

## АУТОИМУННАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Цигулева О. А., Мамонова И. П.<sup>1</sup>

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет  
Минздрава России»; <sup>1</sup>КГБУЗ «Краевая клиническая больница скорой  
медицинской помощи», Барнаул, Россия

Симультантное выполнение лапароскопической спленэктомии при плановом кесаревом сечении у беременных с тяжелым рефрактерным течением иммунной тромбоцитопении является безопасным методом, в связи с малой инвазивностью, ожидаемо меньшей кровопотерей и достаточно быстрым послеоперационным восстановлением.

*Ключевые слова:* тромбоцитопения, беременность, спленэктомия, антитромбоцитарные антитела, цитокины

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) представляет собой заболевание аутоиммунной природы, вызываемое антитромбоцитарными антителами и/или циркулирующими иммунными комплексами (ЦИК). Аутоантитела и/или ЦИК воздействуют на мембранные гликопротеиновые структуры тромбоцитов и приводят к разрушению тромбоцитов и других клеток ретикуло-эндотелиальной системы. Антитромбоцитарные антитела относятся к классу IgG, которые распознают один из гликопротеинов на поверхности тромбоцитов, включая рецепторы GPIIb/IIIa, GPIb/IX, GPIa/IIa. Доказано, что при данном заболевании антитромбоцитарные антитела резко укорачивают срок жизни тромбоцита, и без того короткий и составляющий 7-10 дней. Усиленная пролиферация мегакариоцитов в костном мозге не спасает положение, число тромбоцитов прогрессивно снижается. Наиболее опасным видом геморрагий при тромбоцитопении являются церебральные, которые угрожают жизни пациентов, особенно если уровень тромбоцитов падает ниже  $30 \times 10^9/\text{л}$ . Антитела обнаруживаются в виде тромбоцит-ассоциированных иммуноглобулинов. В присутствии гепарина комплексы антиген-антитело прикрепляются к тромбоцитам через Fc-рецепторы. В результате тромбоциты подвергаются фагоцитозу. Причины, приводящие к продукции аутоантител, до сих пор не известны [1]. Обнаруживаются такие антитела не только в крови, но и в селезенке, и в костном мозге. Параллельно идет нарушение продукции цитокинов

с активацией Th0/Th1, возрастанием уровня ИЛ-2, ИНФ- $\gamma$  и снижением ИЛ-10, вплоть до полного исчезновения. Деструкции тромбоцитов может содействовать индуцированный Т-лимфоцитами лизис, кроме того, альтернативными механизмом является Т-клеточная цитотоксичность [2].

Иммунная тромбоцитопения может быть совершенно самостоятельным заболеванием, а может быть проявлением системной красной волчанки, системной склеродермии и других системных патологий. Нас интересовали случаи классической иммунной тромбоцитопении.

Целью нашей работы являлось лечение геморрагического синдрома у 30 пациенток в возрасте от 19 до 42 лет с аутоиммунной тромбоцитопенией. Пациентки были условно разделены на две равные группы. Первую группу составили 15 пациенток вне беременности. Вторую группу – 15 беременных пациенток. Обычно пациентки предъявляли жалобы на петехиальную сыпь или пурпуру, что сопровождалось снижением тромбоцитов ниже  $30 \times 10^9/\text{л}$ . При тщательном сборе анамнеза обращалось внимание на прием препаратов, которые могли спровоцировать кровоточивость. У всех 30 больных не было диагностировано аденопатии или спеломегалии, что могло бы наводить на мысль о системном поражении. В обследование включался подсчет количества тромбоцитов и определение их размеров, пункция костного мозга. В миелограмме при световой микроскопии выявлялось нормальное или повышенное количество мегакариоцитов, без признаков

дисплазии. Для определения антитромбоцитарных антител исследовались в присутствии гепарина комплексы антиген-антитело. Они были зафиксированы на тромбоцитах, фиксация проходила через Fc-рецепторы. Такие тромбоциты обычно лизировались или подвсвергались фагоцитозу [3].

Лечение иммунной тромбоцитопении в первой группе (пациентки вне беременности) включало следующие этапы: при снижении количества тромбоцитов менее  $30 \times 10^9/\text{л}$  или возникновении геморрагического синдрома назначалась терапия преднизолоном в дозе 1 мг/кг массы тела перорально. У 6 пациенток первой группы применен иной вариант терапии, с использованием дексаметазона в дозе 40 мг/сут в/в в течение 4 дней. Такое лечение позволило достичь положительного результата без риска развития побочных эффектов. При рефрактерной к лечению иммунной тромбоцитопении, когда не удавалось в течение 3 месяцев поднять тромбоциты свыше  $30 \times 10^9/\text{л}$ , помимо глюкокортикостероидов, использовалось внутривенное введение больших доз человеческого иммуноглобулина (сандимун, пентаглобин). Кроме того, в 3 случаях был использован препарат ритуксимаб, который показал хорошие результаты. Цитостатическая и иммуносупрессивная терапия нами не применялась, ввиду отсутствия показаний и оставалась резервным методом.

Все причины тромбоцитопении беременных можно разделить на следующие: в 79 % случаев – доброкачественная гестационная тромбоцитопения; 16 % – тромбоцитопения, обусловленная преэклампсией; в 3 % случаев – тромбоцитопения, ассоциированная с HELLP-синдромом, 1 % составляет ВИЧ-инфекция и 1 % – истинная длительно текущая тромбоцитопеническая пурпура [4].

Во второй группе (беременные пациентки) стартовая терапия при наличии низкого числа тромбоцитов и геморрагических проявлений у пациенток составила 40 мг дексаметазона в сутки, внутривенно, капельно. В случаях, когда применение дексаметазона не давало должного эффекта использовались иммуноглобулины для внутривенного введения в дозе от 400 до 600 мг/кг массы тела в сутки. Курс лечения составлял 3 дня. У 2 беременных он был продлен до 6 дней в связи с тяжестью заболевания. Если и такая терапия не поднимала уровень тромбоцитов выше  $30 \times 10^9/\text{л}$ , возникала необ-

ходимость готовить пациентку к проведению кесарева сечения. В III триместре беременности 2 пациенток второй группы в качестве антикоагулянта успешно использован препарат агротробан. Стандартная профилактика кровоточивости у пациенток второй группы с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой включала в себя введение свежезамороженной плазмы в количестве 15-20 мл/кг массы тела, в период родов. И только в случае крайней необходимости использовались гемотрансфузии. Только в 2 случаях из 15 нам пришлось прибегнуть к спленэктомии у пациенток второй группы, которым выполнено кесарево сечение в связи с угрозой массивной кровопотери. Тенденция к уменьшению спленэктомий при тромбоцитопении отмечается последние 50 лет. Это объясняется появлением препаратов человеческого иммуноглобулина, антагонистов рецепторов тромбоцитов и использованием классических иммуносупрессантов. Необходимо учитывать, что данные препараты, за исключением человеческих иммуноглобулинов, не подходят для лечения беременных. Операции кесарево сечение выполнялись параллельно со спленэктомией. Это позволило использовать лапароскопический метод. Обе прооперированные пациентки получали внутривенно человеческий иммуноглобулин после операции. На вторые сутки после хирургического вмешательства число тромбоцитов у первой пациентки увеличилось с 28 тыс. до 111 тыс., у другой – с 19 тыс. до 80 тыс. Лечение продолжалось введением тромбоцитарной взвеси по 8 доз в сутки в течение трех дней. Затем была назначена терапия ромипластином, на фоне которой удавалось поддерживать относительно нормальный уровень тромбоцитов.

Спленэктомия до сих пор является резервным методом лечения идиопатической тромбоцитопенической пурпуры у беременных. Факторами риска для тяжелой неонатальной тромбоцитопении является рождение предыдущих детей с низким уровнем тромбоцитов и отсутствие реакции на проводимую терапию у беременной женщины. Медикаментозное лечение стараются сделать более интенсивным в конце II и в III триместров беременности, но при этом препараты не должны иметь побочных эффектов для матери и плода. Очень ограничено применение у беременных анти/D иммуноглобулинов. Использование данного

препарата всегда должно быть строго обосновано и подтверждено решением консилиума.

Таким образом, главное правило при ведении больных с иммунной тромбоцитопенией – не допускать побочных эффектов лечения и использовать индивидуальный подход. Для не беременных пациенток наши рекомендации по терапии первой линии: преднизолон, антитела против D20, даназол. Терапия второй линии: азатиоприн, циклофосфамид в умеренных дозах, мукофенолат мофетил, циклоспорин. Терапия третьей линии: циклофосфан – высокие дозы, комбинированная химиотерапия, трансплантация стволовых клеток. Симультантное выполнение лапароскопической спленэктомии при плановом кесаревом сечении у беременных с тяжелым рефрактерным течением иммунной тромбоцитопении является безопасным методом, в связи с малой инвазивностью,

ожидаемо меньшей кровопотерей и достаточно быстрым послеоперационным восстановлением.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Виноградова Ю. Е., Замулаева И. А., Павлов В. В. Применение тимодепрессина для лечения аутоиммунных цитопений // Тер. Архив.– 2002, № 8.– С. 64-67.
2. Васильева С. А., Виноградов В. Л., Мазуров А. В. Тромбоцитопении // Акушерство, гинекология и репродукция.– 2014, № 2.– С. 112-125.
3. Соколова М. Ю. Беременность и роды у женщин с ИТП: автореф. дис... докт. мед. наук. М. 2004.– 50 с.
4. Шевченко Ю. Н., Савченко А. А., Грицан Г. В. Особенности метаболического статуса тромбоцитов у беременных с гестозом различной степени тяжести // Сибирское медицинское обозрение.– 2009, № 4.– С. 38-40.

### AUTOIMMUNE THROMBOCYTOPENY IN PREGNANT

Tsiguleva O. A., Mamonova I. P.<sup>1</sup>

*Altai State Medical University; <sup>1</sup>Regional Clinical Hospital of Emergency Medical Care, Barnaul, Russia*

Simultaneous performance of laparoscopic splenectomy with elective caesarean section in pregnant women with severe refractory course of immune thrombocytopenia is a safe method, due to the low invasiveness, the expected lower blood loss and a fairly rapid postoperative recovery than is possible with an open access approach.

*Key words:* thrombocytopenia, pregnancy, splenectomy, antiplatelet antibodies, cytokines

### ВЛИЯНИЕ МИЛИАЦИНА НА МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ СЕПСИСЕ

**Чайникова И. Н., Полякова В. С., Красиков С. И., Панфилова Т. В., Шарапова Н. В., Железнова А. Д., Сарычева Ю. А., Фролов Б. А.**

*ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет», Оренбург, Россия*

Острая генерализованная инфекция, вызванная *P. aeruginosa* у мышей (СВА х С<sub>57</sub>Bl<sub>6</sub>)F<sub>1</sub>, характеризуется большей выраженностью морфологических и функциональных нарушений, чем аналогичный процесс, вызванный *K. pneumoniae*. Применение милиацина оказывает протективный эффект при данном септическом процессе, уменьшая выраженность структурных нарушений и модулируя функциональную активность перитонеальных макрофагов.

*Ключевые слова:* сепсис, морфология, перитонеальные макрофаги, тритерпеноид