вводить перорально с учетом результатов скрининга крови новорожденных, необходимо избегать давления, чтобы избежать дополнительного кровотечения.*

✓ *Нейросонография должна проводиться до выписки всем новорожденным с тяжелой или умеренной гемофилией.*

D *Краниальная магнитно-резонансная томография (МРТ) должна проводиться новорожденным с симптомами или предположительными признаками ИКК даже при нормальных результатах нейросонографии.*

✓ *У новорожденных с гемофилией информация о симптомах и признаках ИКК должна быть предоставлена во время выписки.*

D *Краткосрочную первичную профилактику следует рассматривать при тяжелой и умеренной гемофилии у младенцев, которые подвергаются повышенному риску кровотечения из-за травмы при родах или у недоношенных детей.*

D *Клинические случаи кровотечения у новорожденных с гемофилией должны контролироваться в соответствии с руководствами по лечению данной патологии.*

Уровень доказательств 3

Новорожденные мальчики с гемофилией, особенно с тяжелой и умеренной, подвергаются повышенному риску кровотечения в неонатальный период. Поэтому важно при подозрении на гемофилию верифицировать диагноз вскоре после рождения, поскольку это будет способствовать надлежащему ведению (Приложение V). Однако следует отметить, что 50% случаев гемофилии возникают без семейного анамнеза и не предполагаются антенатально [4].

Уровень доказательств 2-

Гемостатические протеины значительно зависят от гестационного и постнатального возраста. Диагноз гемофилии в течение неонатального периода требует понимания влияния возраста на гемостатическую систему и использования соответствующих возрасту нормальных диапазонов [76].

Тестирование на легкую гемофилию в неонатальный период не всегда может быть необходимо или информативно. Это будет зависеть от степени тяжести заболевания в семье и вероятности того, что вы сможете установить диагноз в этой возрастной группе (см. Приложение V).

Уровень доказательств 4

Если тестирование целесообразно при рождении, обычно рекомендуется, чтобы образец пуповинной крови был получен во время родов для избежания потенциальной травмы

вследствие венопункции. Тем не менее, аномальный результат должен быть подтвержден образцом, взятым методом венопункции. В некоторых случаях также могут быть полезны молекулярно-диагностические исследования [27].

В норме при рождении уровни фактора VIII находятся в пределах нормальных значений для взрослых, тогда как уровни фактора IX обычно составляют около 50% от взрослых значений и в дальнейшем снижаются у недоношенных новорожденных. Таким образом, диагноз тяжелой или умеренной гемофилии А можно подтвердить у новорожденных независимо от гестационного возраста. При легкой гемофилии А из-за стресса при родах уровень фактора VIII может быть нормальным, повторное тестирование рекомендуется в возрасте 3–6 месяцев [27].

Как правило, тяжелую и умеренную гемофилию В можно диагностировать при рождении, но подтверждение легкой гемофилии В осложняется совпадением значений с нормальными, что требует повторного тестирования в возрасте 3–6 месяцев или молекулярного анализа при наличии информации о генетическом дефекте [27].

У новорожденных женского пола, которые являются обязательными или потенциальными носителями гемофилии А или В, риск кровотечения очень низкий, поэтому рутинный неонатальный скрининг не рекомендуется [27].

Уровень доказательств 3

Внутримышечное введение витамина К может приводить к локальному кровотечению у детей с гемофилией, включая мышечные гематомы [77]. Поэтому внутримышечное введение витамина К должно быть отсрочено до получения результатов диагностических исследований, а при их значительной задержке витамин К должен быть введен перорально. При диагностированной гемофилии витамин К следует вводить перорально в соответствии со стандартным режимом. Введение 1 мг витамина К перорально так же эффективно, как и внутримышечное введение той же дозы для профилактики классического геморрагического заболевания у новорожденных [78].

Уровень доказательств 4

Альтернативные методы сканирования, включая МРТ, были использованы у здоровых новорожденных и продемонстрировали, что кровотечение не является редкостью после родов, обычно клинически бессимптомно и рассасывается при дальнейшей визуализации. Данные о новорожденных с наследственными расстройствами свертываемости крови отсутствуют. В настоящее время МРТ-сканирование не рекомендуется как рутинный метод диагностики, но его применение следует рассматривать у любого младенца с симптомами или предположительными признаками, указывающими на ИКК [27].

Сегодня нет стандартной практики, предусматривающей краткосрочную профилактику с введением концентрата фактора при тяжелой или умеренной гемофилии, и нет данных, позволяющих оценить ее эффективность, также не согласован режим введения. Однако следует рассматривать профилактику в случае травмы при родах (например, после инструментального родоразрешения или при продолжительном втором периоде родов), а также у недоношенных новорожденных [27].

5. Болезнь фон Виллебранда

5.1 Классификация и наследование

В Болезнь фон Виллебранда классифицируется в зависимости от того, является ли дефицит фактора Виллебранда частично количественным (тип 1), качественным (тип 2) или тяжелым количественным (тип 3). Классификация важна для диагностики, лечения и

при консультировании пациентов. Однако она ненадежно прогнозирует реакцию на терапию и имеет временную связь с мутациями гена VWF (кодирует фактор Виллебранда).

- ✓ Клиницисты, консультирующие таких пациентов, должны знать, что наследование болезни фон Виллебранда является аутосомным и вариательно доминантным или рецессивным в зависимости от типа.
- ✓ Генетическая консультация о риске передачи болезни и вариабельности ее пенетрации и экспрессии должны предоставляться всем женщинам с болезнью фон Виллебранда.

Уровень доказательств 1+

Болезнь фон Виллебранда является результатом количественного или качественного дефицита фактора Виллебранда, являющегося большим и сложным гликопротеином, необходимым для тромбоцитозависимого первичного гемостаза, а также для транспортировки фактора VIII по системе кровообращения. Болезнь фон Виллебранда считается наиболее распространенным наследственным расстройством свертываемости крови. Распространенность клинически значимой болезни фон Виллебранда составляет не более 1/10 000, но случаи с меньшей симптоматикой могут быть более распространенными – до 1/1000 [79]. Он классифицируется в зависимости от характера дефицита; диагностический подход к болезни фон Виллебранда был рассмотрен Ng и соавторами [80].

Клинически значимый фенотип болезни фон Виллебранда 1-го типа является частичным количественным дефицитом фактора Виллебранда, характеризующимся согласованным снижением протеина фактора Виллебранда и уровня функциональной активности менее 0,3 МЕ/мл. Связь между уровнем фактора Виллебранда и фенотипом болезни фон Виллебранда лишь частично объясняется специфическими мутациями гена фактора Виллебранда, так как существуют многофакторные генетические и экологические воздействия на уровни этого фактора. Поэтому наследование болезни фон Виллебранда 1-го типа не является прямым и характеризуется вариабельностью пенетрации и экспрессии фенотипа.

В настоящее время рекомендуется, чтобы пациенты с историей кровотечений и активностью фактора Виллебранда 0,3–0,5 МЕ/мл считались имеющими «низкий уровень фактора Виллебранда», а не болезнь фон Виллебранда [81]. У таких пограничных пациентов следует искать альтернативные причины кровотечения, такие, как дефекты функции тромбоцитов. Оценить риск поможет хорошо собранный анамнез относительно кровотечений у субъекта и семьи с использованием стандартизированной шкалы оценки кровотечений. Когда уровни фактора Виллебранда составляют менее 0,3 МЕ/мл, вероятность того, что существует мутация в гене фактора Виллебранда намного больше, и паттерн наследования в таких случаях вероятнее всего будет аутосомно-доминантным и пенетрантным [82–84].

Болезнь фон Виллебранда 2-го типа возникает из-за множества качественных дефектов фактора Виллебранда, которые обычно проявляются дискордантным сокращением функциональной активности фактора Виллебранда (активность фактора Виллебранда: уровень антигена фактора Виллебранда менее 0,6). В основе патологии может лежать селективная потеря мультимолекул фактора Виллебранда с высокой молекулярной массой, как, например, при болезни фон Виллебранда типа 2А, увеличение или уменьшение связывания с гликопротеином тромбоцитов (ГТр) IВ (типы 2В и 2М болезни фон Виллебранда соответственно) или снижение связывания с фактором VIII (тип 2N болезни фон Виллебранда) [80].

Уровень доказательств 4

Наследование болезни фон Виллебранда 2-го типа обычно является доминантным. Генетический диагноз обычно не является клинически полезным. У пациентов с болезнью фон Виллебранда типа 2В во время беременности может усиливаться тромбоцитопения, поэтому необходим тщательный мониторинг уровней фактора Виллебранда и количества тромбоцитов [85].

Болезнь фон Виллебранда типа 2N имеет рецессивное наследование. Диагностика и дифференциация этой патологии от гемофилии А или от носительства гемофилии А требуется для проведения правильного генетического консультирования, точной диагностики носительства и соответствующего лечения эпизодов кровотечения. Генетический диагноз играет важную роль в информативности генетического консультирования по типу 2N [85, 86].

Уровень доказательств 1+

Болезнь фон Виллебранда 3-го типа характеризуется практически отсутствием фактора Виллебранда и, следовательно, значительным снижением уровня фактора VIII. Распространенность 3-го типа заболевания в Великобритании составляет около 1/1 000 000 в общей популяции, хотя чаще встречается в общинах, где распространены родственные браки [81].

Уровень доказательств 4

Болезнь фон Виллебранда 3-го типа имеет рецессивное наследование, с частым кровным родством. Генетический диагноз является важным при проведении генетического консультирования, выявления бессимптомных носителей и предоставления информации о вариантах пренатальной диагностики (первый триместр – биопсия хориона или третий триместр – амниоцентез; см. Приложение III) [87].

5.2 Каковы риски при беременности для матери и ребенка?

В Клиницисты должны знать о том, что женщины с болезнью фон Виллебранда имеют повышенные пренатальные риски, а также риски первичного и вторичного ПК.

В Все женщины должны быть проконсультированы относительно увеличенного риска кровотечения, особенно женщины с болезнью фон Виллебранда 1-го типа, уровень фактора Виллебранда которых не увеличивается больше 0,5 МЕ/мл, а также с типом 2 или 3.

Уровень доказательств 2

Уровни фактора Виллебранда и фактора VIII начинают расти с начала первого триместра и постепенно возрастают на протяжении всей беременности в два-три раза по сравнению с исходным значением [88]. Этот рост обычно достаточен для устранения дефицита фактора Виллебранда у многих пациентов с болезнью фон Виллебранда 1-го типа, у которых уровни нормализуются к моменту родов. Однако у пациентов с тяжелым дефицитом фактора Виллебранда, например, при базовом уровне менее 0,15 МЕ/мл, уровни могут не нормализоваться [89].

У пациентов с болезнью фон Виллебранда 2-го типа, у которых наблюдаются качественные аномалии фактора Виллебранда, они могут не корректироваться и даже усложниться [90]. Это особенно характерно для болезни фон Виллебранда типа 2В, где тромбоцитопения с ее сопутствующим увеличением риска кровотечения может усугубляться с ростом дисфункции [85]. При типе 2N уровни фактора VIII не повышаются, поскольку дефект связан с нарушением связывания аномального фактора Виллебранда. У пациентов с болезнью фон Виллебранда 3-го типа повышение уровня фактора Виллебранда минимальное или не наблюдается [91].

Уровни фактора Виллебранда и фактора VIII начинают снижаться примерно через 3 дня после родов [92], но время возврата к исходному уровню колеблется между несколькими днями и несколькими неделями [88, 93–95].

Уровень доказательств 3

Во время беременности и родов женщины с болезнью фон Виллебранда имеют значительно повышенный риск кровотечения; частота родовых кровотечений увеличивается в десять раз, первичные ПК диагностируют у 15–30% женщин, а вторичные ПК – примерно у 25%. Потребность в переливании крови повышается в пять раз, а смертность увеличивается в десять раз по сравнению с женщинами без данной патологии [96]. Хотя гематома промежности является редким осложнением нормальных вагинальных родов, у женщин с болезнью фон Виллебранда наблюдается повышение ее частоты. Однако, как представляется, не существует увеличения риска выкидыша, преждевременных родов, отслойки плаценты, ограничения роста плода или внутриутробной смерти плода [97]. Случаи выкидышей могут осложняться значительными кровотечениями [91].

Уровень неонатального фактора Виллебранда физиологически возрастает при рождении. Это дает некоторую защиту от кровотечения, однако может затруднить диагностику во время неонатального периода [97]. Новорожденные с типом 2, типом 3 и более тяжелым типом 1 будут иметь пониженные уровни при рождении и могут подвергаться повышенному риску кровотечения. Несмотря на этот теоретический риск, возникновение кровотечений у новорожденных с болезнью фон Виллебранда, включая 3-й тип, по-видимому, встречается редко, а об опасном для жизни кровотечении, вторичном по отношению к ИКК, сообщалось очень редко, при том, что такие случаи часто имели дополнительные факторы риска кровотечений. Из шести случаев болезни фон Виллебранда с ИКК, зарегистрированных в одном из центров Канады, ни один случай не был выявлен в неонатальный период, а в британском исследовании ИКК у детей с наследственными расстройствами свертываемости крови не фиксировали случаев болезни фон Виллебранда у новорожденных [98, 99].

5.3 Какой менеджмент должен осуществляться перед беременностью и в антенатальный период?

D Перед зачатием следует провести оценку фенотипа свертываемости крови, проанализировать анамнестические данные и реакцию на введение десмопрессина.

Для безопасного менеджмента требуется мультидисциплинарный подход.

У всех женщин с болезнью фон Виллебранда должны исследоваться уровень антигенов и активность фактора Виллебранда, уровни фактора VIII при постановке на учет, в третьем триместре и перед любыми инвазивными процедурами.

Женщины с болезнью фон Виллебранда 1-го типа, у которых фактор Виллебранда достигает нормальных уровней, могут безопасно курироваться в стандартных акушерских отделениях в сотрудничестве с персоналом центра гемофилии.

D Женщин с типами 2 и 3 или тяжелым типом 1 следует направлять на пренатальное наблюдение и роды в центр, где есть специалисты по акушерским патологиям высокого риска, а также в центры гемофилии. Необходима возможность лабораторного мониторинга уровней фактора Виллебранда и фактора VIII.

Клиницисты должны стремиться к уровню фактора VIII и уровню активности ристоцетин-кофактора фактора Виллебранда 0,5 МЕ/мл или выше для покрытия хирургических процедур или спонтанного выкидыша.

- ✓ *В тех случаях, когда требуются инвазивные процедуры, при активности фактора Виллебранда или уровне фактора VIII меньше 0,50 МЕ/мл женщины должны получать гемостатическую поддержку в виде десмопрессина, при наличии ответа на терапию или концентратов, содержащих фактор Виллебранда.*
- D *При возможности лечение должно проводиться с помощью десмопрессина, это предпочтительнее, чем использование концентратов фактора из препаратов крови. Его использование безопасно во время беременности и при родах, но следует избегать при преэклампсии.*
- D *Потребление жидкости должно быть ограничено до 1 литра в течение 24 часов после введения десмопрессина для предотвращения материнской гипонатриемии. Если требуется дополнительная жидкость, следует контролировать значения электролитов.*
- D *Клиницисты должны знать, что у пациентов с болезнью фон Виллебранда типа 2В может развиться тромбоцитопения после лечения десмопрессином.*
- ✓ *Если требуется заместительная терапия, следует использовать концентрат, содержащий фактор VIII и фактор Виллебранда, изготовленный из безопасного источника плазмы с адекватными вирусными исследованиями и процедурами инактивации.*
- ✓ *Пиковые уровни активности фактора Виллебранда должны составлять 1,0 МЕ/мл, а поддерживающие уровни – выше 0,5 МЕ/мл до стабилизации гемостаза.*
- ✓ *Для большинства дородовых процедур достаточно одной предоперационной терапии, но в некоторых случаях может потребоваться вторая доза в течение 12–24 часов в зависимости от характера процедуры и измерения уровней.*

Уровень доказательств 4

В свете пересмотра классификации умеренной болезни фон Виллебранда, который был проведен в 2014 году [80], факта, что уровни увеличиваются с возрастом [100], и вариативности фенотипов нарушений свертываемости крови любой диагноз в анамнезе следует пересмотреть до беременности. Должна быть проведена повторная оценка тяжести фенотипа нарушения свертываемости крови, учитывая персональный анамнез кровотечений и ответ гемостаза на предыдущие проблемы. Оценочные шкалы кровотечения, такие, как инструмент оценки кровотечений, одобренный Международным обществом по тромбозу и гемостазу, могут быть полезны при прогнозировании вероятности кровотечения [101, 102]. Необходимо проверить исходные исследования и точность диагностики.

Уровень доказательств 3

Дефицит железа распространен у пациентов с болезнью фон Виллебранда из-за тяжести менструальных кровотечений [103, 104]. Должны быть проверены уровни гемоглобина и железа, при необходимости назначаются препараты железа.

Уровень доказательств 3

Существует вариативность гемостатического ответа на беременность при разных типах и подтипах болезни фон Виллебранда. В норме уровни фактора Виллебранда и фактора VIII значительно увеличиваются, превышая 1 МЕ/мл. При болезни фон Виллебранда 1-го типа наблюдается прогрессирующее увеличение уровней фактора Виллебранда и фактора VIII, при этом уровни у большинства пациентов достигают более 0,5 МЕ/мл [90]. Однако следует проявлять осторожность, поскольку существует гетерогенность фенотипов и генотипов, лежащих в основе болезни фон Виллебран-

да 1-го типа, и рекомендуется тщательное обследование всех беременных с данным диагнозом.

В целом у женщин уровни фактора Виллебранда и фактора VIII, у которых они в начале беременности были более 0,3 МЕ/мл, вероятно, достигнут нормального значения в конце беременности [105]. Обычно у женщин с базовым уровнем менее 0,15–0,2 МЕ/мл при типах 2А и 2М слабое нарастание уровней во время беременности и дефект не корректируется [89, 106]. Происходит значительное увеличение уровня фактора VIII и антигена фактора Виллебранда, но активность фактора Виллебранда остается заметно сниженной.

Большинство женщин с болезнью фон Виллебранда 1-го типа достигают уровней выше 0,5 МЕ/мл по терминам и могут родоразрешаться как обычные беременные с использованием центральной нейроаксиальной анестезии при необходимости [89].

Уровень доказательств 3

Десмопрессин увеличивает уровень фактора Виллебранда в три-пять раз, что нормализует уровни в большинстве случаев при заболевании типа 1 и некоторых подкатегориях типа 2. При болезни фон Виллебранда типа 2В после введения десмопрессина часто возникает транзиторная тромбоцитопения, а терапевтический ответ незначительный, поэтому десмопрессин обычно не рекомендуется при типе 2В [110]. При типе 2N аномальное связывание фактора VIII с фактором Виллебранда снижает ответ на терапию. Десмопрессин не следует использовать у пациентов с болезнью фон Виллебранда типа 3, поскольку у них не имеется доступных запасов фактора Виллебранда и они не реагируют на десмопрессин.

Следует избегать лечения с помощью десмопрессина у пациентов с непереносимостью или проявлением побочных эффектов. Его также следует избегать у женщин с преэклампсией [107]. Имеются сообщения об инфаркте миокарда, поэтому десмопрессин следует избегать у пациентов с заболеваниями артерий или неконтролируемой гипертензией [111, 112]. Во время внутривенной инфузии обычно наблюдаются мягко выраженные гипотония, головная боль и гиперемия лица. Артериальное давление следует контролировать до и после инфузии. Потребление жидкости должно быть ограничено до 1 литра в течение следующих 24 часов для предотвращения гипонатриемии у матери. Повторное введение следует тщательно контролировать, поскольку существует вероятность тахифилаксии с уменьшением ответа [106, 113].

Концентраты фактора Виллебранда

Существует много ситуаций, когда десмопрессин может быть противопоказан или неэффективен, в этих случаях необходимо введение концентратов фактора Виллебранда. Концентраты обычно содержат фактор VIII, а также фактор Виллебранда. Доступны несколько различных лицензионных препаратов, полученных из плазмы с высокой степенью очистки. Эти концентраты доступны в виде лиофилизированных порошков и могут вводиться путем медленной болюсной внутривенной инфузии после разведения водой для инъекций. Количество фактора VIII широко варьирует в различных препаратах, и следует учитывать соотношение антигена фактора Виллебранда/кофактора фактора Виллебранда. Например, при использовании концентратов с высокой степенью очистки, но небольшим количеством фактора VIII, может потребоваться более 12 часов, чтобы уровень фактора VIII повысился до нормального значения [114, 115].

Концентраты фактора Виллебранда представляют собой продукты плазмы и имеют отличные показатели безопасности. Они подвергаются процессам вирусной инактивации, которые являются неотъемлемой частью производственного процесса. Однако некоторые вирусы, такие, как парвовирус и

гепатит А, относительно устойчивы к этим методам. Несмотря на десятилетия использования не было зарегистрировано ни одного случая ВИЧ, гепатита В или гепатита С [115].

5.4 Что такое менеджмент во время родов?

- ✓ *Время лечения должно быть максимально приближено к родам, а уровень активности фактора Виллебранда и уровень фактора VIII должны измеряться до, после лечения и повторяться после родов или в случае пролонгации родов.*
- ✓ *Транексамовую кислоту следует рассматривать в сочетании с лечением для всех лиц с активностью фактора Виллебранда менее 0,5 МЕ/мл или в качестве монотерапии для лиц с уровнем выше 0,5 МЕ/мл. Может быть назначена перорально или внутривенно и начата до родов.*
- D *При болезни фон Виллебранда типа 2В иногда может потребоваться переливание тромбоцитарной массы, так же, как и введение фактора Виллебранда.*
- ✓ *Способ родоразрешения должен определяться акушерскими показаниями. Спонтанные роды и нормальные вагинальные роды не противопоказаны, если нет других акушерских проблем.*
- ✓ *Для плодов, подверженных риску наличия болезни фон Виллебранда типа 2 или 3, следует избегать ПКП, наружного акушерского поворота, ФПЭ, наложения щипцов и вакуум-экстракции.*

Уровень доказательств 3

Тяжелая тромбоцитопения может возникать у пациентов с болезнью фон Виллебранда типа 2В из-за роста аномального фактора Виллебранда во время беременности и усиления агрегации, адгезии и клиренса. Это может еще больше усугубить риск кровотечения [116]. Поэтому для поддержания количества тромбоцитов выше $50 \times 10^9/\text{л}$ может потребоваться переливание тромбоцитов [84, 85].

Уровень доказательств 4

Хотя уровни фактора Виллебранда обычно повышаются при рождении, новорожденные с типом 2, типом 3 и более тяжелыми вариантами типа 1 будут иметь сниженные уровни фактора Виллебранда с или без уменьшения уровня фактора VIII с возможным увеличением риска как ИКК, так и ЕКК [97, 98].

5.5 Как безопасно осуществлять менеджмент обезбоживания и анестезии?

- ✓ *Пациентам с болезнью фон Виллебранда 1-го типа, где активность фактора была нормирована беременностью или лечением, может быть предложена центральная нейроаксиальная анестезия.*
- ✓ *Для пациентов с заболеванием 2-го типа следует избегать центральной нейроаксиальной анестезии, если только активность фактора Виллебранда не превышает 0,5 МЕ/мл, а гемостатический дефект скорректирован, что бывает трудно достигнуть при 2-м типе; центральная нейроаксиальная анестезия не должна применяться при 3-м типе.*
- ✓ *Для пациентов с болезнью фон Виллебранда типа 2N следует избегать центральной нейроаксиальной анестезии, если уровень фактора VIII не превышает 0,5 МЕ/мл.*
- ✓ *Перед родами всем женщинам должна быть представлена возможность обсудить аналгезию со старшим акушером-анестезиологом.*
- D *У пациентов, которым был поставлен эпидуральный катетер, следует учитывать необходимость повторного лечения до удаления катетера, поскольку риск кровотечения не меньше, чем при введении.*

Внутримышечные инъекции и постнатальное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) проводится только краткосрочно, когда активность фактора Виллебранда и фактора VIII составляет более 0,5 МЕ/мл.

Уровень доказательств 4

Центральная нейроаксиальная анестезия (спинальная и эпидуральная) может считаться безопасной у женщин с болезнью фон Виллебранда 1-го типа, когда активность фактора превышает 0,5 МЕ/мл. При болезни фон Виллебранда типа 2 и 3 гемостаз в теории может не нормализоваться даже при заместительной терапии из-за ассоциированной дисфункции тромбоцитов [117]. Хотя общая анестезия может рассматриваться как более безопасная с точки зрения риска кровотечения, она создает значительные дополнительные риски и анализ риска/пользы для этих пациентов требует участия старшего акушерского анестезиолога.

Обычно следует избегать катетеров, но при их использовании нужно рассмотреть возможность дополнительного лечения перед удалением катетера, так как риск кровотечения не меньше, чем при его установлении [66, 118].

5.6 Что такое менеджмент послеродового периода?

- ✓ *Важно обеспечить поддержание уровня активности фактора Виллебранда и уровня фактора VIII на уровне более 0,5 МЕ/мл в течение не менее 3 дней после неосложненных вагинальных родов и, по меньшей мере, через 5 дней после инструментальных родов или кесарева сечения. Менеджмент должен быть основан на результатах лабораторных исследований.*
- ✓ *В послеродовой период следует рассматривать возможность использования транексамовой кислоты. Стандартная доза составляет 1 г три-четыре раза в день в течение 7–14 дней. В некоторых случаях может потребоваться длительное введение в течение 2–3 недель или более.*
- ✓ *Если необходима тромбопрофилактика, можно назначать низкомолекулярный гепарин (НМГ) при адекватной коррекции показателей мониторинга. При наличии противопоказаний к фармакологической тромбопрофилактике следует использовать механические методы.*
- ✓ *Женщины с болезнью фон Виллебранда должны быть осведомлены о риске отсроченного кровотечения и проинформированы о необходимости сообщения о чрезмерном кровотечении. У женщин с более тяжелыми формами заболевания следует контролировать уровень гемоглобина и регулярно контактировать с пациентом в течение нескольких недель. Пациентам с 3-м типом заболевания после родов может потребоваться лечение концентратом фактора Виллебранда в течение 2–3 недель или даже больше.*

Уровень доказательств 4

У женщин с болезнью фон Виллебранда значителен риск кровотечения после родов, который может сохраняться в течение нескольких недель. Индуцированное беременностью увеличение уровней фактора VIII и фактора Виллебранда сохраняется в первые 48 часов после родов, но они начинают снижаться на 3-й день после родов [91]. В норме средняя продолжительность кровотечения после родов составляет 21–27 дней с возникновением отсроченных или вторичных ПК менее чем в 1% случаев. У женщин с болезнью фон Виллебранда они возникают гораздо чаще – в 20–25% случаев. Среднее время развития ПК у женщин составляет 10–20 дней после родов [88, 89, 119].

Уровень доказательств 3

Транексамовую кислоту можно использовать во время

родов. Ограниченное ее количество экскретируется с грудным молоком, но вряд ли может вызвать антифибринолитический эффект у младенца [63, 120].

5.7 Что такое менеджмент новорожденных?

- ✓ *План по диагностическому тестированию новорожденного после родов, включая отбор проб пуповинной крови, должен быть включен в план менеджмента материнской беременности.*
- ✓ *Образцы пуповинной крови должны быть взяты у детей с риском развития болезни фон Виллебранда типа 2 и 3.*
- D *Для новорожденных, подверженных риску развития болезни фон Виллебранда типа 2 или 3, витамин К следует назначать перорально, если только активность фактора Виллебранда не является нормальной.*
- D *Новорожденным с болезнью фон Виллебранда 3-го типа показана рутинная краниальная визуализация перед выпиской и краткосрочная профилактика с назначением концентрата факторов, если при родах была возможность травмы.*

Уровень доказательств 4

В норме у новорожденных фактор Виллебранда и уровни активности обычно повышаются при рождении [96]. Диагноз легкой формы болезни фон Виллебранда, вероятно, будет затруднен в неонатальный период, поскольку легкие формы могут быть бессимптомными. Тестирование обычно откладывается до 6 месяцев, за исключением случаев клинической манифестации. Как правило, в этой возрастной группе возможно диагностировать более тяжелые формы типа 2 и типа 3 и следует получить образец пуповинной крови для анализа концентрации фактора VIII, активности фактора Виллебранда и антигенов. Все результаты должны интерпретироваться по нормальным диапазонам, скорректированным по возрасту. Направление для последующего тестирования должно быть организовано до выписки.

Новорожденные с болезнью фон Виллебранда типа 3 будут иметь очень низкий /неопределяемый уровень фактора VIII и фактора Виллебранда и могут подвергаться повышенному риску ИКК, хотя частота этого осложнения плохо установлена. Новорожденные со сниженной активностью фактора Виллебранда также могут подвергаться риску мышечных кровотечений после инъекций и должны получать витамин К перорально [97].

6. Дефицит фактора XI

6.1 Какова наследственность?

- B *Дефицит фактора XI является нечастым аутосомным расстройством, которое имеет как рецессивные, так и доминантные схемы наследования.*
- A *Заболеваемость в нееврейской популяции составляет 1/1 000 000; распространенность среди евреев ашкенази с гетерозиготностью составляет 8% и 0,2–0,5% среди гомозиготных.*
- D *Клиницисты должны быть осведомлены, что существуют внутри- и межличностные вариации фенотипа расстройства свертываемости крови.*

Уровень доказательств 2++

Фактор XI представляет собой гликопротеин, который играет роль в амплификации процесса коагуляции после первичного продуцирования тромбина. Дефицит фактора XI представляет собой расстройство свертываемости крови с аутосомным типом наследования. Паттерн наследования сложный, и описаны как доминантные, так и рецессивные формы наследования. Вместе с тем тенденция к кровотечениям демонстрируют и некоторые гетерозиготы [122, 123].

Уровень доказательств 1+

Тяжелый дефицит фактора XI редко встречается в общей популяции, частота составляет 1/1 000 000 [124]. Однако он распространен среди еврейского населения, особенно евреев ашкенази. В этой популяции гетерозиготная форма встречается у 8–9% [125] и гомозиготная – у 0,2–0,5% [126, 127].

Уровень доказательств 3

Клиницисты должны знать, что клинические фенотипы различаются даже у людей с одинаковым уровнем фактора. Частично это может быть связано с различиями между функцией тромбоцитов и уровнями фактор Виллебранда [128, 129]. Склонность к кровотечениям также может быть вариабельной у одного и того же индивидуума. Риск кровотечения является самым высоким, если операция или травма включает участки повышенного фибринолиза. Это связано с антифибринолитической ролью фактора XI через активацию тромбин-активируемого ингибитора фибринолиза [130].

6.2. Каковы фенотипы?

- B *Уровень фактора XI в плазме слабо коррелирует с симптомами кровотечения.*
- C *Спонтанное кровотечение встречается редко, даже при очень низком уровне фактора XI. Тем не менее пациенты часто подвергаются риску кровотечения после операции или травмы.*
- C *Гетерозиготы имеют легкое или умеренное снижение уровней фактора XI (более 0,15–0,20 МЕ/мл). Большинство из них бессимптомно, но пациенты даже с умеренным снижением фактора XI (0,5–0,7 МЕ/мл) могут иметь тенденцию к кровотечению.*

Уровень доказательств 2+

Отмечается гетерогенность клинических фенотипов при дефиците фактора XI. Корреляция между уровнем фактора и тенденцией к кровотечениям низкая [129]. Вместе с тем Реуванди и соавторы [131] продемонстрировали слабую корреляцию между уровнем фактора XI и клиническим фенотипом на основе данных, собранных в реестре European Network of Rare Bleeding Disorders. Пациенты, которые страдали тяжелыми кровотечениями, имели уровень активности фактора XI 0,09–0,41 МЕ/мл, в то время как при бессимптомных случаях фиксировали уровни между 0,14 и 0,39 МЕ/мл.

Уровень доказательств 3

Пациенты с гомозиготностью или сложной гетерозиготностью имеют уровень фактора менее 0,15–0,20 МЕ/мл.

Хотя это классифицируется как тяжелая недостаточность, спонтанные кровотечения у них встречаются редко. Кровотечения обычно происходят после операции или травмы, например слизистая оболочка полости рта и носа или мочеполовая система [132]. Многие пациенты с выраженным снижением уровня фактора XI не имеют тенденции к кровотечению [133, 134].

Уровень доказательств 2+

Гетерозиготы имеют легкое или умеренное снижение уровня фактора XI (уровни между 0,15 и 0,70 МЕ/мл) [129]. Некоторые лаборатории могут указывать верхний предел нормы 0,5 МЕ/мл, но были описаны случаи с тенденцией к кровотечениям с уровнями от 0,5 до 0,7 МЕ/мл [129].

6.3 Каковы риски при беременности для матери и ребенка?

- C *Уровень фактора XI обычно не увеличивается во время беременности; однако уровни следует проверять при постановке на учет, в третьем триместре и до инвазивных процедур.*

- С** Женщины с дефицитом фактора XI могут страдать от чрезмерного кровотечения после выкидыша или прерывания беременности.
- С** Существует повышенный риск ПК у женщин с дефицитом фактора XI.
- С** У пациентов с дефицитом фактора XI следует оценивать наличие других потенциально осложняющих факторов, таких, как низкие уровни фактор Виллебранда и дисфункция тромбоцитов.
- Д** При родах для ребенка не требуются никакие специальные меры предосторожности, если новорожденный не подвержен риску гомозиготности или сложной гетерозиготности.

Уровень доказательств 2+

Имеются сообщения об увеличении уровня фактора XI при беременности. Уровень фактора XI следует проверять в третьем триместре или до инвазивных или хирургических процедур [135].

Риск выкидыша, по-видимому, не увеличивается, однако женщины могут страдать от чрезмерного кровотечения после выкидыша или прерывания беременности [90, 136].

Риск ПК увеличивается у женщин с дефицитом фактора XI, как у гомозигот (17–30%) [137], так и у гетерозигот с общим риском 16–22% [136, 138]. Этот риск увеличивается у пациентов с фенотипом кровотечения, с относительным риском 7,2 (95% ДИ 1,99–25,90) [136, 138] Исследование, проведенное в 2015 году, показывает, что наличие группы крови 0(I) увеличивает риск ПК; особы с 0 (I) группой крови имели повышенный почти в пять раз риск по сравнению с особами с остальными группами крови (26,4% против 6,3%); те, у кого группа крови 0(I) и фенотип «кровотечения», имели самый высокий риск – у 32,8% женщин фиксировали ПК. Женщины не с 0(I) группой крови и некровоточивым фенотипом, напротив, имели самый низкий риск – 5,7%, то есть почти стандартный риск ПК [139].

Вероятно, что у пациентов с дефицитом фактора XI другие факторы свертывания крови, такие, как уровни фактора Виллебранда и функция тромбоцитов, могут играть определенную роль при установлении тенденции к кровотечениям. Поэтому для оценки тенденции к кровотечению необходимо измерить другие соответствующие факторы свертывания крови [128].

Уровень доказательств 3

Нет сообщений о спонтанном кровотечении или ИКК у новорожденных. Пренатальная диагностика не требуется, поскольку частота дефицита фактора XI является низкой. Кровоизлияния во время родов встречаются редко, но следует избегать травм головы, если существует риск гомозиготности или сложной гетерозиготности. Уровень фактора XI в неонатальный период составляет примерно половину от уровня взрослого [96]. Если ребенок мужского пола и планируется обрезание, следует провести анализ для правильного менеджмента. В первые несколько месяцев легкий дефицит фактора XI не может быть надежно диагностирован.

6.4 Каковы терапевтические возможности?

- С** Варианты лечения включают транексамовую кислоту, концентрат фактора XI и свежезамороженную плазму (СЗП), однако у женщин с некровоточивым фенотипом или неизвестным статусом часто может применяться выжидательная тактика. Транексамовую кислоту нельзя назначать одновременно с концентратом фактора XI, поскольку это, как считается, повышает риск тромбоза. Вполне вероятно, что для многих женщин будет достаточно только транексамовой кислоты для предотвращения ПК.

- Д** Рекомбинантный фактор VIIa не лицензирован для лечения этого состояния и, как правило, не рекомендуется, за исключением случаев, когда существует ингибирование фактора XI.

Уровень доказательств 2-

Варианты лечения включают транексамовую кислоту, концентрат фактора XI и СЗП [132, 134]. Проблемы с концентратом фактора XI представляют собой риск развития тромбоза и (редко) развития ингибирования у пациентов с очень низким уровнем фактора XI. Сообщения о тромбозе были впервые опубликованы в 1990-х годах [140, 141] и были установлены рекомендации по ограничению дозы для предотвращения повышения уровня выше 0,7 МЕ/мл. Совсем недавно были рекомендованы более низкие дозы, так как у некоторых индивидуумов по-прежнему имелись случаи тромбоза [142].

Поскольку это продукт крови, существует также очень низкий риск передачи инфекции через переливание крови или аллергических реакций. Низкие дозы рекомбинантного активированного фактора VIIa успешно использовались у пациентов с тяжелым дефицитом фактора XI во время хирургических вмешательств [143]. Он позволяет избежать продуктов, полученных из плазмы, но пока еще недостаточное доказательств для рекомендаций по его применению.

Уровень доказательств 3

Ингибирование фактора XI может возникать после заместительной терапии фактором XI в случае гомозиготного дефицита. В одном из исследований было продемонстрировано появление ингибиторных антител в 7 из 188 случаев с одинаковым генетическим дефектом [144] и предположено, что необходима тщательная оценка рисков и преимуществ для лечения фактором XI. Низкие дозы рекомбинантного активированного фактора VIIa с транексамовой кислотой показали гемостатическую эффективность во время операций у пациентов с дефицитом фактора XI и ингибиторных антител [145]. В одном случае активированный протромбинный комплексный концентрат был использован для покрытия кесарева сечения [146].

Уровень доказательств 4

Для ведения большинства женщин может быть достаточно только транексамовой кислоты, но при необходимости профилактики фактором XI следует избегать их одновременного использования [147].

Уровень доказательств 4

Периодически использовался неактивный рекомбинантный фактор VIIa, особенно при наличии ингибиторов [143]. Однако безопасная доза неизвестна, поскольку эффект не может быть легко определен, также его применение было ассоциировано с тромбозом [148].

Уровень доказательств 3

В одном исследовании сообщается о разработке протокола, используемого периоперационно при пяти процедурах у пациентов с наличием ингибиторов, использованием транексамовой кислоты за 2 часа до операции и 7–14 дней после операции в дополнение к одной инфузии низкодозированного рекомбинантного фактора VIIa [145].

6.5 Что такое антенатальный, родовой и послеродовой менеджмент?

- С** В антенатальный период обычно не требуется применения фактора XI или транексамовой кислоты, за исключением случаев проведения инвазивных процедур или кровотечения после выкидыша или хирургических процедур. Планирование родов должно быть индивидуальным.

С Профилактическое введение фактора XI может потребоваться для гомозигот/сложных гетерозигот с предыдущей историей ПК или общей историей кровотечений. В других случаях тактика может быть выжидательной, с монотерапией транексамовой кислотой и введением фактора, при возникновении сильного кровотечения.

Уровень доказательств 3

При дефиците фактора XI нет повышенного риска антенатального кровотечения или спонтанного выкидыша [136, 138].

Из-за непредсказуемого характера кровотечений и вероятности наличия неизмененного уровня фактора XI во время беременности антенатальное наблюдение и план ведения родов должны быть индивидуализированы. Факторами, которые следует учитывать, являются: персональная история кровотечений (стандартизированная шкала оценки кровотечения помогает в оценке фенотипа) [101], семейная история кровотечений, способ родоразрешения, предыдущий акушерский анамнез, группа крови и уровень фактора XI (менее 0,1–0,2 МЕ/мл). Некоторые авторы полагают, что профилактическое лечение следует назначать пациентам с гомозиготным или сложным гетерозиготным заболеванием при любом виде родоразрешения [149], в то время как другие утверждают, что введение фактора не является обязательным.

В ретроспективном исследовании в 2005 году Salomon и соавторы [137] изучали исходы у 62 женщин с тяжелым дефицитом фактора XI. В целом 43 женщины из 93 не имели ПК при родах (69,4%); у восьми из них было проведено кесарево сечение. Кровотечения были при 19 родах, 17 из которых произошли у шести женщин. Они пришли к выводу, что лечение может быть проведено профилактически у тех, кто демонстрирует тенденцию к кровотечениям.

6.6 Можно ли назначать центральную нейроаксиальную анестезию?

✓ Центральная нейроаксиальная анестезия не должна назначаться женщинам с низким уровнем фактора XI с известным фенотипом повышенного кровотечения, а также тем, у кого фенотип не определен или при сильном снижении уровня. При некровоточивом фенотипе следует провести консультацию относительно рисков и преимуществ проведения нейроаксиальной анестезии с или без введения фактора.

Уровень доказательств 3

Результаты ретроспективных исследований [138, 139] не предполагают повышенного риска кровотечений при использовании местной анестезии у женщин с дефицитом фактора XI. Тем не менее существует очень низкий риск для популяции в целом, и эти небольшие исследования не могут продемонстрировать, есть ли увеличение риска в группе с дефицитом фактора XI.

Риски и польза должны обсуждаться на индивидуальной основе. При явном, не связанном с кровотечением, фенотипе баланс рисков может свидетельствовать в пользу использования центральной нейроаксиальной анестезии, особенно при одиночной спинальной инъекции. Однако при явной или возможной персональной истории кровотечений (то есть у тех женщин, которым не проводились инвазивные процедуры и невозможно определить фенотип кровотечения) следует отказаться от центральной нейроаксиальной анестезии или провести профилактику для повышения уровня фактора XI из-за редкости заболевания и переменной тенденции к кровотечениям у этих женщин. Отчеты по проведению адекватного введения фактора предполагают, что это безопасно при профилактике спинальной гематомы [150, 151]. Однако эти исследования также очень малы и не

рассчитаны на выявление различий в частоте кровотечений при центральной нейроаксиальной анестезии.

7. Редкие нарушения свертываемости крови

7.1 Что это такое?

D Клиницисты должны знать, что редкие нарушения свертываемости крови включают унаследованные дефицит фибриногена, факторов II, V, VII, X, XI и XIII, комбинированный дефицит фактора V и фактора VIII (фактор V+VIII) и врожденный дефицит витамин K-зависимых факторов.

Уровень доказательств 3

Редкие нарушения свертываемости крови были определены как моногенные нарушения свертываемости крови, вызванные дефицитом растворимого фактора свертывания (или факторов), отличающегося от такового при болезни фон Виллебранда и гемофилии А или В [122, 152]. Они составляют 3–5% от всех унаследованных дефицитов коагуляции и включают унаследованный дефицит фибриногена, факторов II, V, VII, X, XI и XIII, комбинированный дефицит факторов V + VIII и врожденный дефицит витамин K-зависимых факторов.

Дефицит фактора XI и фибриногена описан в разделах 6 и 8. Доказательства, подтверждающие большинство заявлений, являются слабыми, а рекомендации взяты из мнений экспертов со ссылкой на небольшие опубликованные ретроспективные серии случаев и открытые наблюдательные исследования [123, 131]. Такие данные недостаточно объективны и могут переоценивать тяжесть кровотечений, обусловленных конкретными уровнями факторов. Рекомендации, приведенные в этом руководстве, согласуются с действующими рекомендациями Британского общества гематологов по редким нарушениям коагуляции [123].

7.2 Каково наследование дефицита факторов II, V, VII, X и XIII и комбинации факторов V+VIII?

D Генетическая консультация должна базироваться на понимании того, что наиболее редкие унаследованные нарушения свертываемости крови являются аутосомно-рецессивными, а гетерозиготное носительство обычно бессимптомно. Необходимо установить кровное родство у больных женщин или бессимптомных гетерозиготных носителей для проведения консультации, при возможности – скрининга, и формирования плана родоразрешения для потенциально пораженного ребенка.

Уровень доказательств 4

Распространенность тяжелых дефицитов (гомозиготных или сложных гетерозиготных) в общей популяции колеблется примерно 1 на 2 000 000 для дефицита факторов II и XIII, 1 на 1 000 000 – для дефицита фактора V, X и V+VIII и 1 на 500 000 – для дефицита фактора VII [122]. Распространенность выше в районах с высокой степенью кровного родства. Гетерозиготы (родители и дети пробандов) часто имеют примерно половину нормального уровня факторов свертывания и обычно асимптомны [122, 153, 154], хотя некоторые авторы предполагают, что у носителей может наблюдаться усиление симптомов кровотечений [155, 156]. Младенцы с риском гомозиготности или сложной гетерозиготности подвергаются значительному риску кровотечения после родов, включая ИКК [122, 131].

7.3 Каковы риски при беременности для матери и ребенка и каковы варианты лечения?

С Клиницисты должны понимать, что уровни факторов свертывания могут меняться во время беремен-

ности. Однако это вряд ли повлияет на гемостаз у женщин с тяжелым дефицитом. Необходимо учитывать как уровень факторов, так и наличие кровотечений в клиническом анамнезе.

D Планы лечения могут нуждаться в модификации в зависимости от характера отдельных кровотечений или процедур, а также в зависимости от фенотипа свертываемости крови в каждом случае. Факторозаместительная терапия обычно рекомендуется при родах у женщин с тяжелым дефицитом фактора коагуляции и/или с кровотечением в анамнезе. Транексамовую кислоту в дозе 15–20 мг/кг или 1 г четыре раза в день можно использовать для монотерапии при незначительных кровотечениях или в сочетании с введением фактора.

✓ Если ребенок находится в группе риска тяжелого дефицита, план родов должен исключать экстракцию, полостные щипцы, ПКП и ФПЭ.

✓ У женщин с тяжелым дефицитом следует избегать центральной нейроаксиальной анестезии, послеродовой фармакологической тромбопрофилактики и НПВП, поскольку может быть трудно добиться дальнейшей нормализации гемостаза даже после проведения лечения. Они могут использоваться после индивидуальной оценки, если проводится адекватная заместительная терапия.

Уровень доказательств 3

Связь между уровнем активности фактора свертывания крови и клинической тяжестью кровотечения более очевидна для факторов X, фактора XIII и дефицита комбинации факторов V+VIII при более слабой ассоциации с дефицитом факторов V и VII [131]. Уровни факторов VII и X повышаются во время беременности, но обычно остаются недостаточными для гемостаза в тяжелых случаях [157, 158]. Уровни фактора II и фактора V не увеличиваются во время беременности [87, 159], уровень фактора XIII уменьшается во время нормальной беременности [160].

По возможности предпочтительнее использование специфических рекомбинантных или вирусинактивированных плазменных концентратов факторов, чем СЗП или криопреципитата [123]. Транексамовая кислота может использоваться в виде монотерапии при незначительных кровотечениях или в комбинации с заместительной терапией без значительного увеличения риска тромбоза [161]. Лечение должно проводиться во время родов или до начала кесарева сечения.

Уровень доказательств 4

Для новорожденных, у которых ожидается гетерозиготное носительство этих редких нарушений свертываемости крови, обычно не противопоказаны оперативные вагинальные роды и инвазивный мониторинг плода, поскольку недостаточно доказательств из отчетов о случаях, ограничивающих использование этих полезных вспомогательных средств при родах. У гетерозиготных носителей обычно не проявляется склонности к кровотечениям [122, 154], хотя это может быть не так при дефиците фактора VII, когда 2% пациентов с тяжелым фенотипом кровотечения являются гетерозиготами [162]. Если существует риск тяжелого заболевания у новорожденного (гомозиготность или сложная гетерозиготность), требуются строгие ограничения (как при тяжелой гемофилии) (см. Приложение IV).

Дефицит протромбина (фактора II)

D Если активность фактора II составляет менее 0,2 МЕ/мл и имеется значительное кровотечение во время родов или до начала кесарева сечения, необходимо введение концентрата протромбинового комплекса в

дозе 20–40 МЕ/кг для достижения активности фактора II 0,2–0,4 МЕ/мл и последующее введение концентрата протромбинового комплекса 10–20 МЕ/кг с 48-часовыми интервалами для поддержания активности фактора II более 0,2 МЕ/мл в течение не менее 3 дней. Женщины, уже получающие концентрат протромбинового комплекса профилактически, могут получать его на протяжении всей беременности.

Уровень доказательств 3

В отчетах о случаях была описана взаимосвязь между дефицитом фактора II и дородовыми кровотечениями (ДК), потерей беременности и ПК [163, 164]. Некоторые женщины, уже получающие концентрат протромбинового комплекса профилактически для поддержания уровня фактора II более 0,1 МЕ/мл, могут принимать его на протяжении всей беременности. Незначительные кровотечения можно контролировать с помощью транексамовой кислоты по 1 г четыре раза в день. Рекомендуется использовать концентрат протромбинового комплекса 20–40 МЕ/кг во время родов, чтобы поддерживать активность фактора II более 0,2 МЕ/мл в течение не менее 3 дней [123, 163].

Дефицит фактора V

D При значительном кровотечении или родах у женщин с активностью фактора V менее 0,2 МЕ/мл следует вводить СЗП по 15–25 мл/кг один раз в начале родов или перед кесаревым сечением для достижения активности данного фактора 0,2–0,4 МЕ/мл с дальнейшим введением СЗП по 10 мл/кг с интервалом каждые 12 часов для поддержания активности фактора V более 0,2 МЕ/мл в течение не менее 3 дней.

D При сильном кровотечении или кесаревом сечении необходимо рассмотреть необходимость дополнительного переливания тромбоцитов.

Уровень доказательств 3

Дефицит фактора V ассоциирован с ПК [165, 166]. Были описаны случаи тяжелых кровотечений у пациентов с активностью фактора V более 0,1 МЕ/мл, поэтому следует рассматривать клинический анамнез (например, с использованием шкалы оценки кровотечений Международного общества тромбоза и гемостаза) [101] в дополнение к исследованию лабораторных уровней. Reuvandi и соавторы [131] идентифицировали уровень фактора V для бессимптомных пациентов как 0,12 МЕ/мл (95% ДИ 0,1–0,34).

На сегодня не существует концентрата данного фактора, поэтому рекомендуется лечение с помощью СЗП [67]. При легких кровотечениях может использоваться транексамовая кислота, однако при более значительном кровотечении или при родах у женщин с тяжелым дефицитом фактора V успешно используется очищенная СЗП. Рекомбинантный фактор VIIa также использовался, например, у пациентов с аллергией на СЗП [168, 169].

В качестве дополнительного источника фактора V использовались концентраты тромбоцитов в сочетании с очищенной СЗП [170].

Тяжелый дефицит фактора VII

D При активности фактора VII менее 0,2 МЕ/мл в третьем триместре с предшествующей историей кровотечения следует применять рекомбинантный фактор VIIa в дозе 15–30 мг/кг каждые 4–6 часов в течение, по меньшей мере, 3 или 5 дней после кесарева сечения. Для всех других женщин рекомбинантный фактор VIIa в дозе 15–30 мг/кг рекомендуется только в ответ на аномальное кровотечение. При легком кровотечении можно использовать транексамовую кис-

лоту (15–20 мг/кг или 1 г четыре раза в день). При сильном кровотечении может быть введен рекомбинантный фактор VIIa в дозе 15–30 мкг/кг с повтором, при необходимости каждые 4–6 часов, обычно в течение минимум трех доз.

Уровень доказательств 3

Легкий бессимптомный дефицит фактора VII не является чем-то необычным и диагностируется при фиксации изолированного аномального протромбинового времени [155, 171]. Это не требует никакого лечения или ограничений во время беременности, хотя с уровнем фактора VII менее 0,01 МЕ/мл более вероятно сильное кровотечение [172]. Данные из Европейского реестра редких расстройств свертываемости крови выявили уровень фактора между 0,15 и 0,35 МЕ/мл у бессимптомных пациентов, однако корреляция уровня фактора с кровотечением была слабой [131]. Кровотечения в анамнезе имеют большую прогностическую значимость, чем уровень фактора VII [173]. Сообщалось о ДК и ПК при прерывании беременности [156, 174, 175]. Однако у женщин, у которых нет кровотечений в анамнезе, нет повышенного риска ПК [176].

Тяжелый дефицит фактора X

D При родах у женщин с активностью фактора X менее 3 МЕ/мл в третьем триместре с кровотечениями в анамнезе, а также при необходимости проведения кесарева сечения, используют концентрат протромбинового комплекса в дозе 20–40 МЕ/кг (или концентрат фактора X, если таковой имеется) для достижения активности фактора X более 0,4 МЕ/мл. С дальнейшим введением концентрата протромбинового комплекса в дозе 10–20 МЕ/кг один раз в день для поддержания активности фактора X более 0,3 МЕ/мл в течение не менее 3 дней. Антенатальная профилактика с использованием концентрата протромбинового комплекса в дозе 20–30 МЕ/кг два или три раза в неделю, чтобы поддерживать коэффициент X больше 0,01 МЕ/мл, может быть рассмотрена при наличии у женщин в анамнезе рецидивирующих кровотечений или неблагоприятного исхода беременности.

Уровень доказательств 3

У пациентов с дефицитом фактора X были описаны ДК, потеря беременности и ПК [177, 178]. Профилактика с заместительной терапией была применена антенатально у женщин с предыдущими неблагоприятными исходами беременности [179]. Наблюдалась вариабельность описанных схем заместительной терапии, и мы дали рекомендации, соответствующие рекомендациям UKHCDO по лечению редких нарушений свертываемости крови [123]. Если имеется лицензированный концентрат фактора X, то это может быть использовано в качестве альтернативы концентрату протромбинового комплекса.

Тяжелый дефицит фактора XIII

D Во время беременности требуется усиленная профилактика с использованием плазменного концентрата фактора XIII или рекомбинантного фактора XIII (при дефиците А-субъединицы). Частоту введения следует увеличивать от 28 дней до каждые 14–21 дней для поддержания концентрации фактора XIII более 0,2 МЕ/мл. При родах может потребоваться дополнительное введение концентрата фактора XIII в дозе 10–40 МЕ/кг один раз в начале родов или до начала кесарева сечения в зависимости от времени последней профилактики.

Уровень доказательств 3

Тяжелый дефицит фактора XIII без лечения ассоциируется с кровотечениями и высокой частотой потери беременности [180]. Долгосрочная профилактика концентратом фактора XIII рекомендуется во всех случаях тяжелого дефицита с личным или семейным анамнезом кровотечений [123], либо с помощью плазменного [181], либо рекомбинантного концентрата фактора XIII у пациентов с дефицитом А-субъединицы [182]. Профилактика должна быть продолжена и усилена во время беременности, чтобы снизить риск потери беременности и ПК [160, 183]. Было высказано предположение, что гетерозиготные носители имеют риск кровотечений, связанных с травмой [156], хотя это не изучалось систематически, и имеются данные о том, что поддержание уровня 0,03–0,10 МЕ/мл может быть достаточным для предотвращения кровотечения у пациентов с тяжелым течением [184, 185].

Дефицит факторов V+VIII

D При родах у женщин с комбинированным дефицитом факторов V+VIII, если активность фактора V менее 0,2 МЕ/мл в третьем триместре, используют очищенную СЗП 15–25 мл/кг один раз в начале родов или до выполнения кесарева сечения для достижения активности фактора V 0,2–0,4 МЕ/мл. В дальнейшем – введение очищенной СЗП 10 мл/кг один раз каждые 12 часов для поддержания уровня активности фактора V более 0,2 МЕ/мл в течение не менее 3 дней. Дополнительное введение рекомбинантного фактора VIII может потребоваться, если активность составляет менее 0,5 МЕ/мл в третьем триместре.

Уровень доказательств 4

Комбинированный дефицит факторов V+VIII ассоциирован с ПК [186, 187]. Уровень фактора VIII, но не фактора V, возрастает во время беременности [87, 188]. В период беременности используются различные стратегии лечения, включая монотерапию рекомбинантным фактором VIII или в комбинации с СЗП, или рекомбинантный фактор VIII с десмопрессинном [123, 188].

8. Фибриногенные расстройства

8.1 Какова природа и наследование афибриногемии, гипофибриногемии и дисфибриногемии?

D Клиницисты должны знать, что расстройства фибриногена могут быть аутосомно-рецессивными (афибриногемия) или аутосомно-доминантными (с количественными и/или качественными дефектами) и связаны с вариабельностью клинических фенотипов.

Уровень доказательств 4

Тяжелый дефицит фибриногена – афибриногемия – является аутосомно-рецессивным расстройством и ассоциируется с кровотечениями от легких до тяжелых, частота 1/1 000 000 [122, 131, 189, 190]. Частичная количественная (гипофибриногемия) с качественными дефектами (дисфибриногемией) или без них она может быть аутосомно-доминантной и бессимптомной или ассоциироваться с переменным риском кровотечения и/или венозного и артериального тромбоза [191–194]. Сообщалось также о плохом заживлении ран и разрывах селезенки при тяжелом и частичном дефиците фибриногена [193]. Лабораторная диагностика афибриногемии является простой, но диагноз гипофибриногемии и дисфибриногемии может быть ненадежным у новорожденных и требует повторного тестирования в более поздний период [123].

8.2 Каковы риски при беременности для матери и ребенка?

D Клиницисты должны быть осведомлены, что тяжелый дефицит фибриногена может быть связан с кровотечениями, но количественный и качественный дефицит также может ассоциироваться с тромбозом и потерей беременности.

Уровень доказательств 3

Афибриногемия, гипофибриногемия и дисфибриногемия были связаны с ДК, ПК, венозным тромбозом и потерей беременности [175, 195–197]. У новорожденных афибриногемия ассоциировалась с ИКК и пулочным кровотечением [189, 198]. Хотя уровни фибриногена увеличиваются во время беременности [87], однако это не обязательно защищает от осложнений.

8.3 Какова тактика ведения беременности и родов?

D Если функциональный фибриноген составляет менее 0,5 г/л, может потребоваться профилактика на протяжении всей беременности с первоначальным введением концентрата фибриногена в дозе 50–100 мг/кг два раза в неделю с поправкой на поддержание активности фибриногена на уровне более 1 г/л. По мере прогрессирования беременности для поддержания активности фибриногена, вероятно, потребуются более высокие дозы концентрата. Необходимо принимать во внимание дополнительную необходимость в концентрате фибриногена в начале родов для обеспечения активности фибриногена более 1,5 г/л в течение не менее 3 дней. При незначительных кровотечениях может использоваться транексамовая кислота.

D Из-за вариабельности клинических фенотипов, связанных с гипофибриногемией и дисфибриногемией, для принятия решений необходимы данные персонального и/или семейного анамнеза. Если нет личной или семейной истории кровотечений или тромбозов, рекомендуется выжидательная тактика при ведении беременных или новорожденных.

Заместительная терапия фибриногеном связана с высоким риском тромбоза и требует бдительности. Следует рассматривать тромбопрофилактику с НМГ у беременных с тромботическим фенотипом или другими факторами риска венозного тромбоза и с низким риском кровотечений.

Как правило, следует избегать центральной нейроаксиальной анестезии, НПВП и внутримышечных инъекций у женщин с тяжелой фибриногенной недостаточностью, а также персональной или семейной историей кровотечений из-за трудности обеспечения коррекции при помощи концентрата факторов свертывания крови. Они могут использоваться после индивидуальной оценки.

Следует избегать использования полостных щипцов, выходных щипцов, вакуум-экстракции, ПКП и ФПЭ у ребенка с риском дефицита фибриногена, ассоциированного с фенотипом кровотечения.

Уровень доказательств 3

Плазменный концентрат фибриногена рекомендуется для лечения или профилактики кровотечения в тяжелых случаях [123], а транексамовая кислота является вариантом при незначительных кровотечениях. Если концентрат фибриногена недоступен, можно использовать криопреципитат [190]. Антенатальная профилактика с заместительной терапией рекомендуется при тяжелом дефиците фибриногена (для снижения риска кровотечения и потери беременности), имеются данные о лучших результатах, раннем начале [164]. Более высокие дозы концентрата фибриногена, вероятно, потребуются для поддержания ак-

тивности по мере прогрессирования беременности [197, 199]. Необходимо принимать во внимание дополнительную необходимость в концентрате фибриногена в начале родовой деятельности для обеспечения активности фибриногена более 1,5 г/л в течение, по меньшей мере, 3 дней [123]. Непрерывная инфузия – это возможность минимизировать колебания дозы [199].

У женщин с дисфибриногемией могут возникать подобные осложнения беременности, как и у женщин с гипофибриногемией. Имеются отдельные сообщения о случаях, предполагающие их предотвращение путем заместительной терапии на протяжении всей беременности [196, 200]. В обзорах случаев подчеркивается, что дисфибриногемия часто протекает бессимптомно [191, 192, 194].

Тромботические осложнения очень распространены у пациентов с врожденным дефицитом фибриногена с или без заместительной терапии [198]. Профилактика с помощью НМГ использовалась как антенатально, так и в послеродовой период [200, 201].

Заместительная фибриногенная терапия не обязательно предотвращает все осложнения беременности [198], возможно, из-за трудности поддержания минимально адекватного уровня.

Уровень доказательств 4

Тяжелый дефицит фибриногена связан с риском развития ИКК у новорожденных [164, 189].

9. Нарушения функции тромбоцитов

D Клиницисты должны быть осведомлены, что спектр кровотечений у пациентов с расстройствами функции тромбоцитов варьируется и может впервые проявиться во время беременности.

Женщинам с имеющейся дисфункцией тромбоцитов следует пройти дородовое консультирование мультидисциплинарной командой специалистов, обладающих опытом в области ухода за пациентами с нарушениями функции тромбоцитов.

Уровень доказательств 4

Существует множество нарушений функции тромбоцитов, вызывающих повышенную кровоточивость кожи и слизистых оболочек. Наиболее тяжелые состояния включают тромбастению Гланцмана (ТГ) и синдром Бернара–Сулье (СБС), вызванные дефицитом функциональных интегринов, GP IIb/IIIa или Ib соответственно. Тяжесть кровотечений варьируется от незначительных до потенциально фатальных и различается даже в пределах одной семьи [202, 203].

Уровень доказательств 3

Беременность и роды представляют значительные геморрагические риски и требуют тщательного менеджмента. Женщины должны быть проинформированы о риске их возникновения до беременности [204].

9.1 Синдром Бернара–Сулье (СБС)

9.1.1 Какова этиология?

Клиницисты должны знать, что СБС вызван генетической аномалией важного рецептора адгезии тромбоцитов (рецептор GP Ib-IX-V) и часто ассоциируется с тяжелым фенотипом кровотечения.

Уровень доказательств 4

СБС обусловлен количественным или качественным дефицитом комплекса GP Ib-IX-V мембраны, что приводит к аномальной адгезии тромбоцитов. Было выявлено более 30 генетических мутаций, определяющих различные степени тяжести кровотечений [205]. Кровотечения часто начинаются в детском возрасте с пероральных и носовых кровотечений, но диагноз мо-

жет быть впервые установлен во время беременности. Меноррагии являются обычным явлением и могут тяжело поддаваться коррекции [202]. СБС ассоциируется с тромбоцитопенией и большим размером тромбоцитов, что осложняет дифференциацию с иммунной тромбоцитопенической пурпурой, особенно в том случае, когда количество тромбоцитов менее 30×10^9 /л и может варьироваться у одного и того же индивидуума [202].

9.1.2 Какова наследственность?

- ✓ СБС – аутосомно-рецессивное расстройство. В областях с высоким кровным родством может быть разумным протестировать отца, используя проточную цитометрию тромбоцитов для определения поверхностной плотности GP Ib.

Уровень доказательств 4

СБС в основном наследуется как аутосомно-рецессивный признак; гетерозиготность обычно протекает бессимптомно. Плод большой матери будет гетерозиготным, если отец не является носителем. В областях с высоким кровным родством может быть разумным протестировать отца с использованием проточной цитометрии тромбоцитов для определения поверхностной плотности GP Ib [206].

9.1.3 Каковы материнские риски?

- A СБС ассоциируется со значительным риском первичного и вторичного ПК и возникновением гематом. Поэтому менеджмент родов требует тщательного планирования с участием многопрофильной команды.
- D Менеджмент в процессе родов должен быть основан на индивидуальной оценке фенотипа.
- D Пациентам с кровотечением в анамнезе следует профилактически назначать трансфузию тромбоцитов при родах или перед кесаревым сечением в сочетании с транексамовой кислотой. По возможности тромбоциты должны быть HLA-совместимы для снижения риска аллоиммунизации и рефрактерности тромбоцитов.
- D Транексамовую кислоту следует назначать в начале родов и регулярно вводить в послеродовой период до тех пор, пока лохии не станут минимальными.
- D Десмопрессин имеет переменную эффективность и вряд ли будет полезен в качестве монотерапии при СБС.
- ✓ Следует избегать центральной нейроаксиальной анестезии.

Уровень доказательств 2++

В систематическом обзоре литературы были выявлены сообщения о 30 беременностях у 18 женщин. Первичное ПК имело место у 33%, а вторичное – у 40%. Двум женщинам проведена экстренная гистерэктомия, у 15 было необходимо переливание крови [207]. Также сообщалось о раневых гематомах в связи с кесаревым сечением и травмами промежности [208–210].

Уровень доказательств 4

В зависимости от индивидуального фенотипа кровотечения требуемое лечение может варьироваться от выжидательной тактики до профилактического переливания тромбоцитов в сочетании с внутривенным введением транексамовой кислоты [204].

В литературе мало сообщений о ведении СБС во время беременности, но отчеты о случаях заболевания и мини-серии случаев показывают, что профилактическое переливание тромбоцитов является предпочтительным в большинстве случаев. Однако переливание тромбоцитов связано с риском аллоиммунизации, и каждое переливание требует тщательного рассмотрения [211].

Наблюдательные исследования и отчеты о случаях продемонстрировали успешное применение транексамовой кислоты при профилактике и лечении кровотечений после ваги-

нальных родов и кесарева сечения с уменьшением кровопотери и необходимости переливания [71].

В некоторых случаях время кровотечения может быть уменьшено с помощью десмопрессина [212, 213], но эффект не является надежным и вряд ли будет достаточным в качестве монотерапии при беременности. При использовании следует обратить внимание на ограничение жидкости в течение следующих 24 часов (см. Раздел 4.9).

Следует избегать центральной нейроаксиальной анестезии у женщин с СБС даже после лечения с использованием тромбоцитов из-за изменчивости индивидуального ответа и возможности рефрактерности тромбоцитов.

9.2 Тромбастения Гланцмана (ТГ)

9.2.1 Какова этиология?

- ✓ Клиницисты должны знать, что ТГ является расстройством функции тромбоцитов с аутосомно-рецессивным типом наследования и часто ассоциируется с тенденцией к тяжелым кровотечениям.

9.2.2 Каковы материнские риски?

- D ТГ связан со значительным риском кровотечения в родах и ПК, поэтому необходим тщательный план менеджмента.
- D Совместимое по системе HLA переливание тромбоцитов и/или рекомбинантный фактор VIIa следует назначать профилактически при родах пациентам с кровотечением в анамнезе. В зависимости от клинической картины могут потребоваться повторные дозы.
- ✓ Десмопрессин не доказал своей эффективности при ГТ и вряд ли будет полезен.
- ✓ Транексамовую кислоту следует назначать с началом родовой деятельности и продолжать непрерывно вводить в послеродовой период до тех пор, пока лохии не станут минимальными.
- ✓ Следует избегать центральной нейроаксиальной анестезии.

Уровень доказательств 2-

Систематический обзор 40 случаев ТГ при беременности, описанных в литературе, обнаружил антенатальное кровотечение у 50% женщин, первичный ПК – у 34% и вторичный ПК – у 24%. В то время как антенатальное кровотечение, как правило, было легким, послеродовые кровотечения часто были тяжелыми и возникали до 20 дней после родов [214].

Уровень доказательств 3

Систематический обзор [214] показал лишь частичный успех при проведении профилактической трансфузии тромбоцитов до родов с развитым ПК у 38% лечившихся женщин по сравнению с 63%, которые не получали тромбоциты. Тромбоциты должны быть HLA-селективными, начинать терапию с одной или двух взрослых доз и дополнительных доз в зависимости от наблюдаемого кровотоечения.

Рекомбинантный фактор VIIa лицензирован для использования у пациентов с ТГ, которые имеют антитела к GP IIb/IIIa и/или HLA, а также с рефрактерностью к переливанию тромбоцитов в прошлом или в настоящее время [215]. Рекомендуемая доза составляет 90 мкг/кг (диапазон 80–120 мкг/кг), введение путем внутривенной инъекции каждые 2 часа (диапазон 1,5–2,5 часа). Для обеспечения гемостаза у пациентов с активным кровотечением следует вводить, по крайней мере, три дозы. Из-за малого количества пациентов с ТГ и рефрактерностью тромбоцитов клинический опыт в этом вопросе ограничен. В соответствии с директивой UKHCDO с 2006 года рекомбинантный фактор VIIa в сочетании с транексамовой кислотой может помочь уменьшить потребность в переливании тромбоцитов, однако в трех отчетах о случаях не было установлено, что терапия была успешной [214].

Уровень доказательств 4

Десмопрессин был опробован у некоторых пациентов с ТГ и может сократить время кровотечения, но его применение не имеет заметной клинической эффективности [216]. Транексамовая кислота может быть полезной как монотерапия, так и в комбинации с тромбоцитами для профилактики или лечения кровотечений.

Следует избегать центральной нейроаксиальной анестезии у женщин с тяжелыми дефектами функции тромбоцитов даже после лечения тромбоцитами из-за неопределенности индивидуального ответа и возможности рефрактерности тромбоцитов.

9.2.3 Каковы риски для плода?

- B** Аллоиммунизация у матери к фетальным тромбоцитарным антигенам (GP IIb/IIIa) может вызывать тромбоцитопению у плода, риск ИКК и других кровотечений.
- Если фетально-материнская аллоиммунизация не развивается, нет необходимости в ограничении способов ведения родов.

Уровень доказательств 4

Необходимость переливания тромбоцитов приводит к высокой распространенности аллоиммунизации против тромбоцитарного антигена человека или эпитопов HLA с рефрактерностью тромбоцитов и риском фетально-материнской аллоиммунизации [217]. Из описанных 40 беременностей три плода (7%) умерли от ИКК в течение 24–31 недель гестации [214]. Самый высокий риск наблюдается у женщин, которым проводили множественные переливания тромбоцитов, однако может также наблюдаться у женщин, которым не проводили трансфузии.

9.2.4 Каковы варианты лечения?

- C** У женщин необходимо следить за наличием тромбоцитарных аллоантител при приеме на учет и на 28-й и 34-й неделе беременности.
- D** Если развивается фетально-материнская аллоиммунизация, в менеджменте должно принимать участие фетальное медицинское отделение с опытом курации таких состояний.
- Амниоцентез с типированием тромбоцитов можно рассматривать в случаях гетерозиготности по отцовской линии.
- B** Если ребенок находится в группе риска гомозиготности ТГ или фетально-материнской аллоиммунной тромбоцитопении (ФМАИ), следует применять ограничения на способ родоразрешения, как и для всех младенцев, которым грозит риск ИКК. Следует избегать использования полостных щипцов, выходных щипцов, вакуум-экстракции, ПКП и ФПЭ. В зависимости от риска можно рассматривать экстренное кесарево сечение.
- D** Неонатальный уход при потенциальной аллоиммунизации требует подсчета тромбоцитов пуповинной крови и отсрочку внутримышечного введения витамина К до получения результатов или до его введения перорально. При сниженном количестве тромбоцитов их подсчет необходимо повторить на 3–5-й день. Трансфузия тромбоцитов должна быть назначена, если количество тромбоцитов меньше $30 \times 10^9/\text{л}$.

Уровень доказательств 2+

Следует контролировать наличие аллоантител у женщин при постановке на учет и на 28-й и 34-й неделе беременности. Титры антител в настоящее время не измеряют, так как имеются противоречивые доказательства корреляции с риском кровотечений [218, 219]. Повышенные риски у плода

можно ожидать, если у матери наблюдается рефрактерность тромбоцитов или тромбоцитопения плода в анамнезе.

Уровень доказательств 2++

Большинство случаев ИКК, связанных с ФМАИ, происходят внутриутробно и при преждевременных родах путем кесарева сечения [222].

Уровень доказательств 4

Неонатальная тромбоцитопения при ФМАИ может приводить к болезненным мышечным гематомам от внутримышечных инъекций, а введение витамина К следует отсрочить до исключения диагноза или вводить перорально. Трансфузию тромбоцитов следует проводить, если количество тромбоцитов меньше $30 \times 10^9/\text{л}$, или при видимых кровоизлияниях или кровотечениях. Тромбоциты должны быть совместимы по системе АВ0 и резус-фактору D, лишены антител и скринингованы на цитомегаловирус. У младенцев с ФМАИ ответ, вероятно, будет непродолжительным из-за циркулирующих материнских антител. Внутривенный иммуноглобулин может обеспечить более устойчивый ответ, но обычно наблюдается задержка в 24–48 часов до достижения удовлетворительного увеличения количества тромбоцитов [226].

9.3 Другие врожденные дефекты функции тромбоцитов

9.3.1 Каковы терапевтические возможности?

- Женщины с легкими нарушениями функции тромбоцитов могут потребовать лечения для покрытия родов.
- D** Десмопрессин и/или транексамовую кислоту можно использовать для покрытия родов.
- Транексамовую кислоту следует вводить после родов до тех пор, пока лохии не станут минимальными.
- Центральную нейроаксиальную анестезию следует применять только в том случае, если польза перевешивает риски, а гемостатический дефект был исправлен. Может потребоваться заблаговременное переливание тромбоцитов, а эпидуральный катетер должен быть убран.

Уровень доказательств 3

Десмопрессин следует назначать в процессе родов, при наличии тромбоцитов в резерве, если возникнет сильное кровотечение. Антидиуретический эффект десмопрессина требует, чтобы пациент был ограничен в жидкости до 1 литра в течение 24 часов после введения.

10. Ведение женщин с наследственными нарушениями свертываемости крови, которые требуют прерывания беременности

- Женщины, у которых есть нарушения со средним или высоким риском кровотечения (Приложение II), требуют мультидисциплинарного менеджмента в отделении с 24-часовым доступом к препаратам крови, факторам свертывания и консультациям специалиста-гематолога.
- Уровни факторов следует измерять у носителей гемофилии, женщин с болезнью фон Виллебранда и у женщин с известным дефицитом факторов (факторы VII, X, XI и XIII) до проведения манипуляций.
- Уровни факторов следует корректировать относительно тем, которые указаны для родов, с проведением лечения, описанного выше, и поддерживать в течение 24 часов после процедуры.
- Кровотечения после процедуры следует внимательно отслеживать, так же, как и проводить стационарное и аналогичное лечение, описанное для послеродового ведения.
- После процедуры пациентка должна иметь доступ к гинекологическим отделениям и центрам гемофилии, поскольку риск кровотечения может оставаться в течение нескольких недель.

МЕЖДУНАРОДНЫЕ ПРОТОКОЛЫ

Приложение I

Классификация уровней доказательств	Класс рекомендаций
1++ Высококачественные мета-анализы, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований или рандомизированных контролируемых исследований с очень низким риском систематической ошибки	[A] По крайней мере, один мета-анализ, систематический обзор или рандомизированное контролируемое исследование, которое оценивается как 1++ и непосредственно применимо к целевой популяции. Систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований или совокупность доказательств, состоящая главным образом из исследований, оцениваемых как 1+, непосредственно применимых к целевой группе населения и демонстрирующих общую согласованность результатов
1+ Хорошо проведенные мета-анализы, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований или рандомизированные контролируемые исследования с низким риском систематической ошибки	[B] Совокупность доказательств, в том числе исследования, оцененные как 2++, непосредственно применимых к целевой популяции и демонстрирующих однородность результатов; или Экстраполированные данные исследований, оцененных как 1++ или 1+
1- Мета-анализы, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований или рандомизированные контролируемые исследования с высоким риском систематической ошибки	[C] Совокупность доказательств, в том числе исследования, оцененные как 2+, непосредственно применимых к целевой группе населения и демонстрирующих общую согласованность результатов; или Экстраполированные данные исследований, оцененных как 2++
2++ Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований, или исследования случай-контроль или когортные исследования высокого качества с очень низким риском ошибочных выводов, предвзятости или случайности и высокой вероятностью причинно-следственных отношений	[D] Уровень доказательств 3 или 4; или Экстраполированные данные исследований, оцениваемых как 2+
2+ Правильно проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования с низким риском ошибочных выводов или случайности и средней вероятностью причинно-следственных отношений	<input checked="" type="checkbox"/> Рекомендации по улучшению клинической практики, основаны на клиническом опыте группы разработчиков руководства
2- Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском влияния случайности и значительным риском отсутствия причинно-следственных отношений	
3 Неаналитические исследования, например, сообщения о случае, серии случаев	
4 Мнение эксперта	

Приложение II: Стратификация риска материнского кровотечения

Уровень риска	Стратификация риска материнского кровотечения	Предлагаемый менеджмент в родах (и примечания к послеродовому уходу)
Высокий риск	<ul style="list-style-type: none"> – Тип 3 болезни фон Виллебранда – Тяжелые (гомозиготные) редкие коагулопатии – Тяжелые нарушения функции тромбоцитов – Носители гемофилии со значительным кровотечением в анамнезе 	Адекватная заместительная терапия должна быть назначена после начала родов. Избегайте центральной нейроаксиальной анестезии, если не подтверждена адекватность заместительной терапии. Поддерживайте нормальные уровни, как минимум, 3 дня после родов или 5 дней после кесарева сечения
Средний риск	<ul style="list-style-type: none"> – Тип 2 болезни фон Виллебранда – Умеренное уменьшение материнского уровня факторов VIII, IX или активности фактора Виллебранда в третьем триместре – Дефицит фактора XI с фенотипом клинического кровотечения 	Адекватная заместительная терапия должна быть назначена после начала родов. Избегайте центральной нейроаксиальной анестезии, если не подтверждена адекватность заместительной терапии. Поддерживайте нормальный уровень, как минимум, 3 дня после родов или 5 дней после кесарева сечения
Легкий риск	<ul style="list-style-type: none"> – Легкая тромбоцитарная дисфункция – Носители гемофилии с уровнем факторов VIII/IX $\geq 0,5$ МЕ/мл в третьем триместре беременности – Тип 1 болезни фон Виллебранда с скорректированной активностью фактора $>0,5$ МЕ/мл 	Обдумать назначение транексамовой кислоты при родах и в послеродовой период
Риск маловероятен	<ul style="list-style-type: none"> – Редкие коагулопатии без фенотипа кровотечения (например гетерозиготный дефицит факторов V, VII, X, XI) – Дефицит фактора XII (любой тяжести) 	Никакой заместительной терапии не требуется. Возможно применение центральной нейроаксиальной анестезии

Примечание. Дисфибриногенемия, как правило, ассоциирована с тромбозом, но может вызвать кровотечение.

МЕЖДУНАРОДНЫЕ ПРОТОКОЛЫ

Приложение V: Неонатальные риски кровотечений и их ведение

Фактор	Риск раннего кровотечения при тяжелом дефиците	Фактор / активность тромбоцитов в норме у новорожденных относительно термина	Диагноз тяжелого и умеренного дефицита	Диагноз легкого дефицита*
Фактор VIII	Частота ИКК 1-4%	Нормальный или слегка увеличенный	Да	Возможен при рождении в большинстве случаев, но необходимо повторное тестирование через 3-6 месяцев для подтверждения уровня
Фактор IX	Сообщалось об ИКК	Уменьшенный	Да	Тестирование требуется в 3-6 месяцев
Болезнь фон Виллебранда	Сообщалось об ИКК	Увеличенный	Да при дефицитах типа 3 и некоторых типах 2	Тестирование не следует проводить до достижения 6-месячного возраста, если нет клинической необходимости
Фибриноген	Сообщалось об ИКК и пупочных кровотечениях	Нормальный или слегка уменьшенный (зависит от оценки)	Да	Обычно возможен при рождении. Подтверждение требуется в возрасте 3-6 месяцев
Фактор II	Сообщалось об ИКК и пупочных кровотечениях	Уменьшенный	Да	Тестирование требуется в возрасте 3-6 месяцев
Фактор V	Сообщалось об ИКК	Нормальный или слегка уменьшенный	Да	Обычно возможен при рождении. Подтверждение требуется в возрасте 3-6 месяцев
Фактор VII	Сообщалось об ИКК	Уменьшенный	Да	Тестирование требуется в возрасте 3-6 месяцев
Фактор X	Сообщалось об ИКК и пупочных кровотечениях	Уменьшенный	Да	Тестирование требуется в возрасте 3-6 месяцев
Фактор XI		Уменьшенный	Да	Тестирование требуется в возрасте 3-6 месяцев
Фактор XIII	Сообщалось об ИКК и пупочных кровотечениях	Уменьшенный	Да	Тестирование требуется в возрасте 3-6 месяцев. Легкий дефицит может быть клинически незначимым
Тромбастения Гланцмана	Тяжелое кровотечение является относительно редким	Неонатальные тромбоциты обычно гипореактивны	Да. PFA-100 может использоваться для скрининга. Окончательное тестирование – анализ PMG методом проточной цитометрии	Нет данных
Синдром Бернара–Сулье	Тяжелое кровотечение является редким	Неонатальные тромбоциты обычно гипореактивны	Да. PFA-100 может использоваться для скрининга. Окончательное тестирование – анализ PMG методом проточной цитометрии	Нет данных

Примечание. * – Тестирование при рождении может быть нецелесообразным во всех случаях.

Приложение IV: Стратификация риска кровотечений у плода/новорожденного

Уровень риска	Возможный или подтвержденный диагноз плода	Предлагаемое управление родами
Высокий риск	<ul style="list-style-type: none"> – Мальчики с тяжелой и средней гемофилией А или В – Болезнь фон Виллебранда тип 3 – Тяжелые (гомозиготные) редкие коагулопатии или тяжелые тромбоцитарные расстройства 	Рассмотрение амниоцентеза в третьем триместре для диагностики болезни. Обсудите способ родов, принимая во внимание факторы матери и плода, но избегайте использования щипцов, вакуум-экстракции, FBS, FSE и наружного акушерского поворота. Образец пуповинной крови для анализа. Витамин К перорально, если только результат не является нормальным
Средний риск	<ul style="list-style-type: none"> – Мальчики с легкой гемофилией А или В – Тип 2 WVD 	Рассмотрение амниоцентеза в третьем триместре для диагностики болезни. Избегайте использования щипцов, вакуум-экстракции и наружного акушерского поворота. Разумное использование FBS и FSE Образец пуповинной крови для анализа. Витамин К перорально, если только результат не является нормальным
Легкий риск	<ul style="list-style-type: none"> – Клинически умеренный или тяжелый тип 1 WVD в семье – Плоды женского пола, которые являются обязательными/возможными носителями тяжелой гемофилии В – Легкие нарушения тромбоцитарной функции 	Избегайте вакуумной экстракции и наружного акушерского поворота. Разумное использование FBS и FSE
Вряд ли существует риск	<ul style="list-style-type: none"> – Клинически умеренный тип 1 WVD в семье – Все остальные обязательные/возможные носители гемофилии женского пола – Гетерозиготные редкие коагулопатии 	Никаких специальных мер предосторожности не нужно

Примечания: FBS – забор крови плода; FSE – инвазивный мониторинг состояния плода.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bowen DJ. Haemophilia A and haemophilia B: molecular insights. *Mol Pathol* 2002;55:127–44.
2. Wacey AJ, Tuddenham EG. Mutation databases on the Web. *J Med Genet* 1998;35:529–33.
3. de Brasi C, El-Maarri O, Perry DJ, Oldenburg J, Pezeshkpoor B, Goodeve A. Genetic testing in bleeding disorders. *Haemophilia* 2014;20 Suppl 4:54–8.
4. Kasper CK, Lin JC. Prevalence of sporadic and familial haemophilia. *Haemophilia* 2007;13:90–2.
5. Richards M, Williams M, Chalmers E, Liesner R, Collins P, Vidler V, et al. A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology: guideline on the use of prophylactic factor VIII concentrate in children and adults with severe haemophilia A. *Br J Haematol* 2010;149:498–507.
6. Miesbach W, Alesci S, Geisen C, Oldenburg J. Association between phenotype and genotype in carriers of haemophilia A. *Haemophilia* 2011; 17: 246–51.
7. Iorio A, Halimeh S, Holzhauser S, Goldenberg N, Marchesini E, Marcucci M, et al. Rate of inhibitor development in previously untreated haemophilia A patients treated with plasma-derived or recombinant factor VIII concentrates: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2010;8:1256–65.
8. Plug I, Mauser-Bunschoten EP, Brocker-Friends AH, van Amstel HK, van der Bom JG, van Diemen-Homan JE, et al. Bleeding in carriers of hemophilia. *Blood* 2006;108:52–6.
9. Renault NK, Dyack S, Dobson MJ, Costa T, Lam WL, Greer WL. Heritable skewed X-chromosome inactivation leads to haemophilia A expression in heterozygous females. *Eur J Hum Genet* 2007;15:628–37.
10. Orstavik KH, Scheibel E, Ingerslev J, Schwartz M. Absence of correlation between X chromosome inactivation pattern and plasma concentration of factor VIII and factor IX in carriers of haemophilia A and B. *Thromb Haemost* 2000;83:433–7.
11. Chi C, Lee CA, Shiltagh N, Khan A, Pollard D, Kadir RA. Pregnancy in carriers of haemophilia. *Haemophilia* 2008;14: 56–64.
12. Sachs BP, Acker D, Tuomala R, Brown E. The incidence of symptomatic intracranial hemorrhage in term appropriate-for-gestation-age infants. *Clin Pediatr (Phila)* 1987;26:355–8.
13. Hanigan WC, Powell FC, Miller TC, Wright RM. Symptomatic intracranial haemorrhage in full-term infants. *Childs Nerv Syst* 1995;11:698–707.
14. Towner D, Castro MA, Eby-Wilkens E, Gilbert WM. Effect of mode of delivery in nulliparous women on neonatal intracranial injury. *N Engl J Med* 1999; 341:1709–14.
15. Hughes CA, Harley EH, Milmoie G, Bala R, Martorella A. Birth trauma in the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;125:193–9.
16. Mosavat SA, Zamani M. The incidence of birth trauma among live born term neonates at a referral hospital in Rafsanjan, Iran. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2008;21:337–9.
17. Ljung RC, Sjörin E. Origino mutation-insporadiccasesof haemophilia A. *Br J Haematol* 1999;106:870–4.
18. Yoffe G, Buchanan GR. Intracranial hemorrhage in newborn and young infants with hemophilia. *J Pediatr* 1988;113:333–6.
19. Klinge J, Auberger K, Auerswald G, Brackmann HH, Mauz-Korholz C, Kreuz W. Prevalence and outcome of intracranial haemorrhage in haemophiliacs a survey of the paediatric group of the German Society of Thrombosis and Haemostasis (GTH). *Eur J Pediatr* 1999;158 Suppl 3:S162–5.
20. Revel-Vilk S, Golomb MR, Achonu C, Stain AM, Armstrong D, Barnes MA, et al. Effect of intracranial bleeds on the health and quality of life of boys with hemophilia. *J Pediatr* 2004;144:490–5.
21. MacLean PE, Fijnvandraat K, Beijlevelt M, Peters M. The impact of unaware carriership on the clinical presentation of haemophilia. *Haemophilia* 2004;10:560–4.
22. Tarantino MD, Gupta SL, Brusky RM. The incidence and outcome of intracranial haemorrhage in newborns with haemophilia: analysis of the Nationwide Inpatient Sample database. *Haemophilia* 2007;13:380–2.
23. Kulkarni R, Soucie JM, Lusher J, Presley R, Shapiro A, Gill J, et al.; Haemophilia Treatment Center Network Investigation. Sites of initial bleeding episodes, mode of delivery and age of diagnosis in babies with haemophilia diagnosed before the age of 2 years: a report from The Centers for Disease Control and Prevention's (CDC) Universal Data Collection (UDC) project. *Haemophilia* 2009;15:1281–90.
24. Kenet G, Chan AKC, Soucie JM, Kulkarni R. Bleeding disorders in neonates. *Haemophilia* 2010;16 Suppl 5:168–75.
25. Richards M, Lavigne Lissalde G, Combescure C, Batorova A, Dolan G, Fischer K, et al.; European Haemophilia Treatment and Standardization Board. Neonatal bleeding in haemophilia: a European cohort study. *Br J Haematol* 2012;156:374–82.
26. Davies J, Kadir RA. Mode of delivery and cranial bleeding in newborns with haemophilia: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Haemophilia* 2016;22:32–8.
27. Chalmers E, Williams M, Brennan J, Liesner R, Collins P, Richards M; Paediatric Working Party of United Kingdom Haemophilia Doctors' Organization. Guideline on the management of haemophilia in the fetus and neonate. *Br J Haematol* 2011; 154: 208–15.
28. Kulkarni R, Ponder KP, James AH, Soucie JM, Koerber M, Hoots WK, et al. Unresolved issues in diagnosis and management of inherited bleeding disorders in the perinatal period: a White Paper of the Perinatal Task Force of the Medical

- and Scientific Advisory Council of the National Hemophilia Foundation, USA. *Haemophilia* 2006;12:205–11.
29. Maternal obesity and maternal health [www.noo.org.uk/NOO_about_obesity/maternal_obesity/maternalhealth]. Accessed 2015 Oct 7.
30. NHS England. Clinical Commissioning Policy: Pre-implantation Genetic Diagnosis (PGD). Leeds: NHS England, 2014 [www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2014/04/e01-med-gen-0414.pdf]. Accessed 2016 Jun 15.
31. Fernandez RM, Pecina A, Sanchez B, Lozano-Arana MD, Garcia-Lozano JC, Perez-Garrido R, et al. Experience of preimplantation genetic diagnosis for hemophilia at the University Hospital Virgen Del Rocío in Spain: technical and clinical overview. *Biomed Res Int* 2015;2015:406096.
32. Kadir RA, Sabin CA, Goldman E, Pollard D, Economides DL, Lee CA. Reproductive choices of women in families with haemophilia. *Haemophilia* 2000;6:33–40.
33. Tengborn L, Blomback M, Berntorp E. Tranexamic acid drug still going strong and making a revival. *Thromb Res* 2015;135:231–42.
34. Mannucci PM, Canciani MT, Rota L, Donovan BS. Response of factor VIII/von Willebrand factor to DDAVP in healthy subjects and patients with haemophilia A and von Willebrand's disease. *Brit J Haematol* 1981;47:283–93.
35. Kaufmann JE, Vischer UM. Cellular mechanisms of the hemostatic effects of desmopressin (DDAVP). *J Thromb Haemost* 2003;1:682–9.
36. Leissinger C, Carcao M, Gill JC, Jourmeycake J, Singleton T, Valentino L. Desmopressin (DDAVP) in the management of patients with congenital bleeding disorders. *Haemophilia* 2014;20:158–67.
37. Trigg DE, Stergiotou I, Peitsidis P, Kadir RA. A systematic review: The use of desmopressin for treatment and prophylaxis of bleeding disorders in pregnancy. *Haemophilia* 2012;18:25–33.
38. Street AM, Ljung R, Lavery SA. Management of carriers and babies with haemophilia. *Haemophilia* 2008;14 Suppl 3:181–7.
39. Abdul-Kadir R, Davies J, Halimeh S, Chi C. Advances in pregnancy management in carriers of hemophilia. *J Appl Hematol* 2013;4:125.
40. Mannucci PM. Use of desmopressin (DDAVP) during early pregnancy in factor VIII-deficient women. *Blood* 2005;105:3382.
41. Knofler R, Koscielny J, Tauer JT, Huhn B, Gneuss A, Kuhlisch E, et al. Desmopressin testing in haemophilia A patients and carriers: results of a multi centre survey. *Hamostaseologie* 2012;32:271–5.
42. Dunkley SM, Russell SJ, Rowell JA, Barnes CD, Baker RI, Sarson MI, et al.; Australian Haemophilia Centre Directors' Organisation. A consensus statement on the management of pregnancy and delivery in women who are carriers of or have bleeding disorders. *Med J Aust* 2009;191:460–3.
43. Grootsholten K, Kok M, Oei SG, Mol BW, van der Post JA. External cephalic version-related risks: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2008;112:1143–51.
44. Kok M, Cnossen J, Gravendeel L, van der Post J, Opmeer B, Mol BW. Clinical factors to predict the outcome of external cephalic version: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:630.e1–7; discussion e1–5.
45. Altisent C, Martorell M, Vidal F, Sanchez MA, Parra R. The optimal mode of delivery for the haemophilia carrier expecting an affected infant: further considerations. *Haemophilia* 2011;17:818–9.
46. Ljung R. The optimal mode of delivery for the haemophilia carrier expecting an affected infant is vaginal delivery. *Haemophilia* 2010;16:415–9.
47. Madan B, Street AM. What is the optimal mode of delivery for the haemophilia carrier expecting an affected infant-vaginal delivery or caesarean delivery. *Haemophilia* 2010;16:425–6.
48. James AH, Hoots K. The optimal mode of delivery for the haemophilia carrier expecting an affected infant is caesarean delivery. *Haemophilia* 2010;16:420–4.
49. Ljung R, Lindgren AC, Petrini P, Tengborn L. Normal vaginal delivery is to be recommended for hemophilia carrier gravidae. *Acta Paediatr* 1994;83:609–11.
50. Nazir HF, Al Lawati T, Beshlawi I, AlSharidah S, Elshinawy M, Alkasim F, et al. Mode of delivery and risk of intracranial haemorrhage in newborns with severe haemophilia A: a multicentre study in Gulf region. *Haemophilia* 2016;22:e134–8.
51. Kletzel M, Miller CH, Becton DL, Chadduck WM, Elser JM. Postdelivery head bleeding in hemophilic neonates. Causes and management. *Am J Dis Child* 1989;143:1107–10.
52. Kadir RA, Economides DL, Braithwaite J, Goldman E, Lee CA. The obstetric experience of carriers of haemophilia. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:803–10.
53. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Caesarean Section. Consent Advice No. 7. London: RCOG; 2009.
54. Marshall NE, Fu R, Guise JM. Impact of multiple cesarean deliveries on maternal morbidity: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205:262.e1–8.
55. Hansen AK, Wisborg K, Uldbjerg N, Henriksen TB. Risk of respiratory morbidity in term infants delivered by elective caesarean section: cohort study. *BMJ* 2008;336:85–7.
56. Morrison JJ, Rennie JM, Milton PJ. Neonatal respiratory morbidity and mode of delivery at term: influence of timing of elective caesarean section. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:101–6.
57. Smith GC, Wood AM, White IR, Pell JP, Cameron AD, Dobbie R. Neonatal respiratory morbidity at term and the risk of childhood asthma. *Arch Dis Child* 2004;89:956–60.
58. Bouvain M, Marcoux S, Bureau M, Fortier M, Fraser W. Risks of induction of labour in uncomplicated term pregnancies. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2001;15:131–8.
59. Arrowsmith S, Wray S, Quenby S. Maternal obesity and labour complications following induction of labour in prolonged pregnancy. *BJOG* 2011;118:578–88.
60. Modanlou H, Smith E, Paul RH, Hon EH. Complications of fetal blood sampling during labor. The pediatrician should always be informed when scalp samples have been taken. *Clin Pediatr (Phila)* 1973;12:603–6.
61. Sabir H, Stannigel H, Schwarz A, Hoehn T. Perinatal hemorrhagic shock after fetal scalp blood sampling. *Obstet Gynecol* 2010;115:419–20.
62. Cheng YW, Hopkins LM, Caughey AB. How long is too long: does a prolonged second stage of labor in nulliparous women affect maternal and neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:933–8.
63. Gilad O, Merlob P, Stahl B, Klinger G. Outcome following tranexamic acid exposure during breastfeeding. *Breastfeed Med* 2014;9:407–10.
64. Cook TM, Counsell D, Wildsmith JA; Royal College of Anaesthetists Third National Audit Project. Major complications of central neuraxial block: report on the Third National Audit Project of the Royal College of Anaesthetists. *Br J Anaesth* 2009;102:179–90.
65. Ruppen W, Derry S, McQuay HJ, Moore RA. Incidence of epidural haematoma and neurological injury in cardiovascular patients with epidural analgesia/anaesthesia: systematic review and meta-analysis. *BMC Anesthesiol* 2006;6:10.
66. Choi S, Brull R. Neuraxial techniques in obstetric and non-obstetric patients with common bleeding diatheses. *Anesth Analg* 2009;109:648–60.
67. Working Party; Association of Anaesthetists of Great Britain & Ireland; Obstetric Anaesthetists' Association; Regional Anaesthesia UK. Regional anaesthesia and patients with abnormalities of coagulation: the Association of Anaesthetists of Great Britain & Ireland, The Obstetric Anaesthetists' Association, Regional Anaesthesia UK. *Anaesthesia* 2013;68:966–72.
68. Evans D, Shaw A. Safety of intramuscular injection of hepatitis B vaccine in haemophiliacs. *Br Med J* 1990;300:1694–5.
69. Novikova N, Hofmeyr GJ, Cluver C. Tranexamic acid for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (6): CD007872.
70. Sentilhes L, Lasocki S, Ducloy-Bouthors AS, Deruelle P, Dreyfus M, Perrotin F, et al. Tranexamic acid for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage. *Br J Anaesth* 2015;114:576–87.
71. Peitsidis P, Kadir RA. Antifibrinolytic therapy with tranexamic acid in pregnancy and postpartum. *Expert Opin Pharmacother* 2011;12:503–16.
72. Stooft SC, van Steenberg HW, Zwagemaker A, Sanders YV, Cannegieter SC, Duvetkot JJ, et al. Primary postpartum haemorrhage in women with von Willebrand disease or carriership of haemophilia despite specialised care: a retrospective survey. *Haemophilia* 2015;21:505–12.
73. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Prevention and Management of Postpartum Haemorrhage. Green-top Guideline No. 52. London: RCOG; 2009.
74. Chi C, Shiltagh N, Kingman CE, Economides DL, Lee CA, Kadir RA. Identification and management of women with inherited bleeding disorders: a survey of obstetricians and gynaecologists in the United Kingdom. *Haemophilia* 2006;12:405–12.
75. Chi C, Bapir M, Lee CA, Kadir RA. Puerperal loss (lochia) in women with or without inherited bleeding disorders. *Am J Obstet Gynecol* 2001;203:56.e1–5.
76. Andrew M, Paes B, Milner R, Johnston M, Mitchell L, Tollefsen DM, et al. Development of the human coagulation system in the healthy premature infant. *Blood* 1988;72:1651–7.
77. Kulkarni R, Lusher J. Perinatal management of newborns with haemophilia. *Br J Haematol* 2001;112:264–74.
78. Jørgensen FS, Felding P, Vinther S, Andersen GE. Vitamin K to neonates. Peroral versus intramuscular administration. *Acta Paediatr Scand* 1991;80:304–7.
79. Sadler JE, Mannucci PM, Berntorp E, Bochkov N, Boulyjenkov V, Ginsburg D, et al. Impact, diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Thromb Haemost* 2000;84:160–74.
80. Ng C, Motto DG, Di Paola J. Diagnostic approach to von Willebrand disease. *Blood* 2015;125:2029–37.
81. Laffan MA, Lester W, O'Donnell JS, Will A, Tait RC, Goodeve A, et al. The diagnosis and management of von Willebrand disease: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* 2014;167:453–65.
82. Eikenboom J, Van Marion V, Putter

- H, Goodeve A, Rodeghiero F, Castaman G, et al. Linkage analysis in families diagnosed with type 1 von Willebrand disease in the European study, molecular and clinical markers for the diagnosis and management of type 1 VWD. *J Thromb Haemost* 2006;4:774–82.
83. James PD, Paterson AD, Notley C, Cameron C, Hegadorn C, Tinlin S, et al. Genetic linkage and association analysis in type 1 von Willebrand disease: results from the Canadian type 1 VWD study. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 783–92.
84. Goodeve A, Eikenboom J, Castaman G, Rodeghiero F, Federici AB, Battle J, et al. Phenotype and genotype of a cohort of families historically diagnosed with type 1 von Willebrand disease in the European study, Molecular and Clinical Markers for the Diagnosis and Management of Type 1 von Willebrand Disease (MCMMDM-1VWD). *Blood* 2007; 109: 112–21. Erratum 2008; 111: 3299–300.
85. Ranger A, Manning RA, Lyall H, Laffan MA, Millar CM. Pregnancy in type 2B VWD: a case series. *Haemophilia* 2012;18:406–12.
86. Biguzzi E, Siboni SM, Ossola MW, Zaina B, Migliorini AC, Peyvandi F. Management of pregnancy in type 2B von Willebrand disease: case report and literature overview. *Haemophilia* 2015;21:e98–103.
87. Kasatkar P, Shetty S, Ghosh K. Prenatal diagnosis in severe von Willebrand disease families from India using combination of phenotypic and genotypic assays. *Prenat Diagn* 2014; 34: 377–81.
88. Stirling Y, Woolf L, North WR, Seghatchian MJ, Meade TW. Haemostasis in normal pregnancy. *Thromb Haemost* 1984;52:176–82.
89. Ramasahoye BH, Davies SV, Dasani H, Pearson JF. Obstetric management in von Willebrand's disease: a report of 24 pregnancies and a review of the literature. *Haemophilia* 1995;1:140–4.
90. Conti M, Mari D, Conti E, Muggiasca ML, Mannucci PM. Pregnancy in women with different types of von Willebrand disease. *Obstet Gynecol* 1986; 68: 282–5.
91. Kadir RA, Lee CA, Sabin CA, Pollard D, Economides DL. Pregnancy in women with von Willebrand's disease or factor XI deficiency. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:314–21.
92. Huq FY, Kulkarni A, Agbim EC, Riddell A, Tuddenham E, Kadir RA. Changes in the levels of factor VIII and von Willebrand factor in the puerperium. *Haemophilia* 2012;18:241–5.
93. Sanchez-Luceros A, Meschengieser SS, Marchese C, Votta R, Casais P, Woods AI, et al. Factor VIII and von Willebrand factor changes during normal pregnancy and puerperium. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003;14:647–51.
94. Mahieu B, Jacobs N, Mahieu S, Naelaerts K, Vertessen F, Weyler J, et al. Haemostatic changes and acquired activated protein C resistance in normal pregnancy. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2007;18:685–8.
95. Kjellberg U, Andersson NE, Rosén S, Tengborn L, Hellgren M. Factor VIII and von Willebrand factor changes during normal pregnancy and puerperium. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003;14: 647–51.
96. James AH, Jamison MG. Bleeding events and other complications during pregnancy and childbirth in women with von Willebrand disease. *J Thromb Haemost* 2007;5:1165–9.
97. Andrew M, Paes B, Milner R, Johnson M, Mitchell L, Tollefsen DM, et al. Development of the human coagulation system in the full-term infant. *Blood* 1987;70:165–72.
98. Labarque V, Stain AM, Blanchette V, Kahr WH, Carcao MD. Intracranial haemorrhage in von Willebrand disease: a report of six cases. *Haemophilia* 2013; 19: 602–6.
99. Chalmers E, Alamelu J, Collins P, Mathias M, Payne J, Richards M, et al. on behalf of the Paediatric and Rare Disorders Working Parties of UKHCDO. Intracranial haemorrhage in children with inherited bleeding disorders in the UK 2003–2013. *J Thromb Haemost* 2015;13 Suppl 2:243.
100. Sanders YV, Giezenaar MA, Laros-van Gorkom BA, Meijer K, van der Bom JG, Cnossen MH, et al.; WiN study group. von Willebrand disease and aging: an evolving phenotype. *J Thromb Haemost* 2014;12:1066–75.
101. Rodeghiero F, Tosetto A, Abshire T, Arnold DM, Collier B, James P, et al.; ISTH/SSC joint WWF and Perinatal/Pediatric Hemostasis Subcommittees Working Group. ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardised questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 2063–5.
102. Rydz N, James PD. The evolution and value of bleeding assessment tools. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 2223–9.
103. Chen YC, Chao TY, Cheng SN, Hu SH, Lius JY. Prevalence of von Willebrand disease in women with iron deficiency anaemia and menorrhagia in Taiwan. *Haemophilia* 2008;14:768–74.
104. Rae C, Furlong W, Horsman J, Pullenayegum E, Demers C, St-Louis J, et al. Bleeding disorders, menorrhagia and iron deficiency: impacts on health-related quality of life. *Haemophilia* 2013;19:385–91.
105. Leone G, Moneta E, Papparati G, Boni P. Letter: Von Willebrand's disease in pregnancy. *N Engl J Med* 1975;293:456.
106. Castaman G, Tosetto A, Rodeghiero F. Pregnancy and delivery in women with von Willebrand's disease and different von Willebrand factor mutations. *Haematologica* 2010;95:963–9.
107. Ray JG. DDAVP use during pregnancy: an analysis of its safety for mother and child. *Obstet Gynecol Surv* 1998;53:450–5.
108. Rodeghiero F, Castaman G, Di Bona E, Ruggeri M. Consistency of responses to repeated DDAVP infusions in patients with von Willebrand's disease and hemophilia A. *Blood* 1989;74: 1997–2000.
109. Castaman G, Rodeghiero F, Tosetto A, Cappelletti A, Baudo F, Eikenboom JC, et al. Hemorrhagic symptoms and bleeding risk in obligatory carriers of type 3 von Willebrand disease: an international, multicenter study. *J Thromb Haemost* 2006;4:2164–9.
110. Holmberg L, Nilsson IM, Borge L, Gunnarson M, Sjöström E. Platelet aggregation induced by 1-desamino-8-D-arginine vasopressin (DDAVP) in Type IIB von Willebrand's disease. *N Engl J Med* 1983;309:816–21.
111. Bond L, Bevan D. Myocardial infarction in a patient with hemophilia treated with DDAVP. *N Engl J Med* 1988;318:121.
112. Bymes JJ, Lacarda A, Moake JL. Thrombosis following desmopressin for uremic bleeding. *Am J Hematol* 1988;28:63–5.
113. Mannucci PM, Bettega D, Cattaneo M. Patterns of development of tachyphylaxis in patients with haemophilia and von Willebrand disease after repeated doses of desmopressin (DDAVP). *Br J Haematol* 1992;82:87–93.
114. Goudemand J, Negrier C, Ounnoughene N, Sultan Y. Clinical management of patients with von Willebrand's disease with a VHP WWF concentrate: the French experience. *Haemophilia* 1998;4 Suppl 3:48–52.
115. Borel-Derlon A, Federici AB, Roussel-Robert V, Goudemand J, Lee CA, Scharrer I, et al. Treatment of severe von Willebrand disease with a high-purity von Willebrand factor concentrate (Wilfactin): a prospective study of 50 patients. *J Thromb Haemost* 2007;5:1115–24.
116. Federici AB, Mannucci PM, Castaman G, Baronciani L, Bucciarelli P, Canciani MT, et al. Clinical and molecular predictors of thrombocytopenia and risk of bleeding in patients with von Willebrand disease type 2B: a cohort study of 67 patients. *Blood* 2009; 113: 526–34.
117. Nichols WL, Hultin MB, James AH, Manco-Johnson MJ, Montgomery RR, Ortel TL, et al. von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA). *Haemophilia* 2008;14:171–232.
118. Chi C, Lee CA, England A, Hingorani J, Paintsil J, Kadir RA. Obstetric analgesia and anaesthesia in women with inherited bleeding disorders. *Thromb Haemost* 2009; 101: 1104–11.
119. Silwer J. von Willebrand's disease in Sweden. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1973;238:1–159.
120. Cyklo-f 500 mg film coated tablets [www.medicines.org.uk/emc/medicine/27753]. Accessed 2015 Oct 7.
121. Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare. Clinical Guidance. Contraception After Pregnancy. London: FSRH; 2017.
122. Mannucci PM, Duga S, Peyvandi F. Recessively inherited coagulation disorders. *Blood* 2004;104:1243–52.
123. Mumford AD, Ackroyd S, Alikhan R, Bowles L, Chowdhary P, Grainger J, et al.; BCSH Committee. Guideline for the diagnosis and management of the rare coagulation disorders: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* 2014;167:304–26.
124. Peyvandi F, Duga S, Akhavan S, Mannucci PM. Rare coagulation deficiencies. *Haemophilia* 2002;8:308–21.
125. Seligsohn U. Factor XI deficiency. *Thromb Haemost* 1993;70:68–71.
126. Seligsohn U. High gene frequency of factor XI (PTA) deficiency in Ashkenazi Jews. *Blood* 1978; 51: 1223–8.
127. Shpilberg O, Peretz H, Zivelin A, Yativ R, Chetrit A, Kulka T, et al. One of the two common mutations causing factor XI deficiency in Ashkenazi Jews (type II) is also prevalent in Iraqi Jews, who represent the ancient gene pool of Jews. *Blood* 1995;85:429–32.
128. Tavori S, Brenner B, Tatarsky I. The effect of combined factor XI deficiency with von Willebrand factor abnormalities on haemorrhagic diathesis. *Thromb Haemost* 1990;63:36–8.
129. Bolton-Maggs PH, Patterson DA, Wensley RT, Tuddenham EG. Definition of the bleeding tendency in factor XI-deficient kindreds—a clinical and laboratory study. *Thromb Haemost* 1995; 73: 194–202.
130. Von dem Borne PA, Bajzar L, Meijers JC, Nesheim ME, Bouma BN. Thrombin-mediated activation of factor XI results in a thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor-dependent inhibition of fibrinolysis. *J Clin Invest* 1997; 99: 2323–7.
131. Peyvandi F, Palla R, Menegatti M, Siboni SM, Halimeh S, Faeser B, et al. Coagulation factor activity and clinical bleeding severity in rare bleeding disorders: results from the European Network of Rare Bleeding Disorders. *J Thromb Haemost* 2012;10:615–21.
132. Salomon O, Steinberg DM, Seligshon U. Variable bleeding manifes-

- tations characterize different types of surgery in patients with severe factor XI deficiency enabling parsimonious use of replacement therapy. *Haemophilia* 2006;12:490–3.
133. Bolton-Maggs PH, Young Wan-Yin B, McCraw AH, Slack J, Kernoff PB. Inheritance and bleeding in factor XI deficiency. *Br J Haematol* 1988;69:521–8.
134. Bolton-Maggs PH. Factor XI deficiency—resolving the enigma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009;1:97–105.
135. Hellgren M, Blomback M. Studies on blood coagulation and fibrinolysis in pregnancy, during delivery and in the puerperium. *Gynecol Obstet Invest* 1981;12:141–54.
136. Myers B, Pavord S, Kean L, Hill M, Dolan G. Pregnancy outcome in Factor XI deficiency: incidence of miscarriage, antenatal and postnatal haemorrhage in 33 women with Factor XI deficiency. *BJOG* 2007;114:643–6.
137. Salomon O, Steinberg DM, Tamarin I, Zivelin A, Seligsohn U. Plasma replacement therapy during labor is not mandatory for women with severe factor XI deficiency. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2005;16:37–41.
138. Chi C, Kulkarni A, Lee CA, Kadir RA. The obstetric experience of women with factor XI deficiency. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009;88:1095–100.
139. Myers B, Neal R, Curry N, Kadir R, Pavord S. Blood group, bleeding phenotype and post-partum haemorrhage in factor XI-deficient women. *International Society on Thrombosis and Haemostasis 2015 Congress, 20–25 June 2015, Toronto, Canada. Poster 175.*
140. Bolton-Maggs PH, Colvin BT, Satchi G, Lee CA, Lucas GS. Thrombogenic potential of factor XI concentrate. *Lancet* 1994;344:748–9.
141. Mannucci PM, Bauer KA, Santagostino E, Faioni E, Barzegar S, Coppola R, et al. Activation of the coagulation cascade after infusion of a factor XI concentrate in congenitally deficient patients. *Blood* 1994;84:1314–9.
142. Bolton-Maggs P, Goudemand J, Hermans C, Makris M, de Moerloose P. FXI concentrate use and the risk of thrombosis. *Haemophilia* 2014;20:e349–51.
143. Riddell A, Abdul-Kadir R, Pollard D, Tuddenham E, Gomez K. Monitoring low dose recombinant factor VIIa therapy in patients with severe factor XI deficiency undergoing surgery. *Thromb Haemost* 2011;106:521–7.
144. Salomon O, Zivelin A, Linnat T, Dardik R, Loewenthal R, Avishai O, et al. Prevalence, causes, and characterization of factor XI inhibitors in patients with inherited factor XI deficiency. *Blood* 2003;101:4783–8.
145. Linnat T, Tamarin I, Mor Y, Winckler H, Horowitz Z, Korianski Y, et al. Recombinant activated factor VII and tranexamic acid are haemostatically effective during major surgery in factor XI-deficient patients with inhibitor antibodies. *Thromb Haemost* 2009;102:487–92.
146. Ginsberg SS, Clyne LP, McPhedran P, Duffy TP, Hanson T. Successful childbirth by a patient with congenital factor XI deficiency and an acquired inhibitor. *Br J Haematol* 1993;84:172–4.
147. Bolton-Maggs PH. Treatment of Hemophilia: Factor XI deficiency and its management. 3rd ed. Montr eal, Quebec: World Federation of Hemophilia; 2008 [www.exodontia.info/files/Treatment_of_H_mophilia_2008_Factor_XI_D_efficiency_Its_Management.pdf]. Accessed 2016 Jul 26.
148. O'Connell NM, Pascoe GM, Riddell AR, Brown SA, Perry DJ, Lee CA. Prevention of surgical bleeding with recombinant factor VIIa in patients with factor XI deficiency. *Blood* 2002;100:697a.
149. Lee CA, Chi C, Pavord SR, Bolton-Maggs PH, Pollard DA, Hinchcliffe-Wood A, et al. The obstetric and gynaecological management of women with inherited bleeding disorders review with guidelines produced by a taskforce of UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. *Haemophilia* 2006;12:301–36.
150. Singh A, Harnett MJ, Connors JM, Camann WR. Factor XI deficiency and obstetrical anesthesia. *Anesth Analg* 2009;108:1882–5.
151. Reuveni A, Orbach-Zinger S, Eidelman LA, Ginossar Y, Ioscovich A. Peripartum anesthetic management of patients with Factor XI deficiency. *J Perinat Med* 2013;42:295–300.
152. Bolton-Maggs PH, Perry DJ, Chalmers EA, Parapia LA, Wilde JT, Williams MD, et al. The rare coagulation disorders—review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Haemophilia* 2004;10:593–628.
153. Herrmann FH, Auerswald G, Ruiz-Saez A, Navarrete M, Pollmann H, Lopaciuk S, et al.; Greifswald Factor X Deficiency Study Group. Factor X deficiency: clinical manifestation of 102 subjects from Europe and Latin America with mutations in the factor 10 gene. *Haemophilia* 2006;12:479–89.
154. Palla R, Peyvandi F, Shapiro AD. Rare bleeding disorders: diagnosis and treatment. *Blood* 2015;125:2052–61.
155. Acharya SS, Coughlin A, Dimichele DM; North American Rare Bleeding Disorder Study Group. Rare Bleeding Disorder Registry: deficiencies of factors II, V, VII, X, XIII, fibrinogen and dysfibrinogenemias. *J Thromb Haemost* 2004;2:248–56.
156. Ivaskevicius V, Biswas A, Bevans C, Schroeder V, Kohler HP, Rott H, et al. Identification of eight novel coagulation factor XIII subunit A mutations: implied consequences for structure and function. *Haematologica* 2010;95:956–62.
157. Kulkarni AA, Lee CA, Kadir RA. Pregnancy in women with congenital factor VII deficiency. *Haemophilia* 2006;12:413–6.
158. Konje JC, Murphy P, de Chazal R, Davidson A, Taylor D. Severe factor X deficiency and successful pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101:910–1.
159. Condie RG. A serial study of coagulation factors XII, XI and X in plasma in normal pregnancy and in pregnancy complicated by pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1976;83:636–9.
160. Sharief LA, Kadir RA. Congenital factor XIII deficiency in women: a systematic review of literature. *Haemophilia* 2013;19:e349–57.
161. Tran HT, Sorensen B, Rea CJ, Bjørnsen S, Ueland T, Pripp AH, et al. Tranexamic acid as adjunct therapy to bypassing agents in haemophilia A patients with inhibitors. *Haemophilia* 2014;20:369–75.
162. Mariani G, Herrmann FH, Dolce A, Batorova A, Etro D, Peyvandi F, et al.; International Factor VII Deficiency Study Group. Clinical phenotypes and factor VII genotype in congenital factor VII deficiency. *Thromb Haemost* 2005;93:481–7.
163. Catanzarite VA, Novotny WF, Cousins LM, Schneider JM. Pregnancies in a patient with congenital absence of prothrombin activity: case report. *Am J Perinatol* 1997;14:135–8.
164. Peyvandi F, Mannucci PM. Rare coagulation disorders. *Thromb Haemost* 1999;82:1207–14.
165. Lak M, Sharifian R, Peyvandi F, Mannucci PM. Symptoms of inherited factor V deficiency in 35 Iranian patients. *Br J Haematol* 1998;103:1067–9.
166. Noia G, De Carolis S, De Stefano V, Ferrazzani S, De Santis L, Carducci B, et al. Factor V deficiency in pregnancy complicated by Rh immunization and placenta previa. A case report and review of the literature. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76:890–2.
167. Keeling D, Tait C, Makris M. Guideline on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO) guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. *Haemophilia* 2008;14:671–84.
168. Girolami A, Scandellari R, Lombardi AM, Girolami B, Bortoletto E, Zanon E. Pregnancy and oral contraceptives in factor V deficiency: a study of 22 patients (five homozygotes and 17 heterozygotes) and review of the literature. *Haemophilia* 2005;11:26–30.
169. Coppola A, Maruotti GM, Feola G, Catalano A, Quaglia F, Tomaiuolo M, et al. Management of patients with factor V deficiency: open issues from the challenging history of a woman with anaphylactic transfusion reactions. *Haemophilia* 2010;16:560–3.
170. Di Paola J, Nugent D, Young G. Current therapy for rare factor deficiencies. *Haemophilia* 2001;7 Suppl 1:16–22.
171. Herrmann FH, Wulff K, Auerswald G, Schulman S, Astermark J, Batorova A, et al.; Greifswald Factor FVII Deficiency Study Group. Factor VII deficiency: clinical manifestation of 717 subjects from Europe and Latin America with mutations in the factor 7 gene. *Haemophilia* 2009;15:267–80.
172. Bernardi F, Dolce A, Pinotti M, Shapiro AD, Santagostino E, Peyvandi F, et al.; International Factor VII Deficiency Study Group. Major differences in bleeding symptoms between factor VII deficiency and hemophilia B. *J Thromb Haemost* 2009;7:774–9.
173. Di Minno MN, Dolce A, Mariani G; STER Study Group. Bleeding symptoms at disease presentation and prediction of ensuing bleeding in inherited FVII deficiency. *Thromb Haemost* 2013;109:1051–9.
174. Fadel HE, Krauss JS. Factor VII deficiency and pregnancy. *Obstet Gynecol* 1989;73:453–4.
175. Kadir R, Chi C, Bolton-Maggs P. Pregnancy and rare bleeding disorders. *Haemophilia* 2009;15:990–1005.
176. Baumann Kreuziger LM, Morton CT, Reding MT. Is prophylaxis required for delivery in women with factor VII deficiency. *Haemophilia* 2013;19:827–32.
177. Girolami A, Randi ML, Ruzzon E, Lombardi AM, Girolami B, Fabris F. Pregnancy and oral contraceptives in congenital bleeding disorders of the vitamin K-dependent coagulation factors. *Acta Haematol* 2006;115:58–63.
178. Nance D, Josephson NC, Paulyson-Nunez K, James AH. Factor X deficiency and pregnancy: preconception counselling and therapeutic options. *Haemophilia* 2012;18:e277–85.
179. Kumar M, Mehta P. Congenital coagulopathies and pregnancy: report of four pregnancies in a factor X-deficient woman. *Am J Hematol* 1994;46:241–4.
180. Burrows RF, Ray JG, Burrows EA. Bleeding risk and reproductive capacity among patients with factor XIII deficiency: a case presentation and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 2000;55:103–8.
181. Nugent D. Corifact TM/Fibrogammin P in the prophylactic treatment of hereditary factor XIII deficiency: results of a prospective, multicenter, open-label study. *Thromb Res* 2012;130 Suppl 2:S12–4.
182. Inbal A, Oldenburg J, Carcao M, Rosholm A, Tehranchi R, Nugent D.

- Recombinant factor XIII: a safe and novel treatment for congenital factor XIII deficiency. *Blood* 2012; 119: 5111–7.
183. Asahina T, Kobayashi T, Takeuchi K, Kanayama N. Congenital blood coagulation factor XIII deficiency and successful deliveries: a review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 2007;62:255–60.
184. Anwar R, Miloszewski KJ. Factor XIII deficiency. *Br J Haematol* 1999; 107: 468–84.
185. Mannucci PM. Bleeding symptoms in heterozygous factor XIII [corrected] deficiency. *Haematologica* 2010;95:e6.
186. Seligsohn U, Zivelin A, Zwing E. Combined factor V and factor VIII deficiency among non-Ashkenazi Jews. *N Engl J Med* 1982;307:1191–5.
187. Peyvandi F, Tuddenham EG, Akhtari AM, Lak M, Mannucci PM. Bleeding symptoms in 27 Iranian patients with the combined deficiency of factor V and factor VIII. *Br J Haematol* 1998;100:773–6.
188. Oukkache B, El Graoui O, Zafad S. Combined factor V and VIII deficiency and pregnancy. *Int J Hematol* 2012; 96: 786–8.
189. Lak M, Keihani M, Elahi F, Peyvandi F, Mannucci PM. Bleeding and thrombosis in 55 patients with inherited afibrinogenemia. *Br J Haematol* 1999; 107: 204–6.
190. Peyvandi F, Haertel S, Knaub S, Mannucci PM. Incidence of bleeding symptoms in 100 patients with inherited afibrinogenemia or hypofibrinogenemia. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 1634–7.
191. Haverkate F, Samama M. Familial dysfibrinogenemia and thrombophilia. Report on a study of the SSC Subcommittee on Fibrinogen. *Thromb Haemost* 1995;73:151–61.
192. Miesbach W, Scharer I, Henschen A, Neerman-Arbez M, Spitzer S, Galanakis D. Inherited dysfibrinogenemia: clinical phenotypes associated with five different fibrinogen structure defects. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2010;21:35–40.
193. de Moerloose P, Casini A, Neerman-Arbez M. Congenital fibrinogen disorders: an update. *Semin Thromb Hemost* 2013;39:585–95.
194. Shapiro SE, Phillips E, Manning RA, Morse CV, Murden SL, Laffan MA, et al. Clinical phenotype, laboratory features and genotype of 35 patients with heritable dysfibrinogenemia. *Br J Haematol* 2013;160:220–7.
195. Goodwin TM. Congenital hypofibrinogenemia in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1989;44:157–61.
196. Yamanaka Y, Takeuchi K, Sugimoto M, Sato A, Nakago S, Maruo T. Dysfibrinogenemia during pregnancy treated successfully with fibrinogen. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:972–3.
197. Roqu e H, Stephenson C, Lee MJ, Funai EF, Popiolek D, Kim E, et al. Pregnancy-related thrombosis in a woman with congenital afibrinogenemia: a report of two successful pregnancies. *Am J Hematol* 2004;76:267–70.
198. Bornikova L, Peyvandi F, Allen G, Bernstein J, Manco-Johnson MJ. Fibrinogen replacement therapy for congenital fibrinogen deficiency. *J Thromb Haemost* 2011;9:1687–704.
199. Mensah P, Oppenheimer C, Watson C, Pavord S. Congenital afibrinogenemia in pregnancy. *Haemophilia* 2011;17:167–8.
200. Munoz J, Schering J, Lambing A, Neal S, Goyert G, Green PM, et al. The dilemma of inherited dysfibrinogenemia during pregnancy. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2012;23:775–7.
201. Franchini M, Raffaelli R, Musola M, Memmo A, Poli G, Franchi M, et al. Management of inherited dysfibrinogenemia during pregnancy: a description of four consecutive cases. *Ann Hematol* 2007;86:693–4.
202. Lopez JA, Andrews RK, Afshar-Kharghan V, Berndt MC. Bernard-Soulier syndrome. *Blood* 1998; 91: 4397–418.
203. Prabu P, Parapia LA. Bernard-Soulier syndrome in pregnancy. *Clin Lab Haematol* 2006;28:198–201.
204. Bolton-Maggs PH, Chalmers EA, Collins PW, Harrison P, Kitchen S, Leisner RJ, et al. A review of inherited platelet disorders with guidelines for their management on behalf of the UKHCDO. *Br J Haematol* 2006;135:603–33.
205. Kunishima S, Kamiya T, Saito H. Genetic abnormalities of Bernard-Soulier syndrome. *Int J Hematol* 2002;76:319–27.
206. Harrison P, Mackie I, Mumford A, Briggs C, Liesner R, Winter M, et al. Guidelines for the laboratory investigation of heritable disorders of platelet function. *Br J Haematol* 2011; 155: 30–44.
207. Peitsidis P, Datta T, Pafilis I, Otomewo O, Tuddenham EG, Kadir RA. Bernard Soulier syndrome in pregnancy: a systematic review. *Haemophilia* 2010;16:584–91.
208. Michalas S, Malamitsi-Puchner A, Tseveren H. Pregnancy and delivery in Bernard-Soulier syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1984;63:185–6.
209. Heslop HE, Hickton CM, Laird E, Tait JD, Doig JR, Beard EJ. Twin pregnancy and parturition in a patient with the Bernard Soulier syndrome. *Scand J Haematol* 1986;37:71–3.
210. Zafar S, Sultana S, Iqbal W, Bhatti FA, Khanam Akhtar KA, Muhammed A, et al. Pregnancy Outcome in Bernard-Soulier Syndrome Complicated by Preeclampsia. *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2007;8:324–6.
211. Stroncek DF, Rebullia P. Platelet transfusions. *Lancet* 2007;370:427–38.
212. Waldenstrom E, Holmberg L, Axelsson U, Winqvist I, Nilsson IM. Bernard-Soulier syndrome in two Swedish families: effect of DDAVP on bleeding time. *Eur J Haematol* 1991; 46:182–7.
213. Cattaneo M. Desmopressin in the treatment of patients with defects of platelet function. *Haematologica* 2002; 87: 1122–4.
214. Siddiq S, Clark A, Mumford A. A systematic review of the management and outcomes of pregnancy in Glanzmann thrombasthenia. *Haemophilia* 2011; 17: e 858–69.
215. Roberts HR, Monroe DM, White GC. The use of recombinant factor VIIa in the treatment of bleeding disorders. *Blood* 2004;104:3858–64.
216. Coppola A, Di Minno G. Desmopressin in inherited disorders of platelet function. *Haemophilia* 2008; 14 Suppl 1:31–9.
217. Santoro C, Rago A, Biondo F, Conti L, Pulcinelli F, Laurenti L, et al. Prevalence of allo-immunization anti-HLA and anti-integrin alphaIIb beta3 in Glanzmann Thrombasthenia patients. *Haemophilia* 2010;16:805–12.
218. Ghevaert C, Campbell K, Stafford P, Metcalfe P, Casbard A, Smith GA, et al. HPA-1a antibody potency and bioactivity do not predict severity of fetomaternal alloimmune thrombocytopenia. *Transfusion* 2007; 47:1296–305.
219. Killie MK, Husebekk A, Kaplan C, Taaning E, Skogen B. Maternal human platelet antigen-1a antibody level correlates with the platelet count in the newborns: a retrospective study. *Transfusion* 2007; 47:55–8.
220. Radder CM, Brand A, Kanhai HH. A less invasive treatment strategy to prevent intracranial hemorrhage in fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185: 683–8.
221. Pacheco LD, Berkowitz RL, Moise KJ Jr, Bussell JB, McFarland JG, Saade GR. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: a management algorithm based on risk stratification. *Obstet Gynecol* 2011;118:1157–63.
222. Rayment R, Brunskill SJ, Soothill PW, Roberts DJ, Bussell JB, Murphy MF. Antenatal interventions for fetomaternal alloimmune thrombocytopenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (5): CD004226.
223. Seligsohn U, Mibashan RS, Rodeck CH, Nicolaidis KH, Millar DS, Coller BS. Prenatal diagnosis of Glanzmann's thrombasthenia. *Lancet* 1985;28:1419.
224. French DL, Coller BS, Usher S, Berkowitz R, Eng C, Seligsohn U, et al. Prenatal diagnosis of Glanzmann thrombasthenia using the polymorphic markers BRCA1 and THRA1 on chromosome 17. *Br J Haematol* 1998;102:582–7.
225. Srivastava A, Usher S, Nelson EJ, Jayandharan G, Shaji RV, Chandy M, et al. Prenatal diagnosis of Glanzmann thrombasthenia. *Natl Med J India* 2003; 16:207–8.
226. van der Lugt NM, van Kampen A, Walther FJ, Brand A, Lopriore E. Outcome and management in neonatal thrombocytopenia due to maternal idiopathic thrombocytopenic purpura. *Vox Sang* 2013;105:236–43.
227. Alamelu J, Liesner R. Modern management of severe platelet function disorders. *Br J Haematol* 2010; 149: 813–23.
228. Devaney SA, Palomaki GE, Scott JA, Bianchi DW. Noninvasive fetal sex determination using cell-free fetal DNA: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011;306:627–36.
229. Lo YM, Tein MS, Lau TK, Haines CJ, Leung TN, Poon PM, et al. Quantitative analysis of fetal DNA in maternal plasma and serum: implications for noninvasive prenatal diagnosis. *Am J Hum Genet* 1998;62:768–75.
230. Hill M, Finning K, Martin P, Hogg J, Meaney C, Norbury G, et al. Non-invasive prenatal determination of fetal sex: translating research into clinical practice. *Clin Genet* 2011;80:68–75.
231. Cutler J, Chappell LC, Kyle P, Madan B. Third trimester amniocentesis for diagnosis of inherited bleeding disorders prior to delivery. *Haemophilia* 2013;19:904–7.
232. Keeney S, Sempasa B, Sutherland M, Cumming A, Hay C, Nash M, et al. Management of delivery options informed by third trimester amniocentesis for inherited bleeding disorders – a single centre experience. *Br J Haematol* 2014;165 Suppl 1:45. Abstract 103.
233. Geraedts G, De Wert GM. Preimplantation genetic diagnosis. *Clin Genet* 2009; 76:315–25.
234. Michaelides K, Tuddenham EG, Turner C, Lavender B, Lavery SA. Live birth following the first mutation specific pre-implantation genetic diagnosis for haemophilia A. *Thromb Haemost* 2006; 95: 373–9.
235. Sanchez-Garcia JF, Gallardo D, Navarro J, Marquez C, Gris JM, Sanchez MA, et al. A versatile strategy for preimplantation genetic diagnosis of haemophilia A based on F8-gene sequencing. *Thromb Haemost* 2006; 96:839–45.
236. Lavery S. Preimplantation genetic diagnosis of haemophilia. *Br J Haematol* 2009;144:303–7.
237. Laurie AD, Hill AM, Haraway JR, Fellows AP, Phillipson GT, Benny PS, et al. Preimplantation genetic diagnosis for hemophilia A using indirect linkage analysis and direct genotyping approaches. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 783–9.
238. Tsui NB, Kadir RA, Chan KC, Chi C, Mellars G, Tuddenham EG, et al. Noninvasive prenatal diagnosis of haemophilia by microfluidics digital PCR analysis of maternal plasma DNA. *Blood* 2011; 117:3684–91.