

ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ ПРИ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКОЙ ПУРПУРОЙ

Суярова З.С.¹, Худоярова Д.Р.²

¹Суярова Зилола Сирлибоевна – студент магистратуры;

²Худоярова Дилдора Рахимовна – доктор медицинских наук, доцент,
кафедра акушерства и гинекологии №1,

Самаркандский государственный медицинский институт,
г. Самарканд, Республика Узбекистан

Аннотация: иммунная тромбоцитопения (ИТП) редкое хроническое аутоиммунное заболевание, сопровождающееся изолированным снижением содержания тромбоцитов крови с пропорциональным повышением риска кровотечений. Стандартные методы лечения (кортикостероиды, иммуноглобулины и спленэктомия) эффективны у 70-90 % пациентов, однако у 10 % больных уровень тромбоцитов не повышается. Новая группа препаратов стимуляторов рецепторов ТПО способна помочь этим больным. В обзоре представлены данные о частоте, диагностике и лечении идиопатической тромбоцитопенической пурпуры. Описаны препараты, применяемые для терапии идиопатической тромбоцитопенической пурпуры во время беременности. Рассмотрены различные аспекты ведения беременности, выбора тактики родоразрешения и профилактики осложнений.

Ключевые слова: идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, кровотечение, беременность.

На протяжении ряда лет считалось, что беременность при идиопатической тромбоцитопенической пурпурой (ИТП) противопоказана, так как гестационный процесс способствует обострению ИТП, в связи, с чем повышается риск материнской смертности из-за акушерских кровотечений [9]. В дальнейшем, с усовершенствованием методов диагностики и терапии, взгляд исследователей на данную проблему изменился. В литературе стали появляться сообщения о возможности беременности на фоне ИТП, на фоне адекватной терапии [3]. Однако и в настоящее время практически однозначно признается, что ИТП может оказывать неблагоприятное влияние на течение беременности и ее исход [4,12]. У пациенток с ИТП в 2-3 раза возрастает частота таких осложнений, как угроза прерывания беременности в I (30%) и во II (16%) триместрах, самопроизвольные выкидыши (17%), угроза преждевременных родов (18%), токсикозы беременности (18%) (Соколова М.Ю., 2002). Ряд исследователей указывает на высокий риск развития гестоза (от 22% до 34%) и фетоплацентарной недостаточности (29%-32%) при ИТП [11]. Другие авторы свидетельствовали, о том, что при ИТП высока частота преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (4%), кровотечений, как во время беременности, так и в родах (частота кровотечений составляет от 13% до 25%) [25]. В среднем частота акушерских осложнений при ИТП в 3 раза выше, чем в популяции [27].

Разноречивы данные относительно течения ИТП во время беременности, одни авторы указывают на активацию ИТП [15], другие считают, что во время беременности наблюдается улучшение состояния беременных и не ухудшается прогноз заболевания в целом. Однако большинство исследователей утверждает, что течение беременности и ее исход зависит от течения ИТП к моменту зачатия и от проводимой терапии до наступления беременности [5].

Благоприятным является наступление беременности на фоне клиникогематологической ремиссии. Частота акушерских осложнений во время беременности будет высока при наступлении беременности на фоне обострения ИТП, при непрерывно- рецидивирующем течении заболевания с распространенными геморрагическими проявлениями и тромбоцитопенией <30 тыс./мкл, рефрактерном к терапии, либо вскоре после спленэктомии (менее чем 6 месяцев). Сама беременность так же влияет на течение ИТП. Ряд исследователей считало, что у 30% пациенток ИТП обостряется на фоне беременности и чаще активизация процесса возникает в первом и втором триместрах, реже после родов [26]. Риск обострения заболевания возрастает до 45% , если на момент зачатия было обострение ИТП. Напротив, при беременности наступившей на фоне клинико-гематологической ремиссии обострение заболевания отмечается лишь у 12% пациенток [22]. Значительно улучшает прогноз заболевания спленэктомия, проведенная не менее чем за 6 месяцев до наступления беременности [20].

Многие вопросы ведения беременности, родов и послеродового периода при ИТП остаются спорными и нерешенными. В 1994 г. Американское общество гематологов сформировало экспертную комиссию, чтобы проанализировать опубликованные данные о диагностических и лечебных мероприятиях при ИТП и разработать научно обоснованные клинические рекомендации по диагностике и лечению ИТП. Тогда стало ясно, что среди публикаций по ИТП очень мало работ с достоверными высококачественными результатами, на основании которых можно было бы предложить научно обоснованные рекомендации. Имеющиеся рекомендации по ведению беременности и родов были основаны на клиническом опыте и консенсусных решениях экспертов (уровень доказательности C [25].

Тогда комиссия решила обратиться к мнению экспертов и разработать временные клинические рекомендации. Члены комиссии заполняли анкеты, в которых по девятибалльной шкале оценивали необходимость или целесообразность проведения диагностических или лечебных мероприятий в различных клинических ситуациях (их предлагалось несколько сотен). Предлагаемые рекомендации основаны на частном мнении членов комиссии, поскольку данных об эффективности того или иного метода оказалось недостаточно для разработки научно обоснованных рекомендаций.

Ввиду сложившихся обстоятельств, единого мнения по ведению таких пациенток нет [16,20] и лечение беременных, страдающих ИТП представляет собой серьезную проблему. В целом, как считает большинство ученых ведение беременности при ИТП - сложная задача, требующая тесного сотрудничества между акушером и гематологом. Беременные с ИТП требуют тщательного контроля и должны обследоваться ежемесячно в первом и во втором триместре, каждые 2 недели после 28 недель, и еженедельно после 36 недель. При рутинном акушерском обследовании необходимо уделять особое внимание АД, весу, содержанию белка в моче и количеству тромбоцитов.

Хотя лечение ИТП во время беременности значительно не отличается от тактики вне беременности, все же есть некоторые отличия. Известно, что терапия ИТП во время беременности основана на использовании глюкокортикостероидной терапии (ГКС), иммуноглобулинов, спленэктомии. Имеются сообщения о применении плазмафереза, препаратов тромبوэтического ряда (Eltrombopag или Romiplostim), а так же цитостатиков и иммунодепрессантов. Из-за отсутствия убедительных доказательств безопасности, большинство исследователей рекомендует назначения цитостатиков и иммунодепрессантов во время беременности избегать. Опыт использования препаратов тромبوэтического ряда во время беременности не значителен, данные исследования относятся к категории С [23]. Решение вопроса о необходимости назначения терапии зависит как от уровня тромбоцитов, так и от наличия геморрагического синдрома. Руководствуясь принципами американского общества гематологов (ASH) и британского комитета по стандартам в гематологии (BCSH), необходимо проводить адекватную терапию при тяжелой тромбоцитопении и/или тромбоцитопении, связанной с кровотечением. Более интенсивная тактика лечения рекомендуется на более поздних сроках беременности для подготовки беременных к родам, которые часто сопровождается перидуральной анестезией. Проводить терапию рекомендуется при количестве тромбоцитов ниже 10,000/ц1 на любом сроке гестации или ниже 30,000/ц1 во втором или третьем триместре или когда развивается кровотечение [18]. Нет единого мнения в отношении лечения пациенток с количеством тромбоцитов <30,000/ц1, но без кровотечений в первом триместре, отражая желание избежать ГКС терапии во время беременности [16, 24].

Из-за своей эффективности и низкой стоимости, многие исследователи полагали, что кортикостероиды является препаратами первого ряда для лечения ИТП во время беременности [20]. Впервые ГК были применены для лечения ИТП в 50-е годы, был отмечен положительный эффект (Damcshek W. et al.,1958). Эффективность ГКС терапии во время беременности около 60% [8] и оценивается по таким критериям как: полный первичный ответ (уровень тромбоцитов не ниже 100,0 x10⁹/л) и частичный первичный ответ (уровень тромбоцитов выше 50,0 x10⁹/л). При этом только у 15-25% пациентов возможно достижение полной клинико-гематологической ремиссии в результате применения ГКС [23].

Механизм действия ГК при ИТП до сих пор до конца не ясен. Еще в 50 гг. было доказано, что на фоне приема ГКС снижается ломкость капилляров, исчезает пурпура и отмечается подъем уровня тромбоцитов. Это связано с тем, что в условиях тромбоцитопении наблюдается истончение капиллярного эндотелия примерно наполовину, который возвращается к исходному в среднем через 4-5 суток на фоне приема преднизолон, при той же степени тромбоцитопении. ГК уменьшают фагоцитоз сенсibilизированных антителами тромбоцитов [3] нейтрализуют механизмы, вызывающие угнетение тромбоза, уменьшают проницаемость и повреждение эндотелия, оказывают иммуносупрессивное действие. Кроме того, ГКС улучшают физиологические функции тромбоцитов [18]. Препаратами выбора при назначении ГКС, во время беременности являются преднизолон и метипред, учитывая их относительно малую способность проникновения через фетоплацентарный барьер и меньшее количество побочных эффектов [8]. Напротив, ГКС длительного действия (дексаметазон, бетаметазон) проникают через фетоплацентарный барьер, не подвергаясь разрушению, поэтому их применение должно быть ограниченным [12]. Расходятся точки зрения исследователей относительно цели терапии. По мнению одних авторов, лечение ИТП имеет своей целью достижение и поддержание полной ремиссии [21]. Другие же считают, что терапия должна быть направлена на достижение и поддержание безопасного уровня тромбоцитов. Однако ряд ученых считали безопасным уровень тромбоцитов не ниже 50x10⁹/л [15], по мнению других исследователей, данный параметр должен быть не менее 70x10⁹/л [10, 17].

В литературе есть сведения [19] о развитии надпочечниковой недостаточности у новорожденных, матери которых получали ГКС во время беременности. Однако в большинстве наблюдений [11] и специально проведенных исследованиях показано отсутствие влияния принимаемых матерью ГКС на

становление глюкокортикоидной функции коры надпочечников у новорожденных. Отсутствие отрицательных эффектов на плод, в том числе на становление функции коры надпочечников у новорожденных, эти авторы объясняют наличием внутриутробно действующих защитных механизмов, обеспечивающих инактивацию стероидов в плаценте и ферментными системами плода [8].

Единого мнения в отношении доз и длительности терапии ГКС нет. По данным большинства авторов средняя терапевтическая доза преднизолона составляет 1 мг/кг/день (учитывая вес перед беременностью), доза которого снижается после получения ответа на терапию [20]. При этом в течение 2-3 недель повышается уровень тромбоцитов и снижаются антитромбоцитарные антитела [13], что является удовлетворительным ответом на терапию [22]. Некоторые исследователи рекомендовали увеличивать дозу препарата вдвое при отсутствии эффекта [17].

Нет единого мнения относительно длительности терапии. Большинство гематологов считали необходимой терапию не менее 4-6 недель [27], другие же придерживаются тактики снижения дозы преднизолона после достижения достаточного уровня тромбоцитов [10], с переходом на поддерживающие дозы препарата 10-15мг/сутки [25]. Учитывая токсичность препарата была рассмотрена возможность применения низких терапевтических доз 20-30 мг/день в ситуации когда терапия показана, но не является крайне необходимой. Эффективность глюкокортикоидной терапии составляет от 50 до 75%. Частота устойчивой ремиссии относительно мала и достигает 5-30% [4]. Рецидив заболевания после прекращения лечения развивается у 50%-60% пациентов [7]. Был предложен альтернативный вариант в качестве препарата первого ряда при ИТП - внутривенный иммуноглобулин (ВВИТ), особенно в ситуациях, когда длительная терапия может не потребоваться (Gill KK, 2000). Механизм действия внутривенных иммуноглобулинов при ИТП прежде всего связан с нейтрализацией антитромбоцитарных антител, быстрой элиминацией образующихся иммунных комплексов с помощью усиления фагоцитоза, а также с захватом избыточных активированных факторов комплемента [11,17]. Кроме этого, Ig блокируют определенные Fc- рецепторы на фагоцитах и тем самым препятствуют разрушению нагруженных аутоантителами тромбоцитов клетками ретикуло-эндотелиальной системы (РЭС) [19].

Однако в литературе нет единого мнения о показаниях, методике, эффективности применения ВВИТ у больных ИТП в качестве монотерапии или в комплексном лечении в сочетании с ГКС. Нет единого мнения и о применении этих методов у беременных, с данной патологией.

Ряд авторов предлагает лечение ИТП во время беременности внутривенным иммуноглобулином в дозировке 2 грамма/кг более чем 2-5 дней, считая, что данная терапия является эффективным средством быстрого подъема количества тромбоцитов (Teeling JL, 2001). По сравнению с кортикостероидами ВВИг, вызывают с меньшей вероятностью такой побочный эффект, как гипертония [24]. Согласно положениям АSH ВВИг является препаратом выбора при тяжелой тромбоцитопении, или тромбоцитопении, сопровождающейся кровотечением в третьем триместре [16]. Однако, эффект от терапии ВВИг может быть временным, что требует повторных курсов терапии и приводит к существенному повышению ее стоимости. Ряд пациенток не отвечают на монотерапию как ГКС, так и ВВИг, но при лечении с использованием комбинации 1 грамма метилпреднизолона и ВВИг 1-2gm/kg, был отмечен терапевтический эффект (McCrae K, 2006; McCrae KR, 2002).

Многие исследователи рекомендуют использовать 2-дневные введения ВВИг в дозе 1,0 г/кг массы тела, что целесообразно в urgentных ситуациях, когда необходимо быстрое повышение числа тромбоцитов, в частности, перед оперативным вмешательством. Различий по сравнению с 5-ти дневной терапией в эффективности и переносимости препарата при этом не выявлено [9]. Однако в литературе встречаются сообщения о развитии острой почечной недостаточности на фоне терапии высокими /дозами препарата у больных ИТП, ранее не страдавших заболеваниями почек, купировать которую приходилось с помощью гемодиализа. Поэтому при назначении высоких доз Ig следует контролировать функцию почек. Кроме того, в последнее время выявились побочные действия препарата внутривенного иммуноглобулина в виде индуцированного гемолиза.

Так же, большинство исследователей указывает на кратковременность терапевтического действия высоких доз иммуноглобулина, возобновление тромбоцитопении наблюдается уже через 2- 4 недели [25].

Некоторыми исследователями было показано, что ВВИТ могут значительно сократить продолжительность тяжелой тромбоцитопении с уровнем тромбоцитов ниже 20,0 тыс./мкл и повышенной склонностью к кровоточивости [19]. Эффективность терапии ВВИТ составляет 80- 85%. В последнее время стали появляться сообщения об эффективности применения иммуноглобулина анти-резус для внутривенного введения у Rh- положительных пациенток с ИТП. Доза иммуноглобулина анти-D по данным многоцентрового исследования составляет 20-75 мг/кг. Эффективность лечения составила 88%. Противопоказанием к назначению иммуноглобулина анти-D служит Rh- отрицательная кровь пациентки, спленэктомия в анамнезе и повышенная чувствительность к компонентам плазмы. Кроме того у пациенток с анемией дозу иммуноглобулина анти-D следует уменьшить, так как тяжесть анемии

может усугубиться.

При отсутствии ответа на терапию ГКС и ВВlg, можно рассмотреть возможность спленэктомии. При необходимости спленэктомия проводится во втором триместре, поскольку операция на ранних сроках может привести к прерыванию беременности, а в третьем триместре сопровождается техническими трудностями, поскольку беременная матка создает препятствия для хирургического доступа [5,21]. Во время беременности предпочтительна лапароскопическая спленэктомия [23]. У 75 % беременных была достигнута ремиссия после спленэктомии [3,16].

Обобщая имеющиеся литературные данные, следует заключить, что несмотря на отсутствие достоверных исследований и единой точки зрения исследователей на данную проблему, в настоящее время при ведении беременности при ИТП следует руководствоваться принципами, рекомендованными АSH и BCSH. Беременным с ИТП и числом тромбоцитов >50 тыс/мкл лечение обычно не требуется; им не следует назначать глюкокортикоиды или в/в введение иммуноглобулина в качестве начальной терапии. Если число тромбоцитов равно 30-50 тыс/мкл на протяжении I или II триместра беременности, эти препараты также не стоит назначать. Лечение показано всем беременным с числом тромбоцитов <10 тыс/мкл, а также тем, у кого оно равно 10-30 тыс/мкл во II или III триместре беременности или имеется кровотечение. В/в введение иммуноглобулина целесообразно назначать в качестве начальной терапии, когда число тромбоцитов <10 тыс/мкл на протяжении III триместра беременности или когда оно равно 10-30 тыс/мкл и имеется кровотечение. Если у беременной, несмотря на лечение глюкокортикоидами или иммуноглобулином, число тромбоцитов остается <10 тыс/мкл и продолжается кровотечение, то во II триместре беременности можно провести спленэктомию. Спленэктомию не следует проводить беременным без клинических симптомов ИТП с числом тромбоцитов >10 тыс/мкл. Наибольшую опасность у пациенток с ИТП представляют роды и ранний послеродовой период [24]. До применения преднизолона смертность и матери, и плода была чрезвычайно велика. Наибольшая опасность для матери - не купирующееся кровотечение. Следует отметить, что кровотечение из разрывов мягких тканей родовых путей иногда представляет большую проблему, чем кровотечение из матки [25].

Дискуссионным остается вопрос об уровне тромбоцитов, при котором возможна перидуральная анестезия, и при котором кровотечения будут минимальными как при физиологических родах, так и при кесаревом сечении. Американское общество гематологов АSH, считает, что количество тромбоцитов 50,000/ц1 достаточно для родоразрешения и через естественные родовые пути и путем кесарева сечения. Согласно принципам BCSH, для проведения перидуральной анестезии и операции кесарево сечение, должно быть достигнуто количество тромбоцитов равное 80,000/p1. Данные критерии основаны на ретроспективном обзоре, в котором перидуральная анестезия была успешно проведена без неврологических осложнений у 30 пациенток с ИТП и количеством тромбоцитов между 69,000-98,000/ц1 [27].

Таким образом, хотя нет никаких достоверных рандомизированных данных, большинство экспертов считает количество тромбоцитов в диапазоне 70,000/p1 достаточным для перидуральной анестезии и родов как через естественные родовые пути, так и операции кесарево сечение. Несмотря на то, что большинством исследователей признается опасность кровотечений при родоразрешении пациенток с ИТП, работ посвященных этой проблеме очень мало, а в имеющихся нет единой точки зрения о методах профилактики, способах ее проведения и критического уровня тромбоцитов при котором она необходима.

Список литературы

1. *Арифджанов Ш.Х. и др.* Соматоневрологические осложнения тромбоцитопенической пурпуры //Вестник экстренной медицины. 2013. №. 2.
2. *Гариб Ф.Ю. и др.* Иммунозависимые болезни. Ташкент. 1996.
3. *Закиров И.И., Сафина А.И.* Тромбоцитопении новорожденных //Вестник современной клинической медицины. – 2013. – Т. 6. – №. 6.
4. *Давлатов С.С. и др.* Экстракорпоральные методы гемокоррекции в хирургической практике (текст): Монография / С.С. Давлатов, Ш.С. Касымов, З.Б. Курбаниязов – Ташкент: ИПТД «Узбекистан», 2018. – 160 с.
5. *Дустова Н.К.* Особенности течения беременности и её исход в зависимости от степени тяжести преэклампсии //проблемы биологии и медицины. – 2012. – Т. 1. – С. 129.
6. *Курцер М. А. и др.* Опыт ведения беременности и родов у пациенток с заболеваниями крови //Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2006. – Т. 5. – №. 1. – С. 88-91.
7. *Насирова З.А., Ахмедова А.Т.* Недостатки и преимущества применения внутриматочной контрацепции во время кесарева сечения //Вестник врача. – 2017. – С. 26.
8. *Негматуллаева М.Н., Дустова Н. К.* Мочевая кислота–маркер развития преэклампсии //Проблемы биологии и медицины. – 2012. – Т. 1. – С. 26.

9. Машарипова И.Ю., Рахманова У.У. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (итп) у допризывников южного приаралья, изучение особенностей гемостаза и иммунологических механизмов //Молодые ученые–медицине. – 2017. – С. 171.
10. Маткаримова Д.С., Рахманова У. У., Халматова Н. М. Изучение особенностей основных патогенетических механизмов идиопатической тромбоцитопенической пурпуры у допризывников //Вісник проблем біології і медицини. – 2012. – Т. 2. – №. 2.
11. Мардонова З., Косимова Н. И. Анализ проведения медикаментозного аборта //Проблемы биологии и медицины. – 2012. – Т. 1. – С. 68.
12. Петрухин В.А. и др. Тромбоцитопении у беременных //Российский вестник акушера-гинеколога. – 2011. – Т. 11. – №. 2. – С. 20-26.
13. Саркисова Л. В. Морфологические особенности плацент при преждевременных родах //проблемы биологии и медицины. – 2012. – Т. 1. – С. 166.
14. Хамдамов И.Б., Хамидова Н.Р. Контрацепция у женщин пременопаузального возраста //Проблемы биологии и медицины. – 2012. – Т. 1. – С. 138.
15. Туаева А.О. Лечение идиопатической тромбоцитопенической пурпуры у взрослых //Annu. Rev. Med. – 2005. – Т. 56. – С. 425-42.
16. Тютюнник В.Л. и др. Опыт ведения беременных с рефрактерной тромбоцитопенией //Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. – 2017. – №. 2 (16).
17. Ходжаева З.К., Рузметова Ш.Д. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура у беременных женщин. современные стандарты ведения беременности и родов //Современные медицинские исследования. – 2018. – С. 14-18.
18. Цхай В.Б., Гребенникова Э.К. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура у беременных. Акушерские и перинатальные риски //Акушерство, гинекология и репродукция. – 2015. – Т. 9. – №. 2.
19. Шалина Р.И. и др. Беременность и роды у пациенток с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой //Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2012. – Т. 11. – №. 2. – С. 44-50.
20. Aminov Z., Naase R., & Carpenter D. O. (2016). Diabetes in Native Americans: Elevated risk as a result of exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs). *Reviews on environmental health*, 31(1), 115-119.
21. Carlross H.W., McMillan R., Crosby W.H. Management of pregnancy in women with immune thrombocytopenic purpura //Jama. – 1980. – Т. 244. – №. 24. – С. 2756-2758.
22. Fujimura K. et al. Nationwide study of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnant women and the clinical influence on neonates //International journal of hematology. – 2002. – Т. 75. – №. 4. – С. 426-433.
23. Kasimov S. et al. Haemosorption in complex management of hepatargia //The International Journal of Artificial Organs. – 2013. – Т. 36. – №. 8.
24. Kelton J.G. Management of the pregnant patient with idiopathic thrombocytopenic purpura //Annals of internal medicine. – 1983. – Т. 99. – №. 6. – С. 796-800.
25. Shamsiyev A.M., Khusinova S. A. The Influence of Environmental Factors on Human Health in Uzbekistan //The Socio-Economic Causes and Consequences of Desertification in Central Asia. – Springer, Dordrecht, 2008. – С. 249-252.
26. Yamada H., Fujimoto S. Perinatal management of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy: risk factors for passive immune thrombocytopenia //Annals of hematology. – 1994. – Т. 68. – №. 1. – С. 39-42.
27. Won Y.W. et al. Clinical aspects of pregnancy and delivery in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) //The Korean journal of internal medicine. – 2005. – Т. 20. – №. 2. – С. 129.