

FON VILLEBRAND XƏSTƏLİYİNİN MAMALIQ ASPEKTİ

Z.F. Mahmudbəyova

Ə. Əliyev adına Azərbaycan Dövlət Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutu Mamalıq və ginekologiya kafedrası, Bakı, Azərbaycan

Açar sözlər: *fon Villebrand xəstəliyi, hamiləlik, doğuş, hemostaz, doğuşdan sonrakı qanaxma, Fon Villebrand faktor, VIII faktor*

Fon Villebrand xəstəliyi (FVX) — irsi xəstəlik olub, Fon Villebrand faktoru (FVF) çatışmazlığının kəmiyyət və ya keyfiyyət çatışmazlığı ilə xarakterizə olunur. Xəstəliyin yayılması müxtəlif tədqiqatlarda fərqli göstərilmiş və müxtəlif üsullarla qiymətləndirilmişdir, çünki bütün FVX xəstələrində qanaxma simptomları müşahidə olunmur. Bütün FVX formalarının yayılma dərəcəsi 0,6–1,3% qiymətləndirilir, lakin spesifik müalicə tələb edən simptomatik forma həm kişilərdə, həm də qadınlarda eyni dərəcədə təsir göstərir, qadınlarda diaqnoz qoyulma orta yaşı 19-dur [1, 2].

Fon Villebrand xəstəliyi üç tipə bölünür. Ən çox rast gəlinən tip 1 olub, halların 70–78%-ində kəmiyyət baxımından qismən FVF çatışmazlığı ilə xarakterizə olunur. Tip 2 FVF-nin keyfiyyət çatışmazlığı ilə xarakterizə olunur və alt tiplərə bölünür: A alt tipi, B alt tipi, M alt tipi və N alt tipi, burada FVF VIII faktora çox aşağı yaxınlığa malikdir. Tip 3 isə FVF-nin tam kəmiyyət çatışmazlığı ilə xarakterizə olunur [1, 3]. Xəstəlik 2N və 3 tiplərində autosomal-recessiv, 1, 2A, 2B və 2M tiplərində isə autosomal-dominant irsiyyət növünə malikdir [3].

Fon Villebrand faktoru — çoxhissəli qlikoprotein olub, endotelial hüceyrələr və meqakariositlər tərəfindən sintez edilir, ilkin və ikincili hemostazda əsas rol oynayır və müxtəlif trombosit yapışma və aqreqasiya reseptorları ilə qarşılıqlı təsir göstərir. İkincili hemostazda o, VIII faktorun daşıyıcısı kimi çıxış edərək onun plazmada aktivləşmiş C proteini tərəfindən məhv edilməsinin qarşısını alır [1]. Trombosit yapışmasının pozulması və ya FVF-nin daha aşağı konsentrasiyaları, FVF ilə bağlı problemlər olduqda qanaxmaya səbəb ola bilər.

Diaqnoz adətən xəstəliyin erkən mərhələlərində qoyulur və buna diş ətinin qanaması, burun qanaxmaları, anormal menstrual qanaxmalar və daha ağır hallarda mədə-bağırsaq qanaxmaları kimi əlamətlər əsas olur. Diaqnoz FVF-nin antigen səviyyəsi və ya FVF fəaliyyəti ilə, həmçinin VII faktorun aktivliyi əsasında kəmiyyətə müəyyənləşdirilməklə təsdiqlənir.

FVF səviyyəsi 30%-dən aşağı və ya qanaxma simptomları ilə birlikdə 50%-dən aşağı olduqda diaqnoz qoymaq mümkündür, bu da adekvat diaqnostika üçün hematoloji mərkəzlərə yönləndirmə zərurətini göstərir [4].

Hamiləlik zamanı fizioloji dəyişikliklər çərçivəsində estrogenlər qaraciyərdə zülal sintezini artırır, bu da VII, VIII, X, XII faktorları, FVF və fibrinogenin səviyyəsinin yüksəlməsinə; tromboplastin vaxtının qısalmasına və C zülalının səviyyəsinin azalmasına səbəb olur, beləliklə doğum sonrası qanamanın az ehtimalını təmin etmək üçün profilaktik dəyişikliklər yaranır [1]. Nəticədə FVF və VIII faktor əsasən tip 1 və 2 xəstəliklərdə normal səviyyəyə yüksələ bilər. Doğum sonrası dövrdə bu səviyyələr azalmaq meyli göstərir, bu isə doğum sonrası qanama riskini artırır və qan məhsullarının köçürülməsi ehtiyacını yaradır ki, bu da ikinci dərəcəli fəsadlara, məsələn, tənəffüs çatışmazlığı, ağciyər ödemi, kəskin böyrək zədələnməsi [5] və hətta ananın ölümünə səbəb ola bilər.

Fon Villebrand xəstəli qadınlar hamiləliklə əlaqəli hormonal dəyişikliklərin və FVX çatışmazlığının qarşılıqlı təsiri səbəbindən xüsusi çətinliklərlə üzləşirlər. Bu, adətən yüngül və ya ağır qanaxma əlamətləri ilə özünü göstərir [1]. 2-ci tip Villebrand faktoru funksional və struktur fərqlərə əsasən əlavə olaraq 2A, 2B, 2M və ya 2N kimi təsnif edilir; bu tip təxminən insanların üçdə birinə təsir edir [5]. 1-ci tip FVX ilə müqayisədə, 2-ci tip FVX-də daha güclü və daha tez-tez rast gəlinən qanaxmalar müşahidə olunur. Ən ağır forma isə FVX-nin demək olar ki, tam çatışmazlığı nəticəsində yaranan 3-cü tipdir [1]. Fon Villebrand xəstəli pasiyentlərdə müşahidə oluna bilən bəzi simptomlara asan dəridə göyərmə, ağız və ya diş ətindən qanaxma, güclü menstrual qanaxma, stomatoloji müalicə, cərrahi müdaxilə və ya doğuşdan sonra qanaxma daxildir [1]. Daha ağır çatışmazlıq hallarında oynaqlarda qanaxma da mümkündür [6]. Autosom tipli irsiyyətə əsasən, qadınlarda xəstəliyin inkişaf ehtimalı daha yüksəkdir ki, bu da əsasən

hamiləlik, menstruasiya və doğuş kimi qadınlara xas hemostaz problemləri ilə izah olunur [7].

Fon Villebrand xəstəliyinin mamalıq aspektlərinə hamiləlik və doğuşdan sonrakı dövrdə artmış qanaxma riski daxildir ki, bu da diqqətli, multidissiplinar nəzarət tələb edir. Fon Villebrand xəstəli qadınlarda doğuşdan sonrakı qanaxma, qan köçürülməsi zərurəti və doğuş travması nəticəsində qanaxma riski yüksəkdir. Həm ana, həm də uşaq üçün təhlükəsiz

nəticəni təmin etmək məqsədilə diqqətli müşahidə, doğuşun ehtiyatla planlaşdırılması və ixtisaslaşmış müalicə vacibdir.

Ginekoloqların, feldşerlərin, hematoloqların və anestezioloqların iştirakı ilə keçirilən iclasda BV-li qadınlarda doğuş zamanı qanaxma riskini azaltmaq məqsədilə FVF və VIII laxtalanma faktoru konsentratının profilaktik tətbiqinə əsaslanan doğuşun aparılması protokolu hazırlanmışdır (cədvəl) [5, 6, 8].

Cədvəl.
Villebrand xəstəliyi olan pasiyentlərdə doğuşun aparılması protokolu [1]

Hamiləlik mərhələsi	Hərəkət	
Antenatal qulluq ziyarəti: üçüncü trimestr	Genetik məsləhət. VIII faktor və fon Villebrand faktoru (FVF) üçün qan testi. Trombositlərin miqdarı da daxil olmaqla, ümumi qan analizi. Dölün vəziyyətinin müşahidəsi: hamiləliyin 28-ci həftəsindən sonra hər iki həftədən bir və 37-ci həftədən sonra hər həftə. Müşayiət olunan mamalıq risk faktorlarından asılı olaraq tezlik arta bilər.	
38-39 həftə	Doğuşun stimullaşdırılması üçün xəstəxanaya yerləşdirmə. İxtisasarası müayinə, ginekologiya, perinatologiya, hematologiya, anesteziologiya və qan köçürmə şöbəsi. Ehtiyat qan məhsulları. FVF səviyyəsi göstəriləndən yüksəkdirsə, farmakoloji profilaktikaya ehtiyac yoxdur. Epiziotomiya və instrumental doğuşdan çəkinmək. Aktiv doğuş. Oksitosin, vaginal doğuş zamanı ön çiyin oynaqı doğulanda 10 BV* və ya Kesar kəsiyində 30 BV* əzələdaxili. Qanaxma halında, gündə üç dəfə 1000 mq traneksam turşu tətbiq etməyi düşünmək.	
Hamiləlik mərhələsi	Birinci sıra terapiya	İkinci sıra terapiya
Doğuşun aktiv mərhələsi	Tip I FV xəstəliyi: FVF səviyyəsi 50 BV/dl-dən aşağı olarsa, faktor VIII/FVF kompleksi 50 BV/kq dozada tətbiq olunur. Doğuş baş verməyibsə, dozanı 12 saatdan sonra təkrarlamaq.	Desmopressin venadaxili 0,3 mkq/kq (maksimum doza: 25-30 mkq) hər 12-24 saatda və ya intranazal olaraq 300 mkq hər 12-24 saatda
	Tip II FV xəstəliyi: FVF 100 BV/dl-dən aşağı olduqda, faktor VIII/FVF kompleksini 50 BV/kq dozada tətbiq etmək; doğuş baş verməyibsə, dozanı 12 saatdan sonra təkrarlanmaq.	Desmopressin venadaxili 0,3 mkq/kq (maksimum doza: 25-30 mkq) hər 12-24 saatda və ya intranazal olaraq 300 mkq hər 12-24 saatda
	Tip III FV xəstəliyi: FVF 100 BV/dl-dən aşağı olduqda, faktor VIII/FVF kompleksini 50 BV/kq dozada tətbiq etmək; doğuş baş verməyibsə, dozanı 12 saatdan sonra təkrarlamaq.	

Fizioloji doğuş və ya Kesar kəsiyi	Tip I FV xəstəliyi: FVF 50 BV/dl-dən aşağı olduqda, faktor VIII/FVF kompleksini 50 BV/kq dozada və ya Desmopressin venadaxili 0,3 mkq/kq (maksimum doza: 25-30 mkq) hər 12-24 saatda və ya intranazal olaraq 300 mkq hər 12-24 saatda tətbiq etmək.	
	Tip II FV xəstəliyi: FVF 100 BV/dl-dən aşağı olduqda, faktor VIII/FVF kompleksini 50 BV/kq dozada və ya Desmopressin venadaxili 0,3 mkq/kq (maksimum doza: 25-30 mkq) və ya intranazal olaraq 300 mkq hər 12-24 saatda yeridilmək.	
	Tip III FV xəstəliyi: FVF 100 BV/dl aşağı olduqda, faktor VIII/FVF kompleksini 50 BV/kq dozada tətbiq etməsi	
Hamiləlik mərhələsi	Hərəkət	Farmakoloji müalicə
Doğuşdan sonrakı 1-ci gün	İntensiv müalicə şöbəsində qanaxma və uşaqlıq tonusunun monitorinqi	FVF səviyyəsi 50 BV/dl-dən aşağı olarsa, hər 12 saatda 50 BV/kq dozada faktor VIII/FVF kompleksi tətbiq edilir
Doğuşdan sonrakı 2-ci gün	İntensiv müalicə şöbəsində qanaxma və uşaqlıq tonusunun monitorinqi	FVF səviyyəsi 50 BV/dl-dən aşağı olarsa, hər 12 saatda 30 BV/kq dozada faktor VIII/FVF kompleksi tətbiq edilir.
Doğuşdan sonrakı 3-cü gün	İntensiv müalicə şöbəsində qanaxma və uşaqlıq tonusunun monitorinqi	FVF səviyyəsi 50 BV/dl-dən aşağı olarsa, hər 12 saatda 20 BV/kq dozada faktor VIII/FVF kompleksi tətbiq edilir
Doğuşdan sonrakı 4-cü gün	İntensiv müalicə şöbəsində qanaxma və uşaqlıq tonusunun monitorinqi	FVF səviyyəsi 50 BV/dl-dən aşağı olarsa, hər 12 saatda 20 BV/kq dozada faktor VIII/FVF kompleksi tətbiq edilir
Doğuşdan sonrakı 5-7-ci gün	Qanaxma və uşaqlıq tonusunun monitorinqi	Qanaxma halında, FVF-un səviyyəsi 50 BV/dl-dən aşağı olduqda, hər 12 saatda 50 BV/kq dozada faktor VIII/FVF kompleksi tətbiq edilir.
14-cü gündə davamı	Təkrar qəbul, FVF və laxtalanma faktoru VIII səviyyəsinin təyin edilməsi	

Qeyd: BV* – Beynəlxalq vahid

Bu protokola əsasən, doğuşlar 38–39-cu həftələr arasında, vaxtında planlaşdırılır ki, doğuşdan sonrakı qanaxma riski səbəbindən gözlənilməz doğuş hallarının qarşısı alınsın. Doğuşun aparılması və doğuşdan sonrakı dövr, doğuş zamanı və doğuşdan sonra kombinə olunmuş preparatın tətbiqinə, eləcə də doğuşdan sonrakı qanaxma riski azaldıqca dozanın tədricən azaldılmasına əsaslanır.

Hamiləlik dövründə FVF və VIII faktorunun dinamikası barədə məlumat verilmişdir. 30-cu həftədə FVF aktivliyi 3% (40–200%), VIII faktoru 4% (50–150%) təşkil etmişdir; 38-ci həftədə isə müvafiq olaraq 3% (40–200%) və 4% (50–150%) olmuşdur; doğuşdan

sonra FVF aktivliyi 41% (40–200%) təşkil etmiş, VIII faktor üzrə məlumat göstərilməmişdir [1,9].

Ədəbiyyatda FVX-li qadınlarda doğuş zamanı qanaxma riskinin və ağırlıq dərəcəsinin düzgün qiymətləndirilməsi ilə bağlı ziddiyyətli nəticələr təqdim olunur. Tarixi məlumatlara görə, bu xəstəliyi olan qadınlarda doğuşdan sonrakı qanaxma faizi 15%-dən 60%-ə qədər dəyişmişdir [10]. Bu cür qeyri-müəyyənlik həmçinin o zaman müşahidə olunur ki, 1-ci tip FVX-li pasiyentlərin siyahısına VIII faktoru və FVF-nin geniş diapazonda olan baza səviyyələrinə malik qadınlar da daxil edilir.

Fon Villebrand faktoru ilə bağlı çoxmərkəzli Avropa tədqiqatında göstərilmişdir ki, qanaxma simptomlarının kəmiyyət baxımından təhlili 1-ci tip FVX-nin daha dəqiq diaqnostikası və onun optimal müalicəsi üçün tövsiyələrin hazırlanması baxımından potensial faydalıdır [3].

ABŞ-da aparılmış geniş "hadisə-nəzarət" tədqiqatında (2000–2003-cü illəri əhatə edən və hamiləliklə əlaqəli bütün xəstəxana çıxarış kodlarına əsaslanan 4067 FVX-li qadının doğuşu daxil olmaqla) bu qadınlarda doğuşdan sonrakı qanaxma ehtimalının daha yüksək olduğu (OR 1,5; 95% CI 1,1–2,0) və qan köçürülməsi riskinin FVX olmayan qadınlarla müqayisədə beş dəfə çox olduğu (OR 4,7; 95% CI 3,2–7,0) müəyyən edilmişdir [11].

Faktor VIII və FVF-un tədricən artması 1-ci tip FVX-li qadınların əksəriyyətində, yəni xəstəliyin qismən kəmiyyət çatışmazlığı olan hallarda müşahidə olunur və bu göstəricilər üçüncü trimestrdə >50 BV/dL səviyyəsinə çata bilər. Lakin bu tipin də əsasını təşkil edən fenotip və genotiplərin geniş heterogenliyi səbəbindən bu ümumi fikir ehtiyatla şərh edilməlidir və FVX diaqnozu qoyulmuş hər bir hamilə qadının diqqətlə qiymətləndirilməsi tövsiyə olunur. Ümumiyyətlə, başlanğıcda FVF və VIII faktoru səviyyələri >30 BV/dL olan qadınlar (bu da 1-ci tip FVX-yə uyğundur) hamiləliyin sonuna doğru normal səviyyələrə çatma ehtimalı yüksək olan pasiyentlər hesab olunur [9]. Uşaqlıq atoniyası qanaxma riskinin artmasına səbəb ola bilər, buna görə də he-mostatik terapiyaya əlavə olaraq uyğun müalicə tədbirləri də görülməlidir.

Başlanğıc səviyyələri <20 U/dL olan qadınlarda adətən artım daha az olur, çünki onların çoxu FVF-nun artmış klirensi və ya azalmış sintezi və sekresiyası ilə əlaqəli DNT variantlarının daşıyıcısıdır və ya müxtəlif FVF variantlarının mürəkkəb heteroziqotlarıdır, bu da qənaətbəxş hemostaz səviyyəsinə çatmağa mane olur [9]. Eyni şəkildə, FVIII və FVF-nin ölçülə bilən səviyyələri ilə əlaqəli olan null və missens tipli DNT variantlarının mürəkkəb heteroziqot daşıyıcısı olan qadınlarda da hamiləlik dövründə əhəmiyyətli yaxşılaşma müşahidə edilmir [9]. Genetik fon (desmopressinə cavab tipini böyük ölçüdə müəyyən edən və əksər hallarda hamiləlik dövründə dəyişən) bu pasiyentlərin çoxu üçün əlçatan olmadığından, hamiləlik dövründə, ən azı üçüncü trimestrdə diqqətli müşahidə aparılması və xüsusi müalicəyə ehtiyacı olan qadınların müəyyən edilməsi şiddətlə tövsiyə olunur [9].

1-ci tip FVX-li hamilə qadınlarda doğuş zamanı VIII:C faktoru və/və ya FVF səviyyəsi 30 BV/dL-dən aşağı olduqda, göbək ciyəsinin kəsilməsindən sonra və bundan sonrakı 3–4 gün ərzində, xüsusilə də orta epiziotomiya tələb olunduqda, desmopressin tətbiq olunmalıdır. Damar daxili (venadaxili) yeridilmə dərəcəli inyeksiya ilə eyni səviyyədə konsentrasiya artımı yaradır, lakin pik səviyyəyə çatma vaxtı, adətən, daha qısadır. Bununla belə, xüsusilə təkrar dozalar zamanı VIII faktoru və FVF səviyyələrinin nəzarətdə saxlanması tövsiyə olunur.

Fon Villebrand faktorunun yüksək penetrantlıq və ekspressivlik göstərən bəzi DNT variantları (məsələn, c.3614G>A, p.Arg1205His və c.3388T>C, p.Cys1130Phe) FVF-nun artmış klirensi ilə əlaqədardır, bu da FVF propeptidi/FVF:Ag nisbətinin yüksəlməsi ilə təsdiqlənir və hamiləliyin sonunda normal səviyələrə çatmağa mane olur. Bununla belə, retrospektiv və prospektiv tədqiqatlar göstərmişdir ki, bu DNT variantlarına malik qadınlarda desmopressinlə müalicə bu vəziyyətdə təhlükəsiz hesab olunur. Hiponatremiya riskinin qarşısını almaq üçün diurezə nəzarət və maye qəbulunun məhdudlaşdırılması vacibdir.

Eyni yanaşma, daha az infuziya ilə, FVF səviyyəsi >30 və <50 BV/dL olan qadınlarda da tətbiq oluna bilər. Təcrübə göstərir ki, müalicəyə doğuşdan birbaşa əvvəl başlanması ana və yenidoğulmuş üçün aşkar yan təsirlər yaratmadan mümkündür. Lakin bəzi ölkələrdə, xüsusilə pasiyentin diqqətli müşahidəsini təmin etməyin çətin olduğu hallarda, FVF/VIII faktoru konsentratlarından istifadə edən alternativ üsullar da tətbiq olunur. Bu halda, FVF 40–60 BV/kq dozada doğuşun son mərhələsində yeridilir, gündə bir dəfə olmaqla ən azı 3 gün davam etdirilir, daha sonra isə bir həftə ərzində traneksam turşusunun peroral qəbulu təyin olunur [9].

Antenatal dövrdə, xüsusilə üçüncü trimestrdə, doğuşun effektiv planlaşdırılması üçün VIII və FV faktorlarını nəzarətdə saxlamaq çox vacibdir. Bu amil hamiləlik zamanı artmış prokoagulyant faktorlarla əlaqəli patofizioloji dəyişikliklərə görə mühüm əhəmiyyət daşıyır; bu göstəricilər, adətən, normal diapazonda qalır və 100 BV/dL-ə qədər yüksələ bilər [1]. Təhlükəsiz vaginal doğuş üçün FVF və VIII faktoru səviyyələri 50 BV/dL-dən yuxarı olmalıdır. Kəsəri əməliyyatı zamanı FVF səviyyəsi 50 BV/dL-dən, VIII faktoru səviyyəsi isə (xüsusilə 1-ci tip xəstəlikdə) 80 BV/dL-dən yüksək olmalıdır; lakin BV-nin 2 və 3-cü tiplərində bu göstərici 100 BV/dL-dən yuxarı olmalıdır [1].

Xəstəliyin intranatal fazasında müalicəyə göstərişlərə desmopressinin 0,3 mq/kg (maksimal doza: 25–30 mq) damar daxili yeridilməsi və ya 300 mq buruna tətbiqi daxildir; preparatın pik təsiri yeridildikdən 30–90 dəqiqə sonra yaranır və onu hər 12–24 saatdan bir təkrarlamaq lazımdır [1, 12].

Bu vəziyyətin yaxşılaşdırılması üçün traneksam turşusu (1000 mq gündə üç dəfə [1, 6]) və ya epsilon-aminokapron turşusu (100–150 mq/kg) kimi antifibrinolitiklərin tətbiqi tövsiyə olunur; sonuncu halda epsilon-aminokapron turşusu 10–15 mq/kg/saat dozada damardan yeridilməlidir [1, 6]. Bu preparatlar uşaqlıq atoniyası nəticəsində yaranan doğuşdan sonrakı qanaxmalarda göstərilmişdir.

Doğuş zamanı alətlərlə müdaxilədən çəkinmək çox vacibdir, çünki bu xəstəliyin genetik irsiyyəti ilə əlaqədar olaraq ana və uşaqda qanaxma riski artır [9]. Bu hallarda genetik məsləhətləşmə (konsultasiya) aparılması tövsiyə olunur.

Aktiv doğuş fazası zamanı oksitosinin rutin tətbiqi FVX olmayan qadınlarda olduğu kimi standart mamalıq protokollarına uyğun ola bilər. Lakin desmopressinlə eyni vaxtda istifadəsi zamanı hipoatremiya riskinin artması səbəbindən ehtiyatlı olmaq lazımdır [1].

Doğuşdan sonra FVF və VIII faktorunun plazmadakı səviyyələri azalır və təxminən doğuşdan üç həftə sonra baza göstəricilərinə qədər enir. Beynəlxalq Tromboz və Hemostaz Cəmiyyəti FVX-li qadınlarda hamiləlik dövrünün idarə olunmasına dair mövcud klinik təcrübəni qiymətləndirmək məqsədilə tibb xidmətləri göstərən mütəxəssislər arasında beynəlxalq sorğu keçirmişdir. Antenatal müşahidə, perinatal idarəetmə və doğuşdan sonrakı protokollar arasında fərqlər aşkar edilmişdir [13, 14]. Bu sorğunun nəticələrinə əsasən, doğuşdan sonrakı laborator nəzarət üçün əsasən FVF aktivlik testi, bu faktorun antigen səviyyəsinin təyini və VIII faktoru analizi istifadə olunmuşdur.

Antenatal anemiya doğuşdan sonrakı qanaxma ilə əlaqələndirilir; hemoglobin səviyyəsi 9 g/dl-dən aşağı olduqda ciddi doğuşdan sonrakı qanaxma riski (>2) artır və qan köçürülməsini tələb edə bilər. Bundan əlavə, hemoglobin səviyyəsi 7 g/dl-dən aşağı olan ağır antenatal anemiya doğuşdan sonrakı qanaxma riskini on dəfə artırır [13]. Araşdırmalar göstərmişdir ki, ağır anemiya oksigenizasiyanın azalması səbəbindən miometriumun yığılma qabiliyyətinə mənfi təsir göstərə bilər və bu da uşaqlıq atoniyası ehtimalını artırır; lakin anemiyanın doğuşdan sonrakı qanaxma riskini artırmasının dəqiq

mexanizmləri hələ də qeyri-müəyyəndir. Amerikanın Mama-ginekoloqlar Kolleci (ACOG) tərəfindən son rəhbər tövsiyələrə əsasən, anemiya üçün ilk trimestrdə və hamiləliyin 24–28-ci həftələrində təkrar skrining tövsiyə olunur və bütün hamilə qadınlara aşağı dozalarda dəmir qəbul etmək məsləhət görülür [14,15].

2021-ci il FVX tövsiyələrində FVX-li qadınlarda erkən (doğuşdan sonra 24 saat ərzində 1000 ml-dən çox qan itkisi və ya hemodinamik sabitliyi poza biləcək hər hansı qan itkisi) və gecikmiş doğuşdan sonrakı qanaxma (doğuşdan sonra 24 saat və 6 həftə ərzində tipik lohiya itkisini aşan, tibbi qiymətləndirmə və ya müdaxilə tələb edən və ya doğuşdan sonra 6 həftədən çox davam edən qan itkisi) anlayışları təqdim edilmişdir ki, bu, klinik təcrübə və tədqiqatlar üçün mühüm nailiyyətdir [16]. Doğuşdan sonrakı qanaxmaların diaqnostikasına vahid yanaşma FVX-li hamilə qadınların həm aşkar edilməsini, həm də idarə olunmasını yaxşılaşdırmağa yönəlib [16, 17].

Qadınlarda gecikmiş doğuşdan sonrakı qanaxma riski səbəbindən, xəstəxanada 5–7 gün ərzində diqqətli müşahidə aparmaq son dərəcə vacibdir. Farmakoloji müalicəyə desmopressin və ya FVF/VIII faktoru kombinə olunmuş preparatlar daxil edilməlidir, çünki bu dövrdə FVF tükənməsi daha nəzərəçarpandır və doğuşdan sonra ilk 48 saat ərzində akusher qanaxma riskini artırır. Bu qadınlar mümkün hemodinamik sabitlik pozulması səbəbindən reanimasiya və ya intensiv terapiya şöbələrində diqqətlə izlənməlidir [1].

Antenatal dövrdə, xüsusilə üçüncü trimestrdə, doğuşun planlaşdırılması məqsədilə VIII və FV faktorları diqqətlə nəzarətdə saxlanılmalıdır [6], çünki prokoagulyant faktorların səviyyəsinin artması ilə əlaqəli patofizioloji dəyişikliklər adətən normal diapazonda qalır [1] və 100 BV/dl səviyyəsinə qədər yüksələ bilər [6].

Doğuşlar hematologiya və qan köçürülməsi şöbələrinin mövcud olduğu ixtisaslaşmış mərkəzlərdə aparılmalıdır, əvvəlcədən FVF, VIII faktoru, uterotoniklər, antifibrinolitiklər və qan preparatlarının mövcudluğu təmin edilməlidir.

Qadınların vaginal yolla doğuş etməsi üçün FVF və VIII faktoru səviyyələri 50 BV/dl-dən yuxarı olmalıdır; Kesar kəsiyi əməliyyatı planlaşdırılan qadınlarda FVF səviyyəsi 50 BV/dl-dən, VIII faktoru isə 1-ci tip xəstəlikdə 80 BV/dl-dən yüksək olmalıdır [1]. Lakin 2-ci və ya 3-cü tip xəstəlikdə qadınlarda FVF-nun hədəf səviyyəsi daha yüksək olmalı, 100 BV/dl-dən yuxarı səviyyəyə çatmaq məqsəd qoyulmalıdır

[1]. Əgər səviyyələr normal diapazondadırsa, farmakoloji profilaktika tələb olunmur.

Bu xəstəliyin intranatal fazasında istifadə üçün təsvir olunan müalicə üsullarına desmopressinin damar daxili 0,3 mkg/kq dozada (maksimal doza: 25–30 mkg) və ya 300 mkg intranazal yeridilməsi daxildir; preparatın pik təsiri yeridildikdən 30–90 dəqiqə sonra yaranır və onu hər 12–24 saatda bir tətbiq etmək lazımdır [1]. Lakin bu preparat 1-ci tip BV-də birinci xətt terapiyası kimi təsnif edilir, 3-cü tip xəstəlikdə isə onun effektivliyi sübut edilməyib [5].

Həmçinin FVF və VIII faktoru ilə 40–60 BV/kq şok doza şəklində müalicə təsvir edilmişdir (FVF/VIII faktoru 500/200 BV 10/ml formasında). Pasiyent əvvəl FVF və VIII faktoru ilə effektiv cavab almış olduğundan, hamiləlik dövründə eyni müalicə xətti davam etdirilir. Bu müalicə üsullarını traneksam turşusu (1000 mg gündə üç dəfə) və ya epsilon-amino-kapron turşusu ilə 100–150 mg/kq şok doza və sonra 10–15 mg/kq/saat infuziya şəklində antifibrinolitiklərlə gücləndirmək mümkündür [1].

Doğuş zamanı alətlərlə müdaxilədən çəkinmək çox vacibdir, çünki bu xəstəliyə genetik meyillilik səbəbindən ana və yenidoğulmuşda qanaxma riski artır [9]. Belə qadınlara antenatal genetik məsləhət verilməsi tövsiyə olunur.

Aktiv doğuş zamanı oksitosinin rutin istifadəsi BV olmayan qadınlarda standart doğuş protokoluna uyğun ola bilər; lakin desmopressinlə eyni vaxtda tətbiq edildikdə hipotansiyaya riskinin artması səbəbindən diqqətli olmaq lazımdır [5].

Qadınlarda gecikmiş doğuşdan sonrakı qanaxma riski nəzərə alınaraq, xəstəxanada 5–7 gün ərzində diqqətli müşahidə aparmaq vacibdir; bu müddətdə desmopressin və ya FVF/VIII faktoru kombinə olunmuş preparatlarla farmakoloji müalicə tətbiq edilməlidir, çünki bu dövrdə FV-nin tükənməsi daha nəzərəcarpandır və doğuşdan sonra ilk 48 saat ərzində akusher qanaxma riskini artırır [9]. Bu qadınlar mümkün hemodinamik sabitlik pozulması riskini nəzərə alaraq intensiv terapiya və ya reabilitasiya şöbələrində diqqətlə izlənməlidir.

Beləliklə, FVX-li hamilə pasiyentlər ixtisaslaşmış mərkəzlərdə çoxprofilli komanda tərəfindən xüsusi qayğıya ehtiyac duyurlar; bu komandaya ginekologiya, perinatologiya, hematologiya, intensiv terapiya və transfuzion tibb daxil olmalıdır. Əsas müdaxilələr doğuş və doğuşdan sonrakı dövrə yönəldilmişdir ki, doğuşdan sonrakı qanaxmanın qarşısı alınsın.

Farmakoloji müalicəyə desmopressin, FVF və VIII faktoru, həmçinin uterotoniklər və traneksam turşusu kimi antifibrinolitiklər daxildir. Optimal müalicə FVX tipinin əvvəlcədən müəyyən edilməsindən asılıdır. Desmopressin terapiyaya yaxşı cavab verən pasiyentlər üçün üstünlük təşkil edir; əks halda ilkin müalicəyə FVF və VIII faktoru daxildir. Doğuşdan sonrakı qanaxma riskinin pik səviyyədə olduğu nəzərə alınaraq, ən azı 48 saat intensiv terapiya şöbəsində monitorinq həyatı əhəmiyyət daşıyır. Bu pasiyentlər üçün doğuşun idarə olunması üzrə dəqiq müəyyən edilmiş protokol son dərəcə vacibdir.

SUMMARY

Von Willebrand Disease: Obstetric Aspect

Z.F. Mahmudbeyova

*Azerbaijan State Advanced Training Institute for
doctors named after A. Aliyev Department of Obstetrics
and Gynecology, Baku, Azerbaijan*

Keywords: von Willebrand disease, pregnancy,
delivery, hemostasis, postpartum hemorrhage, von
Willebrand factor, factor VIII

The aim of this review is to analyze current data on the pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic approaches, and treatment strategies of von

РЕЗЮМЕ

Акушерский аспект болезни фон Виллебранда

З.Ф. Махмудбекова

*Азербайджанский Государственный Институт
Усовершенствования врачей им А. Алиева
кафедра Акушерства и Гинекологии
Баку, Азербайджан*

Ключевые слова: болезнь фон Виллебранда,
беременность, роды, гемостаз, послеродовое
кровотечение, фактор фон Виллебранда, фактор VIII

Целью данной обзорной статьи является анализ современных данных о патогенезе, клинических проявлениях и подходах к диагностике и

Willebrand disease in pregnant women, as well as to evaluate its impact on pregnancy, labor, and the postpartum period in accordance with current international clinical guidelines. Von Willebrand disease (VWD) is the most common inherited coagulation disorder characterized by quantitative or qualitative deficiency of von Willebrand factor (VWF). The condition is of particular importance in obstetric practice, as physiological changes in the hemostatic system during pregnancy and delivery significantly increase the risk of both antepartum and postpartum hemorrhage. This review summarizes current data on the pathophysiology of VWD, its types, changes in VWF and factor VIII levels during pregnancy, and principles of management, delivery, and prevention of postpartum hemorrhage. International guidelines (ASH, ISTH, NHF, WFH, EHC) and recent clinical studies on the diagnosis, monitoring, and treatment of VWD in pregnancy are analyzed. The review emphasizes the importance of a multidisciplinary approach and individualized therapy to reduce maternal and perinatal morbidity.

лечению болезни фон Виллебранда у беременных женщин, а также оценка влияния данного заболевания на течение беременности, родов и послеродового периода с позиции актуальных международных клинических рекомендаций. Болезнь фон Виллебранда (БВ) — наследственная коагулопатия, характеризующаяся количественным или качественным дефицитом фактора фон Виллебранда (ФВ). Особое клиническое значение БВ приобретает в акушерской практике, поскольку физиологические изменения системы гемостаза во время беременности и родов создают высокий риск как антенатальных, так и послеродовых кровотечений. В обзоре представлены современные данные о патофизиологии заболевания, типах БВ, изменениях уровня фактора фон Виллебранда и фактора VIII во время беременности, принципах ведения беременных, родоразрешения и профилактики послеродовых геморрагий. Проанализированы международные рекомендации (ASH, ISTH, NHF, WFH, EHC) и результаты последних клинических исследований, касающиеся диагностики, мониторинга и терапии БВ в акушерстве. Обзор подчеркивает необходимость мультидисциплинарного подхода к ведению пациенток и важность индивидуализации терапии для снижения материнской и перинатальной заболеваемости.

ӘДӘБИҢҢАТ

1. Muñoz Vargas BA, Contreras Valero SJ, Aragon Mendoza RL, Gallo Roa R, Enciso Olivera LJ. Von Willebrand Disease and Pregnancy: Management Protocol from Labor to the Postpartum Period. *Cureus*. 2024;16(2):e53465. doi: 10.7759/cureus.53465.
2. Stonebraker JS, Iorio A, Lavin M, Rezende SM, Srivastava A, Pierce GF, et al. Reported prevalence of von Willebrand disease worldwide in relation to income classification. *Haemophilia*. 2023;29(4):975-986. doi: 10.1111/hae.14810.
3. Tosetto A, Rodeghiero F, Castaman G, Goodeve A, Federici AB, Batlle J, et al. A quantitative analysis of bleeding symptoms in type 1 von Willebrand disease: results from a multicenter European study (MCMDM-1 VWD). *J Thromb Haemost*. 2006;4(4):766-73. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01847.x.
4. James PD, Connell NT, Ameer B, Di Paola J, Eikenboom J, Giraud N, et al. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the diagnosis of von Willebrand disease. *Blood Adv*. 2021;5(1):280-300. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003265.
5. Sladič M, Verdenik I, Smrkolj Š. The Effect of Von Willebrand Disease on Pregnancy, Delivery, and Postpartum Period: A Retrospective Observational Study. *Medicina*. 2022;58(6):774. doi: 10.3390/medicina58060774
6. Laffan M, Sathar J, Johnsen JM. von Willebrand disease: Diagnosis and treatment, treatment of women, and genomic approach to diagnosis. *Haemophilia*. 2021;27(3):66-74. doi: 10.1111/hae.14050
7. Soleimani Samarkhazan H, Khaksari MN, Rahmati A, Esfahani ML, Solouki A, Aghaei M. Von Willebrand disease (VWD) and pregnancy: a comprehensive overview. *Thromb J*. 2025;23(1):41. doi: 10.1186/s12959-025-00727-7.

8. Reynen E, James P. Von Willebrand Disease and Pregnancy: A Review of Evidence and Expert Opinion. *Semin Thromb Hemost.* 2016;42(7):717-723. doi: 10.1055/s-0036-1587686.
9. Castaman G, James PD. Pregnancy and delivery in women with von Willebrand disease. *Eur J Haematol.* 2019;103:73–79. doi: 10.1111/ejh.13250
10. Brignardello-Petersen R, El Alayli A, Husainat N, Kalot MA, Shahid S, Aljabirii Y, et al. Gynecologic and obstetric management of women with von Willebrand disease: summary of 3 systematic reviews of the literature. *Blood Adv* 2022;6(1):228–237. doi: 10.1182/bloodadvances.2021005589
11. James AH, Jamison MG. Bleeding events and other complications during pregnancy and childbirth in women with von Willebrand disease. *J Thromb Haemost.* 2007;5(6):1165-9. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02563.x.
12. Seidizadeh O, Eikenboom JCJ, Denis CV, Flood VH, James P, Lenting PJ, et al. von Willebrand disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2024;10(1):51. doi: 10.1038/s41572-024-00536-8.
13. Lavin M, Sánchez Luceros A, Kouides P, Abdul-Kadir R, O'Donnell JS, Baker RI, et al. ISTH Von Willebrand Factor and Women's Health Scientific Subcommittees. Examining international practices in the management of pregnant women with von Willebrand disease. *J Thromb Haemost.* 2022;20(1):82-91. doi: 10.1111/jth.15561.
14. Khorana AA, Noble S, Lee AYY, Soff G, Meyer G, O'Connell C, et al. Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2018;16(9):1891-1894. doi: 10.1111/jth.14219.
15. Anemia in Pregnancy. ACOG practice bulletin, number 233. *Obstet Gynecol.* 2021;138(2):e55–64.
16. Connell NT, James PD, Brignardello-Petersen R, Abdul-Kadir R, Ameer B, Arapshian A, et al. Flood VH. von Willebrand disease: proposing definitions for future research. *Blood Adv.* 2021;5(2):565-569. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003620.
17. van Galen K, Lavin M, Skouw-Rasmussen N, Fischer K, Noone D, Pollard D, et al. European Haemophilia Consortium (EHC) and the European Association for Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD). European principles of care for women and girls with inherited bleeding disorders. *Haemophilia.* 2021;27(5):837-847. doi: 10.1111/hae.14379.