

ЭТЮД

В БАГРОВЫХ ТОНАХ

ИЛИ ИДИОПАТИЧЕСКАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКАЯ ПУРПУРА
И БЕРЕМЕННОСТЬ: ВОЗМОЖНОСТИ СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЫ



**Автор:**

Татьяна Сергеевна Котомина – врач акушер-гинеколог, к.м.н., заведующая родовым отделением родильного дома филиала ГБУЗ «ГКБ №52» ДЗМ

РОДИЛЬНЫЙ ДОМ В СОСТАВЕ МНОГОПРОФИЛЬНОЙ МОСКОВСКОЙ ГОРОДСКОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ БОЛЬНИЦЫ №52 РАБОТАЕТ ОТНОСИТЕЛЬНО НЕДАВНО – С 2015 Г. БЛАГОДАРЯ НАЛИЧИЮ В БОЛЬНИЦЕ НЕФРОЛОГИЧЕСКОЙ, ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ, АЛЛЕРГОЛОГИЧЕСКОЙ, РЕВМАТОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБ, МЫ СТАЛКИВАЕМСЯ С САМЫМИ РАЗЛИЧНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ У БЕРЕМЕННЫХ И РОДИЛЬНИЦ, ВКЛЮЧАЯ ОРФАННЫЕ (РЕДКО ВСТРЕЧАЮЩИЕСЯ).

За 3 года работы был накоплен уникальный опыт ведения беременности и родоразрешения пациенток с различными гематологическими заболеваниями. Основное внимание было сосредоточено на пациентках с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой (ИТП), что является не случайным выбором. В последние десятилетия понимание акушеров-гинекологов и гематологов по поводу течения ИТП во время беременности улучшилось. Однако большинство предыдущих исследований было посвящено неонатологическим результатам. В настоящее время имеется ограниченная информация о течении беременности и ее исходах у пациенток, больных ИТП. По этой причине нам хотелось бы поделиться опытом ведения беременности и родов у женщин с ИТП в родильном доме при городской клинической больнице №52 г. Москвы.

ЧТО ТАКОЕ ИТП?

Иммунная (идиопатическая) тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) – это аутоиммунное заболевание, которое характеризуется стойкой тромбоцитопенией вследствие связывания антител с тромбоцитами, что вызывает их преждевременное разрушение в тканях ретикулоэн-

дотелиальной системы, особенно в селезенке. Американское общество гематологии определяет ИТП как «изолированную тромбоцитопению без клинически очевидных причин» [1]. При ИТП стойкая тромбоцитопения сопровождается нормальными показателями общего анализа крови. Хроническая ИТП определяется как ИТП, сохраняющаяся более 6 мес [2].

ИТП встречается во всех возрастных группах, однако чаще болеют дети и молодые люди в возрасте 20–40 лет. Согласно данным иностранной литературы, расчетная заболеваемость составляет 1,6–3,9 случая на 100000 в год [3]. В отечественных исследованиях указанные статистические данные значительно выше – распространенность ИТП среди детей и взрослых

**ИТП НАБЛЮДАЕТСЯ
ВО ВСЕХ ВОЗРАСТНЫХ
ГРУППАХ, ОДНАКО
ЧАЩЕ БОЛЕЮТ ДЕТИ
И МОЛОДЫЕ ЛЮДИ
В ВОЗРАСТЕ 20–40 ЛЕТ**

Табл. 1. Основные характеристики группы беременных с ИТП

Медиана возраста (годы)	28
Первородящие/Повторнородящие	1:2
Длительность заболевания (годы)	3
Минимальный уровень тромбоцитов ($\times 10^9/\text{л}$)	1

колеблется от 1 до 13% на 100000 человек [4]. Среди взрослых чаще болеют женщины. Соотношение больных женщин и мужчин колеблется в пределах 4–3:1, однако в репродуктивном возрасте соотношение выше – 8:1 [5].

Считается, что тромбоцитопения (количество тромбоцитов менее $150 \times 10^9/\text{л}$) наблюдается приблизительно у 7% беременных. Из них в 74% случаев низкий уровень тромбоцитов обусловлен развитием тромбоцитопении беременности, при этом количество тромбоцитов остается более $70 \times 10^9/\text{л}$ [6].

По данным европейских публикаций, частота тромбоцитопений, обусловленных иммунологическими нарушениями, в том числе ИТП, составляет лишь 4% [6]. В США среди всех тромбоцитопений у беременных только в 3% случаев причиной является ИТП [7]. Кроме того, в 21% всех случаев причинами тромбоцитопении могут быть гипертензивные расстройства во время беременности [6].

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

ИТП, как правило, диагностируют путем исключения множества иных причин тромбоцитопении [1]. Вот лишь небольшой список заболеваний,

Лапароскопическая спленэктомия, наряду с традиционными преимуществами лапароскопических операций, позволяет существенно снизить уровень инфекционных и геморрагических послеоперационных осложнений, присущих пациентам с гематологическими и аутоиммунными заболеваниями, сократить сроки восстановления и добиться лучших результатов лечения в меньшие сроки

сопровождающихся снижением уровня тромбоцитов: гестационная тромбоцитопения, преэклампсия, HELLP-синдром, острый жировой гепатоз, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, гемолитико-уремический синдром, системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром, вирусная инфекция, нарушения питания, лекарственно-опосредованная тромбоцитопения, тромбоцитопения потребления, заболевания системы кроветворения.

В нашем стационаре накоплен опыт ведения беременности у 15 пациенток с ИТП, 10 из которых были благополучно родоразрешены в стенах нашего стационара. Основные характеристики исследованной группы отражены в таблице 1.

Все обследованные нами беременные (100%) в течение беременности получали препараты глюкокортикоидного ряда, показанием для назначения которых являлось снижение уровня тромбоцитов менее $30 \times 10^9/\text{л}$.

В 12 (80%) наблюдениях, помимо кортикостероидов, пациенткам периодически вводили иммуноглобулины. Показаниями для назначения внутривенных иммуноглобулинов были снижение уровня тромбоцитов менее $20 \times 10^9/\text{л}$ и/или наличие признаков геморрагического синдрома. Препаратом выбора являлся иммуноглобулин И.Г. Вена в дозировке 1 г/кг массы тела до беременности. После введения иммуноглобулинов у всех пациенток отмечали подъем тромбоцитов в среднем на 160%, который мог держаться до 3 нед.

Трансфузий тромбоцитомассы в течение беременности не проводилось ни одной пациентке.

Среди 15 обследованных нами беременных у 6 (40%) была резистентная к медикаментозной терапии форма ИТП. У 2 пациенток этой группы во II триместре беременности была произведена лапароскопическая спленэктомия. В обоих случаях беременность была благополучно пролонгирована до доношенного срока гестации и пациентки родоразрешены в нашем стационаре.

МЕТОДЫ РОДОРАЗРЕШЕНИЯ

Существуют противоречивые данные относительно метода родоразрешения беременных с ИТП. В нашем стационаре рекомендации по способу родоразрешения беременных пациенток с ИТП определялись только на основе акушерских показаний. Среди родоразрешенных нами 10 пациенток в 4 (40%) случаях роды

Табл. 2. ИТП. Терапия первой линии

	ГКБ №52	Европа	США	Южная Корея
Глюкокортикоиды	++	++*	+	+
Иммуноглобулины	+	+	+++**	+
Тромбомасса		****		+++**

*С.Р. Nixon и соавт. (2016), R. Vecchio и соавт. (2015) считают, что лечение кортикостероидами является терапией первой линии для данного заболевания, несмотря на значительную токсичность и высокий процент рецидивов [8, 9].

**Американское общество гематологов считает, что для лечения тяжелой тромбоцитопении или тромбоцитопенического кровотечения внутривенный иммуноглобулин является подходящим медикаментозным средством первой линии [10].

***В ходе исследований Y-W Won и соавт. (2005) лишь 37% беременных с ИТП получали в течение беременности терапию кортикостероидами и 26% – иммуноглобулинами. Однако в течение беременности и перед родоразрешением 48% пациенткам производили переливание тромбомассы [5].

****Ş. Özbilgin (2013) считает, что переливание тромбоцитов беременным и роженицам может проводиться исключительно по жизненным показаниям при кровотечениях [11].

произошли через естественные родовые пути. Средний уровень тромбоцитов перед родами составлял $120 \times 10^9/\text{л}$.

У 6 беременных роды были оперативными: в 4 (66,6%) случаях показанием для операции кесарева сечения был рубец на матке после предыдущего кесарева, в 1 (16,7%) – согласно рекомендациям гематологов (перенесенный эпизод ТЭЛА в III триместре данной беременности с неясным источником тромбообразования), в 1 (16,7%) – тазовое предлежание и относительно крупные размеры плода. Средний уровень тромбоцитов перед операцией составлял $74 \times 10^9/\text{л}$.

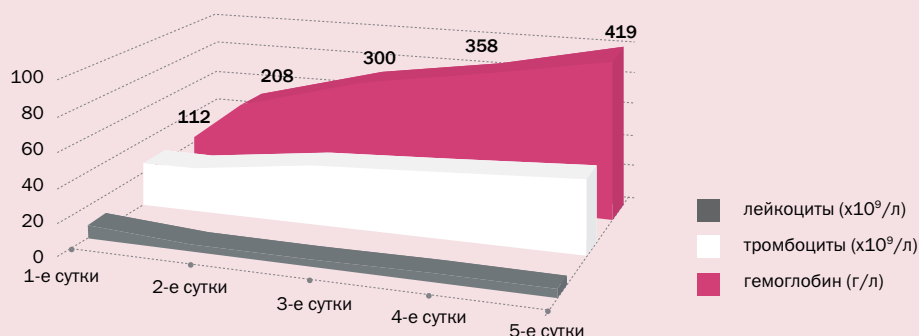
В 4 (40%) случаях беременным с резистентной к медикаментозной терапии формой ИТП выполнены симультанные операции – кесарево сечение и лапароскопическая спленэктомия. Средний уровень тромбоцитов перед симультанной операцией после проведения пульс-терапии глюкокортикоидами составлял $58 \times 10^9/\text{л}$.

Техника выполнения данных операций, разработанная в нашем стационаре, включала следующие этапы: поперечная надлобковая лапаротомия, кесарево сечение в нижнем маточном сегменте поперечным разрезом, далее – под контролем руки на 4 см выше пупка устанавливался 10-миллиметровый троакар,

брюшина и апоневроз ушивались непрерывным швом лавсаном, накладывался карбоксиперитонеум, производилась лапароскопическая спленэктомия, селезенка удалялась из брюш-

С 2015 г. в структуре ГКБ №52 работает выездная реанимационная гематологическая бригада. Это высокопрофессиональная медицинская структура, созданная для решения нестандартных вопросов, связанных с проблемами системы гемостаза. В задачи выездной бригады входят диагностическая и лечебная помощь при нарушениях гемостаза у пациентов с заболеваниями системы крови, приобретенных коагулопатиях различного генеза, включая массивную кровопотерю, обеспечение безопасности антикоагулянтной и гемостатической терапии, мониторинг системы гемостаза при критических состояниях. Это уникальное подразделение оказывает помощь и пациентам акушерско-гинекологического профиля при следующих состояниях: акушерские кровотечения, HELLP-синдром, ДВС-синдром, тромботические микроангиопатии и другие тяжелые коагулопатические и тромбофилические состояния в период беременности, родов и в послеродовом периоде.

Рис. 1. Симультантные операции. Послеродовый период.



ной полости в контейнере через «расшитый» лапаротомный доступ, в левом подреберье устанавливался страховочный дренаж к ложу селезенки, выведенный на переднюю брюшную стенку через троакарную рану. Средняя величина интраоперационной кровопотери составила 800 мл.

Стойкий положительный эффект после спленэктомии достигнут в 4 (67%) случаях из 6.

У 2 пациенток достигнут неполный клинический эффект. В одном наблюдении выполнена симультанная операция в доношенном сроке, уровень тромбоцитов в течение беременности варьировал в пределах 2–36x10⁹/л. После проведения пульс-терапии перед родоразрешением уровень тромбоцитов составил 64x10⁹/л. Уровень тромбоцитов на 10-е сутки послеродового периода – 56x10⁹/л.

Во втором случае спленэктомия выполнена во II триместре беременности. Беременность успешно пролонгирована до доношенного срока гестации. Уровень тромбоцитов в течение беременности – в пределах 20–70x10⁹/л. Беременная родоразрешена путем операции

кесарева сечения в связи с наличием рубца на матке после предыдущего кесарева и ОРСТ в доношенном сроке гестации. Уровень тромбоцитов на 10-е сутки послеродового периода – 80x10⁹/л.

Ни в одном из наблюдений роды и послеродовый период не осложнились кровотечением. Во всех случаях был благоприятный неонатальный исход.

Полученные нами результаты в большей части соответствуют результатам клинических исследований, описанным в отечественной и зарубежной литературе.

В таблице 2 представлен сравнительный анализ основных методов терапии ИТП в течение беременности.

Европейские ученые так же, как и специалисты нашего стационара, считают, что спленэктомия является терапией выбора в случаях рефрактерной к медикаментозному лечению ИТП [8, 9]. В своих работах зарубежные авторы описывают достижение полного ответа после спленэктомии в 66–72,4% наблюдений [8, 9, 12], что сопоставимо с нашим результатом – 67%.

Важный момент в курации беременных пациенток с ИТП – контроль системы гемостаза. Высокий риск акушерских кровотечений у данной группы в период беременности, родов, послеродовом периоде в сочетании с высокой вероятностью тромбообразования в послеоперационном периоде на фоне роста тромбоцитов делает состояние гемостаза непредсказуемым. Решение вопроса – мониторинг гемостаза с помощью интегральных методик: тромбоэластографии, расширенной коагулограммы, определения уровня фактора

**НИ В ОДНОМ ИЗ
НАБЛЮДЕНИЙ РОДЫ
И ПОСЛЕРОДОВЫЙ
ПЕРИОД НЕ ОСЛОЖНИЛИСЬ
КРОВОТЕЧЕНИЕМ**

анти-Ха и, конечно, опыт и профессионализм гемостазиолога, привлеченного к ведению такой пациентки. В нашем роддоме беременных с ИТП наблюдают не только акушеры-гинекологи, гематологи, анестезиологи-реаниматологи, но еще и специалисты гемостазиологической службы.

ПАМЯТКА ТЕРАПЕВТАМ

На основании полученного в ГКБ №52 опыта по ведению беременности и родоразрешению пациенток с ИТП мы сформулировали рекомендации для врачей амбулаторного звена, на плечи которых ложится основной груз ответственности за своевременную диагностику и лечение этого заболевания:

- ИТП является диагнозом «исключения». Для постановки правильного диагноза и до начала проведения терапии следует проводить четкую дифференциальную диагностику между ИТП и другими заболеваниями и состояниями, сопровождающимися снижением уровня тромбоцитов.
- Более чем в половине случаев низкий уровень тромбоцитов обусловлен развитием

шером-гинекологом, гематологом, а перед родами – еще и анестезиологом.

- Для установления диагноза ИТП у беременных проведение трепанобиопсии необязательно.
- Определение уровня антитромбоцитарных антител не является диагностическим у беременной женщины.
- Безопасным считается уровень тромбоцитов выше $30-50 \times 10^9/\text{л}$, что обеспечивает нормальное существование больного без спонтанной кровоточивости и не снижает качество жизни пациента.
- Критическим, т.е. опасным для развития тяжелого геморрагического синдрома, является уровень тромбоцитов ниже $10 \times 10^9/\text{л}$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современная медицина – это период мультидисциплинарных подходов, позволяющих испытать радость материнства практически любой женщине. Но за этими, на первый взгляд, простыми словами скрывается работа огромного коллектива, которым является многопрофильная больница крупного мегаполиса. Слияние акушерских стационаров

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ СООТВЕТСТВУЮТ ДАННЫМ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ, ОПИСАННЫМ В ОТЕЧЕСТВЕННОЙ И ЗАРУБЕЖНОЙ ЛИТЕРАТУРЕ

тромбоцитопении беременности, которая также является диагнозом «исключения». При этом количество тромбоцитов крайне редко снижается менее $70 \times 10^9/\text{л}$.

- Беременность больным ИТП не противопоказана.
- При ИТП нельзя прерывать беременность только из-за тромбоцитопении и геморрагического синдрома, без наличия акушерских показаний.
- При тяжелых и рефрактерных формах ИТП беременность сопряжена с повышенным риском для матери и ребенка, о чем следует предупреждать пациенток.
- Наиболее адекватным является совместное ведение беременной женщины с ИТП аку-

и клинических больниц, проведенное руководством Москвы, позволило создать крупные медицинские кластеры, способные решать практически любые проблемы беременных женщин. Наш опыт показывает, что медицинская помощь, которая еще 10–15 лет назад не могла быть оказана или была бы оказана на недостаточно высоком уровне в отдельно функционирующем родильном доме, сейчас является практически рядовым случаем из практики многопрофильного стационара. Кроме того, сравнение наших данных с данными зарубежных специалистов, демонстрирует уровень если не более высокий, то, по меньшей мере, сопоставимый с ведущими гематологическими центрами мира.

КРАСНЫМ ПО БЕЛОМУ

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ



Кто:
Беременная К.

Возраст:
34 года

поступила в родильный дом ГКБ № 52 ДЗМ Москвы для решения вопроса о времени и методе родоразрешения.

Пациентка наблюдается ФГБУ НИИЦ гематологии МЗ РФ. Диагноз «идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура» (ИТП) был установлен в июле 2010 г. на основании кожного геморрагического синдрома, глубокой тромбоцитопении (до $5,0 \times 10^9/\text{л}$), данных миелограммы (МКЦ – много), повышения уровня антитромбоцитарных антител (660%), после исключения вирусной, вторичной иммунной и хеликобактерной причин тромбоцитопении.

- *Терапия первой линии проведена в августе 2010 г.* – назначался преднизолон 65 мг/сут перорально (лечебная доза) и иммуноглобулин. На фоне терапии достигнут

полный, но кратковременный ответ (уже в октябре – декабре 2010 г. отмечалось повторное снижение уровня тромбоцитов до $20 \times 10^9/\text{л}$).

- *В феврале 2011 г.* больная получала пульс-терапию дексаметазоном с повышением уровня тромбоцитов до $76 \times 10^9/\text{л}$, купированием кожного геморрагического синдрома и меноррагий.
- *С февраля 2013 г.* – терапия энглеитом. После того, как был установлен факт наступления беременности, на сроке 3–4 нед препарат был отменен.

БЕРЕМЕННОСТЬ ПРОТЕКАЛА НА ФОНЕ:

I триместр

в сроке 13 нед перенесла ОРВИ без повышения температуры, после чего возникли кожные геморрагии (петехии). Согласно назначениям гематологов НИИЦ гематологии, принимала аскорутин перорально, дицинон перорально;

II триместр

в сроке 19–20 нед по рекомендациям гематологов НИИЦ гематологии начат прием метипреда (8 мг/сут перорально), в сроке 22 нед перенесла ОРВИ без повышения температуры;

III триместр

продолжала прием метипреда (8 мг/сут перорально). До 34 нед беременности пациентка наблюдалась гематологами МОНИИАГ.

Впервые поступила в акушерское отделение патологии беременности родильного дома ГКБ №52 10 февраля 2018 г. по направлению женской консультации в сроке беременности 35–36 нед в связи с угрозой преждевременных родов.

При поступлении: признаков кожно-геморрагического синдрома не выявлено, отмечалась глубокая тромбоцитопения (тромбоциты по Фонои $7 \times 10^9/\text{л}$). Согласно рекомендациям

гематологов ГКБ № 52, введено 60 г иммуноглобулина И. Г. Вена из расчета 1 г/кг массы тела до беременности, продолжен прием метилпреда в суточной дозировке 8 мг перорально.

- На фоне проведенной терапии на 3-и сутки от введения иммуноглобулинов (**13.02.2018**) отмечался максимальный подъем тромбоцитов до $55 \times 10^9/\text{л}$.
- По достижении клинического эффекта **15.02.2018** была выписана в удовлетвори-

тельном состоянии под наблюдение врачей акушеров-гинекологов и гематологов КДО филиала ГKB № 52. Тромбоцитопения на момент выписки составила $48 \times 10^9 / \text{л}$.

- Однако уже через 7 дней после введения иммуноглобулина (**21.02.2018**) отмечается снижение уровня тромбоцитов до $20 \times 10^9 / \text{л}$.

24.02.2018

Беременная повторно госпитализирована в акушерское отделение патологии беременности родильного дома ГKB № 52 с диагнозом: беременность 37-38 нед. Головное предлежание. ИТП – хроническая форма, резистентная к те-

рапии. Узловой эутиреоидный зоб. Хронический пиелонефрит, ремиссия.

Результаты клинико-лабораторных исследований показателей крови при поступлении представлены в таблице 1.

Табл. 1. Клинико-лабораторные исследования показателей крови пациентки К.

ПОКАЗАТЕЛЬ			
Клинический анализ крови		Гемостаз	
Гемоглобин	144,0 г/л	Фибриноген	2,3 г/л
Эритроциты	$4,98 \times 10^{12} / \text{л}$	Тромбиновое время	16,5 с
Гематокрит	40,6%	Протромбиновый индекс	90,00%
Тромбоциты	$6,0 \times 10^9 / \text{л}$	АЧТВ	25,2 с
Лейкоциты	$12,0 \times 10^9 / \text{л}$	МНО	1,11
GRA, %	75,1%	Протромбиновое время	12,5 с
LYM, %	19,1%	Тромбоэластограмма	нормокоагуляция
MON, %	5,80%	Уровень антител к тромбоцитам	600

При ультразвуковом исследовании брюшной полости визуализируется селезенка размером 103×39 мм с ровными контурами, средней эхогенности, однородной эхоструктуры.

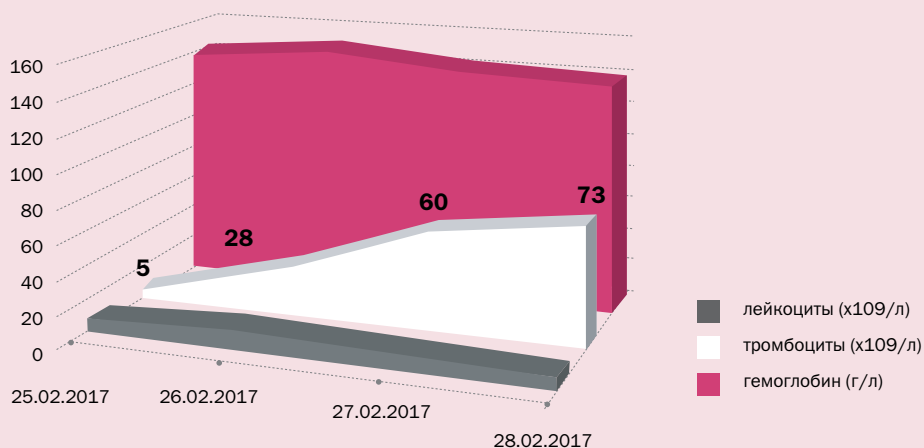
Плод развивается соответственно гестационному сроку, признаков внутриутробного страдания плода не выявлено.

Назначена терапия: иммуноглобулин человеческий (введено 60 г иммуноглобулина И.Г. Вена

из расчета 1 г/кг массы тела до беременности), глюкокортикоидные препараты (дексаметазон 16 мг/сут внутривенно). На фоне проводимой терапии отмечался неполный эффект. Основные показатели отражены на рис. 1.

При УЗИ выявлено тазовое предлежание плода, его относительно крупные размеры, в связи с чем запланированы оперативные роды.

Рис. 1. Показатели беременной К. на фоне терапии.



28.02.2018

Проведен консилиум: учитывая длительный анамнез гематологического заболевания, рецидивирующую тромбоцитопению, резистентную к проводимой стандартной терапии кортикостероидами и иммуноглобулином, высокий

риск развития послеродового кровотечения, принято решение о выполнении симультанной операции – кесарево сечение и спленэктомия лапароскопическим доступом.

01.03.2018

Произведена операция: лапаротомия по Джоэл – Кохену, кесарево сечение в нижнем маточном сегменте поперечным разрезом, лапароскопическая спленэктомия. Извлечен живой доношенный мальчик, с оценкой состояния по шкале Апгар 8/8 баллов. Разрез на матке ушит однорядным непрерывным викриловым швом по Ревердену. Матка плотная, кровотечения нет. Кровопотеря 600 мл.

удалена из брюшной полости в контейнере через «расшитый» лапаротомный доступ по Джоэл – Кохену. Послойно восстановлена передняя брюшная стенка. В левом подреберье установлен страховочный дренаж к ложу селезенки, выведенный на переднюю брюшную стенку через троакарную рану. Троакарные раны ушиты. Кровопотеря – 400 мл. Общая кровопотеря – 1000 мл.

Хирургический этап выполнен во вторую очередь. Брюшина ушита непрерывным швом лавсаном, апоневроз ушит непрерывно лавсановым швом. Наложен карбоксиперитонеум. Визуализируется селезенка 10x9x7 см. Селезенка

Послеоперационный период протекал в условиях ОРИТ № 1 и 1-го хирургического отделения. Проводилась антибактериальная, инфузионная, симптоматическая терапия, терапия низкомолекулярными гепаринами с положительным эффектом.

05.03.2018

Родильница консультирована руководителем гематологической службы Мисюриной Е.Н., заведующим выездной гематологической бригады, главным внештатным специалистом Булановым А.Ю.: оперативное лечение ИТП эффективно, на фоне терапии Фрагмином в послеоперационном периоде нормокоагуляция, может быть выписана на амбулаторное наблюдение.

Женщина выписана домой в удовлетворительном состоянии с ребенком на 6-е сутки после операции. Послеродовый период протекал без осложнений. На момент окончания позднего послеродового периода (42-е сутки после операции кесарево сечение) уровень тромбоцитов в крови пациентки составил $261 \times 10^9 / \text{л}$.