

Беломестнов С.Р., Быков А.С.

Варианты тромбоцитопенического синдрома в акушерской практике

ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, г. Екатеринбург

Belomestnov S.R., Bykov A.S.

Variants of thrombocytopenic syndrome in obstetric practice

Резюме

Тромбоцитопения во время беременности является проблемой, далекой от решения. Тромбоцитопенический синдром может быть проявлением не только самостоятельного заболевания, но и признаком гестационных осложнений, определяющих неблагоприятные перинатальные исходы. Тромбоцитопения – второе после анемии гематологическое расстройство при беременности. Тяжесть и срок манифестации тромбоцитопении зависит от большого числа этиологических причин, в том числе осложнений беременности, что требует быстрой дифференциальной диагностики, с последующим определением оптимальной тактики, выбора акушерских и анестезиологических пособий. В ряде случаев причины развития материнской тромбоцитопении могут являться факторами риска гематологических расстройств у новорожденного. При надежном контроле за системой гемостаза возможно выполнение большинства рутинных акушерских и анестезиологических пособий.

Ключевые слова: тромбоцитопения, беременность

Summary

The thrombocytopenia problem at pregnancy is far from the decision. A thrombocytopenia may be not only a symptom of a self-contained disease, but a sign of gestational complications that define unsuccessful perinatal results. Thrombocytopenia is the second hematological disorder during pregnancy after anemia. The severity and time of manifestation of the thrombocytopenia depend on a large number of the etiological reasons, including pregnancy complications. It demands fast differential diagnostics, definition of optimum tactics, the choice of obstetric and anesthesiology actions. In some cases the reasons of development of a maternal thrombocytopenia may be the risk factor of hematological frustration at the newborn. Carrying out the majority of obstetric and anesthesiology operations is possible at laboratory control behind coagulation.

Keywords: thrombocytopenia, pregnancy

Введение

В последние десятилетия тромбоцитопения во время беременности служит объектом пристального внимания специалистов перинатальной медицины по ряду существенных причин. Во-первых, тромбоцитопенический синдром может быть проявлением не только самостоятельного заболевания, но и важнейшим признаком гестационных осложнений, определяющих самые неблагоприятные материнские и неонатальные исходы. Во-вторых, это не редкое состояние в современной акушерской практике, тромбоцитопения – второе после анемии гематологическое расстройство при беременности. В-третьих, тяжесть и срок манифестации тромбоцитопении зависит от большого числа этиологических причин, в том числе осложнений беременности, что требует быстрой дифференциальной диагностики, с последующим определением оптимальной тактики, выбора акушерских и анестезиологических пособий. Кроме того, в ряде слу-

чаев причины развития материнской тромбоцитопении могут являться факторами риска и пусковыми механизмами гематологических расстройств у новорожденного вплоть до развития тяжелой неонатальной патологии [1].

Но, с другой стороны, при своевременной диагностике, качественном дифференциальном диагнозе и лечении тромбоцитопения в большинстве случаев хорошо поддается управлению без существенных потерь здоровья пациента и серьезных ресурсных затрат системы здравоохранения. И как показывает опыт, при надежном контроле, прежде всего за системой гемостаза, сниженная концентрация тромбоцитов крови не препятствует выполнению большинства рутинных акушерских и анестезиологических пособий.

С повсеместной заменой световой микроскопии при выполнении гематологического исследования на автоматизированные анализаторы диагностика тромбоцитопении значительно улучшилась, что заметно увеличило

число зарегистрированных случаев и позволило определить референсные значения концентрации тромбоцитов крови [2].

На сегодняшний день снижение концентрации тромбоцитов ниже $150 \times 109/\text{л}$, рассматривается как тромбоцитопения, при этом промежуток от 100 до $149 \times 109/\text{л}$ – классифицируется как незначительная тромбоцитопения, а некоторыми исследователями – как вариант нормального состояния клеточного звена гемостаза. Однако клиническое значение тромбоцитопении определяется не уровнем падения концентрации тромбоцитов, а сниженной или сохраненной их функцией [3]. Падение уровня тромбоцитов в пределах 99 до $50 \times 109/\text{л}$ обозначают умеренной тромбоцитопенией, а ниже 50 – тяжелой. У беременных тромбоцитопения встречается в четыре раза чаще, нежели у небеременных женщин [4].

Тромбоцитопения распространена широко и может осложнять до 12% беременностей [5]. Отмечено, что при физиологически протекающей беременности диапазон концентрации тромбоцитов весьма широк, так что при одном гестационном строке, трехкратное различие показателей у разных женщин не является редкостью. Однако к моменту родов коридор распределения показателя сужается, приближаясь к нижней границе нормы у каждой десятой женщин с физиологической беременностью.

Так, результаты двух проспективных исследований, включивших около 11 000 беременных женщин, установили 95%-ный доверительный интервал нижнего предела концентрации тромбоцитов от $116 \times 109/\text{л}$ до $123 \times 109/\text{л}$ [6]. В ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» МЗ РФ с целью определения собственных референтных значений гематологических показателей было обследовано 635 женщин в возрасте 21-39 лет с одноплодной неосложненной беременностью. При динамическом наблюдении за изменением концентрации тромбоцитов было выявлено снижение среднего значения показателя (Хср) в выбранной группе с 170 до $126 \times 109/\text{л}$, а медианы (P50) – с 381 до $344 \times 109/\text{л}$ [7].

Сегодня качественное антенатальное наблюдение, особенно при развитии гестационных осложнений, не возможно без учета лабораторных показателей свертывающей системы. Однако учение о роли тромбоцитов при беременности, в сравнении с давно оформившимся академическим и практическим акушерством, стало развиваться относительно недавно.

Открытие тромбоцита и эволюция знаний о нем были связаны с непрерывным процессом совершенствования технологии световой микроскопии и развитием представлений естествоиспытателей в области медицины и клеточной биологии. Однозначный приоритет конкретного исследователя в деле открытия тромбоцита установить, по-видимому, уже не получится. Скорее всего, следует говорить о серии открытий различных ученых, дополняющих друг друга и двигающихся по одному исследовательскому направлению [8].

Одним из первых в своей печатной работе отметил наличие небольших белых клеток в препаратах крови не-

мецкий профессор Герман Нессе (von Herman Nasse) в 1836 году [9,10]. Однако исследователь посчитал их или обломками клеток или клеточными ядрами, свободно находящихся в крови. Примерно в то же время, Уильям Аддисон (William Addison), английский врач так же выделил два вида белых клеток крови – "грубые или гранулированные бесцветные капсулы" и "свободные или независимые молекулы", очевидно гранулоциты и тромбоциты [11, 12].

Французский исследователь, активный подвижник микроскопии, врач Альфред Франсуа Донне (Alfred François Donné) в 1842 году объявил о своем открытии в крови тромбоцитов, включил их описание в составленный им «Атлас микроскопии», но четко сформулировать их происхождение и значение не смог [13, 14, 15, 16].

Впервые тромбоциты как важную составляющую клеточной массы крови описал немецкий естествоиспытатель Макс Шульце (Max Johann Sigismund Schultze) в 1865 году в ходе проведения серии собственных оригинальных исследований, посвященных белым кровяным клеткам [17, 18]. Канадец сэр Уильям Ослер (William Osler), доктор медицины, в 1874 году максимально приблизился к пониманию, того, что тромбоциты являются самостоятельным клеточным ростком и имеют колоссальное значение в процессе образования тромба [19, 20].

В 1882 году тщательно подготовленные эксперименты позволили итальянскому ученому Джулио Бидзодзери (Giulio Bizzozzero) описать функциональные свойства тромбоцитов и их участие в процессе свертывания крови [15, 18, 21, 22, 23, 24, 25]. Он дал им название кровяные пластинки (blood platelets), что прочно закрепилось в англоязычной литературе. В европейской неанглоязычной и отечественной биологической терминологии нашло широкое использование определение «тромбоцит», введенное в 1892 году голландским профессором Маринусом Декхуизеном (Marinus Cornelis Dekhuijzen) [26].

В 1910 году американец Джеймс Райт (James Homer Wright) доказал, что тромбоциты образуются из мегакариоцитов и имеют независимое от других клеток крови происхождение. Таким образом, только в начале XX века, чуть более ста лет назад, стало понятно, что тромбоцит является отдельным специализированным форменным элементом крови, участвующим в остановке кровотечения [27].

Прицельное изучение тромбоцитов, нарушения их функций при беременности началось в 30-50-х годах прошлого века, что очевидно связано с дальнейшим совершенствованием методов лабораторной диагностики, успехами общей гематологии и трансфузиологии. Безусловно этому способствовало создание во многих странах централизованных систем антенатального наблюдения, направленных на преодоление материнской и перинатальной смертности, социальная ориентация значительного числа государств, переживших мировые войны XX века.

Немногочисленные работы начала предыдущего столетия, посвященные этой тематике, существенно отличались по методике исполнения, анализируемой среде

(капиллярная или венозная кровь), и носили чисто описательный характер. По этой причине, скорее всего, осталось без должного внимания статья Джека Притчарда (Pritchard J.A.) в «The New England journal of medicine», который в 1954 году описал развитие гемолитической анемии, повышение активности печеночных трансаминаз и тромбоцитопению при осложненной беременности, что можно считать первым сообщением о HELLP-синдроме.

Одной из первых публикаций, посвященных роли тромбоцитов с позиций системного гемостаза во время беременности, является работа Альфреда Кеннана (Kennan A.L.) и Уоррена Белла (Bell W.N.) из Пенсильванского университета, опубликованная в 1957 году [28].

В дальнейшем, при обследовании женщин с физиологической беременностью, англичане Sejeny S.A., Eastham R.D., Baker S.R., сопоставляя результаты известных на то время 11 исследований (с 1907 года) с данными собственной работы, выявили эффект снижения концентрации тромбоцитов в третьем триместре и рекомендовали тестировать беременных на содержание тромбоцитов крови [29].

Оживление интереса к тромбоцитопении, изменению функции тромбоцитов во время беременности, принесло описание Луи Вайнштейна (Weinstein L.) в 1982 году HELLP-синдрома [30].

Причины развития тромбоцитопении при беременности чрезвычайно разнообразны и зачастую дифференциальная диагностика требует междисциплинарного подхода. В связи с этим большинство состояний, сопровождающихся тромбоцитопенией, согласно принципам трехуровневой системы оказания помощи по профилю «акушерство и гинекология», являются показанием для госпитализации в учреждения третьей группы, а помощь оказывается в рамках специализированной, в том числе высокотехнологической помощи [31, 32].

Классификация тромбоцитопении при беременности существенно не меняется в течении длительного времени и принимается большинством профессиональных сообществ [33, 34, 35].

Выделяют тромбоцитопению непосредственно связанную с беременностью, то есть являющуюся проявлением адаптационных процессов или симптомом гестационных осложнений:

- гестационная (доброкачественная) тромбоцитопения (70-80 % всех случаев)
- тромбоцитопения, как проявление преэклампсии (15-20 % всех случаев)
- тромбоцитопения, составляющая HELLP-синдрома
- тромбоцитопения, развивающаяся при остром жировом гепатозе
- тромбоцитопения после не пропорционального по компонентному составу восполнения массивной кровопотери (тромбоцитопения разведения).

Вторая группа тромбоцитопений – это снижение числа тромбоцитов при системной патологии, сопутствующей беременности:

- иммунная тромбоцитопеническая пурпура

- тромботическая микроангиопатия
- тромбоцитопеническая пурпура
- гемолитический уремический синдром
- антифосфолипидный синдром
- заболевания костного мозга, заболевания системы крови, селезенки

- тромбоцитопения при инфекционных заболеваниях
- лекарственная тромбоцитопения

В клинической практике акушера-гинеколога наиболее частыми являются проявления гестационной тромбоцитопении, снижение тромбоцитов, обусловленное преэклампсией и HELLP-синдромом, а так же иммунная тромбоцитопеническая пурпура (ИТП). Эти состояния в равной степени определяют, как случаи умеренной, так и случаи тяжелой тромбоцитопении у беременных [4].

Не стоит забывать, что снижение уровня тромбоцитов может носить казуистический характер, как например, ЭДТА-зависимая тромбоцитопения [36]. При том, что по сути это состояние является лабораторным артефактом, распознать его и предпринять меры к дифференциальной диагностике других видов тромбоцитопений должен каждый акушер-гинеколог.

Эффективность оценки тромбоцитопении заключается не только в наличии доступной лаборатории, оснащенной гематологическим анализатором. Ключевым для обеспечения качества является преаналитический этап, именно с ним связано до 70 % лабораторных ошибок. Отклонения от стандартов взятия пробы, нарушение транспортировки и хранения образца, наличие «загрязняющих веществ» могут привести к неверным или неточным результатам анализов и, следовательно, к выбору ошибочной тактики. К сожалению в рутинной практике преаналитический этап гематологических исследований подвергается контролю редко, несмотря на существующую его стандартизацию. Технологии преаналитического этапа, имеющие максимальное значение для качественного выполнения исследования – взятие крови и транспортировка пробы.

Принципы забора проб крови для определения концентрации тромбоцитов состоят в следующем [37, 38, 39]:

1. Подготовка пациентки. В идеальных условиях кровь следует брать натощак, при минимальной физической активности перед взятием (в течение 20-30 минут), в положении пациента лежа или сидя.

2. Выбор анализируемой среды. Венозная кровь считается лучшим материалом для клинического исследования. Лучшим местом взятия крови на анализы является локтевая вена. При стандартизации процессов взятия, хранения, транспортировки венозной крови удаётся добиться минимальной травматизации и избежать выраженной активации тромбоцитов.

3. Рука пациентки должна покоиться на твёрдой поверхности, быть вытянута и наклонена немного вниз так, чтобы плечо и предплечье образовывали прямую линию, при этом не должно быть никакого физического напряжения при удержании руки в нужном положении. Необходимо следить, чтобы в момент взятия крови кулак

был разжат. Лучше использовать пневматическую манжетку, накладывая ее не более чем на 1-2 минуты. Минимальный стаз, при котором клетки крови не повреждаются, обеспечивается созданием давления в манжете менее уровня систолического, но более диастолического.

4. Выбор размера иглы для взятия проб крови определяется состоянием вен у каждого конкретного пациента. Наиболее широко используются иглы 21G. При необходимости взять у пациента нескольких проб крови для анализа предпочтение следует отдавать иглам с большим диаметром (20G), а в трудных случаях (склерозированные вены, тонкие вены, ожирение), иглам с меньшим диаметром (22G).

5. Кровь для гематологических исследований рационально брать в закрытые вакуумные системы. Предпочтительный антикоагулянт при использовании автоматического гематологического анализатора – К-ЭДТА (этилендиаминтетрауксусная кислота).

6. Для обеспечения качественного результата исследований нужно четко контролировать время и условия хранения проб до выполнения анализа. Автоматизированное исследование необходимо проводить в промежутке 0-5 минут (вариант прикроватного теста) или через 1 час и позже после взятия крови. В течение первого часа происходит временная агрегация тромбоцитов, что может привести к ложному снижению их концентрации. Но при исследовании, проведенном позже, чем через 6-8 часов после взятия образца, уменьшается достоверность результатов.

Дифференциальный диагноз тромбоцитопении при беременности, составление прогноза заболевания и определение акушерской тактики должно основываться не только на данных гематологического анализа и степени падения концентрации тромбоцитов. Краеугольным камнем в диагностике причин тромбоцитопении является тщательный сбор анамнеза, который порой может быть более информативным, чем лабораторные данные. Необходимо выяснить наличие геморрагического синдрома у родственников, особенно у женщин. Прицельно выясняется наличие признаков капиллярного геморрагического синдрома у самой пациентки – эпизоды несвязанных с органической патологией маточных, десневых и носовых кровотечений, наличие длительной кровоточивости после незначительных нарушений целостности кожи и слизистых, легко возникаемых поверхностных синяков. Косвенным показателем повышенной менструальной кровопотери служит хроническая анемия, развивающаяся и усугубляющаяся с момента менархе [40]. Необходимо выяснить особенности диетических пристрастий пациентки, наличие факторов риска приобретенной (устраняемой) тромбоцитопении – использование наркотических средств, лекарств [41].

Наиболее частым вариантом тромбоцитопении является доброкачественная по течению гестационная тромбоцитопения. Она выявляется в 75 % всех случаев тромбоцитопении в акушерской практике [33]. Причины снижения концентрации тромбоцитов при физиологической беременности до конца не ясны. Возможно это

проявление физиологической гемодилюции, адаптации организма к беременности, вариант компенсации повышенного плазменного коагуляционного потенциала и усиленного потребления тромбоцитов в плацентарном сосудистом русле. Подобные изменения выявляются у 5% женщин с физиологической беременностью и подтверждаются большим числом исследований. Проведенный анализ 3039 исследований и 46 отчетов, подтвердил концепцию доброкачественного снижения количества тромбоцитов по мере прогрессирования беременности с максимальным падением в третьем триместре, с последующим постепенным восстановлением в течение 4-8 недель после родов [43].

Дифференциальными признаками гестационной тромбоцитопении является время ее манифестации – конец второго триместра, а чаще третьего триместра. В подавляющем случае падение концентрации тромбоцитов не ниже $100 \times 10^9/\text{л}$, без проявлений геморрагического синдрома, сохраненного по лабораторным данным коагуляционного потенциала [34, 35, 43, 44, 45, 46].

Гестационная тромбоцитопения, как правило, не требует существенного изменения акушерской тактики на антенатальном этапе и в период родоразрешения, риск кровотечения в родах – минимальный. Не отмечено корреляции между степенью материнской тромбоцитопении и числом тромбоцитов у новорожденного. Уровень концентрации тромбоцитов восстанавливается после родоразрешения в течение нескольких недель. Специфического лечения и заместительной терапии гестационная тромбоцитопения не требует, но необходим периодический контроль концентрации тромбоцитов [47, 48, 49, 50].

Необходимо отметить, что гестационная тромбоцитопения является диагнозом исключения, требующего серьезного дифференциального диагноза. В первую очередь дифференциация требуется при получении неожиданно низкого уровня тромбоцитов у пациентки без признаков соматического заболевания и специфического осложнения беременности, например, после неполноценного компонентного замещения массивной кровопотери.

Относительно доброкачественным вариантом снижения концентрации тромбоцитов является тромбоцитопения разведения. Ожидаемое снижение концентрации тромбоцитов на 25 % после массивного акушерского кровотечения (более 1000 мл) происходит даже при адекватном возмещении. При отсутствии геморрагического синдрома, стабильном состоянии родильницы, адекватном возрастании числа тромбоцитов в периферической крови, полноценном возмещении эритроцитами от специфической терапии тромбоцитопении разведения необходимо отказаться. Пациентке обеспечивается лабораторный контроль за уровнем тромбоцитов и их функцией [51].

Неожиданно низкий уровень тромбоцитов может являться технологической издержкой современных лабораторных методик. При использовании автоматических анализаторов на преаналитическом этапе кровь забирают в вакуумные пробирки с антикоагулянтами. Что позволяет затормозить свертывание крови и обеспечивает отсутствие существенных изменений исследуемых ком-

понентов перед аналитическим процессом. Свертывание крови предотвращается путем связывания ионов кальция (калиевая соль ЭДТА, цитрат натрия). Предпочтение отдается К2-ЭДТА, так как он обеспечивает большую стабильность размера клеток крови и не разбавляет образец. У небольшого числа пациентов (менее 1 %) может наблюдаться спонтанная агрегация тромбоцитов или, реже, так называемая ЭДТА-зависимая псевдотромбоцитопения (иммунного характера), причём эти явления прогрессируют по мере увеличения времени, прошедшего после взятия крови.

По этой причине получение неожиданно низкой концентрации тромбоцитов в результате исследования, выполненного на автоматическом анализаторе с использованием ЭДТА должно настроить врача на быстрое повторение анализа с другим антикоагулянтом (цитрат) с подсчетом клеток методом световой микроскопии. Взаимодействие между лабораторной и клиническими службами должно быть направлено на скорейшее исключение или подтверждение тромбоцитопении у беременной [52, 53].

Иммунная тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) является серьезной соматической патологией, которую необходимо исключать при установлении диагноза доброкачественной гестационной тромбоцитопении. ИТП – вторая по значимости причина низкого уровня тромбоцитов при беременности и основная причина глубокой тромбоцитопении в первом триместре. На ее долю приходится до 1-4% всех тромбоцитопений у беременных. Гестационный срок манифестации или выявления низкой концентрации тромбоцитов является одним из основных дифференциальных признаков. К тому же пациентка может знать о наличии этого заболевания, проявляющегося петехиальной кровоточивостью, повышенным объемом менструальной кровопотери другими геморрагическими симптомами [5, 46].

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура – это заболевание с изолированной иммунной тромбоцитопенией ниже $100 \times 10^9/\text{л}$, с наличием или без геморрагического синдрома. Эту патологию связывают с образованием специфических аутоантител, направленных против гликопротеиновых комплексов стенки тромбоцитов, с последующей сестрацией циркулирующих тромбоцитов в селезенке. ИТП является заболеванием исключения, требующее разделения со вторичными тромбоцитопениями при аутоиммунных состояниях (СКВ, АФС), с лимфопролиферативными заболеваниями, с патологией костного мозга. Женщины страдают ИТП в 6 раз чаще мужчин. Пусковыми факторами могут служить инфекции (вирусные) – у 59%, беременность – у 19%, стресс – у 15% [54]. Дебют идиопатической тромбоцитопенической пурпурой происходит у 1 из 1000-10000 беременных. Поэтому при выявлении акушером-гинекологом пациентки с низкой концентрацией тромбоцитов (менее $100 \times 10^9/\text{л}$) на антенатальном этапе, особенно в первом триместре, необходимо обеспечить ей проведение обследования у врача гематолога и совместное ведение со специалистом по профилю патологии.

ИТП сама по себе не является показанием для прерывания беременности. Безусловно, предконцепционная подготовка, цель которой – клиничко-лабораторная компенсация, является лучшим способом избежать неблагоприятного течения заболевания и гестационных осложнений.

Специфическая терапия ИТП во время беременности направлена на повышение количества тромбоцитов до минимально эффективного уровня (но выше $20-30 \times 10^9/\text{л}$), обеспечивающего безопасность вынашивания и купирования геморрагического синдрома. Задача гематолога в третьем триместре состоит в обеспечении максимально безопасного уровня тромбоцитов, позволяющего провести основные акушерские и анестезиологические пособия.

Препаратами выбора являются глюкокортикостероиды, внутривенный иммуноглобулин и их сочетания. Режим дозирования препаратов определяется врачом гематологом и зависит от гестационного срока. В редких случаях проводится спленэктомия.

При прогрессировании заболевания и возрастании объемов терапии в третьем триместре беременности целесообразно рассмотреть вопрос о досрочном родоразрешении, учитывая возрастающие акушерские риски. Тактика подбирается исключительно индивидуально, исходя из клинических проявлений, наличия акушерских осложнений беременности и всегда коллегиально с привлечением гематолога, анестезиолога и трансфузиолога. Целевой уровень концентрации тромбоцитов для оперативных родов – выше $50 \times 10^9/\text{л}$, для региональных методов анестезии – $70-100 \times 10^9/\text{л}$. Решение о применении нейроаксиальных методов анальгезии принимает анестезиолог с учетом результатов исследования функции тромбоцитов. Учитывая необходимый ресурсный потенциал при оказании помощи, для родоразрешения пациентки должны быть направлены в учреждение третьего уровня [54, 55].

Имеются данные о возможности трансплацентарного переноса антитромбоцитарных антител, поэтому неонатолог, оказывающий помощь новорожденному, должен быть готов к проведению дифференциальной диагностики неонатальной тромбоцитопении, коррекции геморрагического синдрома иммунного генеза. Так, тромбоцитопения у новорожденного менее $100 \times 10^9/\text{л}$ может определяться в 15-50% случаев материнской ИТП, что является еще одним дифференцирующим отличием ее от доброкачественной гестационной тромбоцитопении. [56, 57, 58].

Тромбоцитопенический синдром и его усугубление рассматривается в качестве критерия тяжелой преэклампсии [55, 61]. Патогенетический механизм тромбоцитопении при преэклампсии заключается в дисфункции эндотелиальных клеток и усиленной активации тромбоцитов, наступающих в результате неадекватной инвазии цитотрофобласта. Контакт тромбоцитов с поврежденным эндотелием представляет собой начальную стадию коагуляционного каскада, приводящего к увеличению потребления тромбоцитов в сосудах маточно-плацентарной

циркуляции. Усиленное потребление тромбоцитов, связывание в агрегаты, и снижение их концентрации в крови за частую проявляется на начальных этапах клинической манифестации преэклампсии. В связи с сохраненными регулирующими связями, обеспечивающих тромбоцитопоз, в костном мозге интенсифицируется процесс трансформации цитоплазмы и клеточной стенки мегакариоцита, что приводит к значительному возрастанию пула незрелых тромбоцитов [62, 63, 64]. Незрелые тромбоциты обладают большим объемом, что фиксируется при проведении гематологического анализа крови, а именно повышением показателя среднего объема тромбоцитов (MPV). Прослеживается корреляция скорости потребления тромбоцитов и увеличения значения MPV. Крупные, большого объема тромбоциты имеют более выраженные агрегационные свойства, в связи с чем процесс потребления их только возрастает и глубина тромбоцитопении усугубляется.

HELLP-синдром в настоящее время рассматривается как вариант тяжелого течения преэклампсии и характеризуется наличием гемолитической анемии, цитолитическим синдромом (повышение активности печеночных трансаминаз). Обязательным компонентом является тромбоцитопения. HELLP-синдром регистрируется у 4-12% женщин с тяжелой преэклампсией и рассматривается в качестве потенциально смертельного ее осложнения в результате развития коагулопатии, некроза печеночной ткани, разрыва печени [59]. В качестве самостоятельной нозологической единицы это осложнение не выделяется в МКБ-10. Симптомом комплекс по клиническим и лабораторным проявлениям соответствует тромботической микроангиопатии (ТМА) – M31.1 (МКБ-10), что позволяет рассматривать HELLP-синдром в качестве одного из частных случаев ТМА.

При выявлении тромбоцитопении у беременной во II и III триместре требуется в первую очередь исключить внутрисосудистый гемолиз. Массивный внутрисосудистый гемолиз, определяемый визуально в сыворотке крови и по характерному бурому цвету мочи, встречается только у 10% пациенток. Поэтому лабораторное обследование необходимо расширить в каждом случае для полного исключения или подтверждения гемолитического синдрома. Повышение активности лактатдегидрогеназы

(ЛДГ) сыворотки, увеличение концентрации непрямой фракции билирубина, выявление при световой микроскопии мазка крови фрагментированных эритроцитов (шизоцитов) являются надежными критериями внутрисосудистого гемолиза.

Врача должны настораживать появившиеся клинические симптомы диспепсии – тошнота или рвота (в 45-84% случаев), боли в эпигастрии или в правом верхнем квадранте живота (в 86-90% случаев). Неблагоприятным фактом является проявления энцефалопатии – цефалгия, нарушения зрения.

В связи с многообразием патоморфологических и клинических проявлений HELLP-синдрома необходимо при появлении малейших подозрений предпринять активную тактику с решением вопроса о возможном досрочном родоразрешении. Беременная подлежит эвакуации в учреждение III уровня [60].

Заключение

Несмотря на то, что тромбоцитопения при беременности в большинстве случаев не имеет клинических проявлений и безопасна для новорожденного, необходимо в каждом случае исключать тяжелые гестационные осложнения и соматические заболевания, характеризующиеся низкой концентрацией тромбоцитов. Своевременный дифференциальный диагноз и надлежащая оценка клинических рисков является трудной задачей, которая требует сотрудничества между врачами различных специальностей. Это обеспечивает лучшее понимание патофизиологии тромбоцитопении, накопление клинического опыта, формирование устойчивого профессионального стереотипа действий и оказание качественной медицинской помощи. ■

Беламестнов С.Р., к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии акушерства и гинекологии ФПК и ПП и педиатрического факультета ГОУ ВПО УГМА Росздрава, г. Екатеринбург. Быков А.С., к.м.н., ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ПП ГОУ ВПО УГМА Росздрава, г. Екатеринбург. Автор, ответственный за переписку – Беламестнов С.Р., 620102, г. Екатеринбург, Московская-66/207, +79122870603, beldoctor@mail.ru

Литература:

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Thrombocytopenia in pregnancy. Practice Bulletin No. 166. Obstet Gynecol* 2016; 128(3): 43-53.
2. Иванец Т.Ю., Кесслер Ю.В., Колодзько В.Г. Референсные интервалы для основных параметров клинического анализа крови в динамике физиологической беременности. Сравнительный анализ с беременностью после ЭКО и ПЭ. *Клиническая лабораторная диагностика* 2017; 1: 18-24.
3. Smock KJ, Perkins SL. *Thrombocytopenia: an update. Int J Lab Hematol* 2014; 36(3): 269-278.
4. Jodkowska A, Martynowicz H, Kaczmarek-Wdowiak B, Mazur G. *Thrombocytopenia in pregnancy - pathogenesis and diagnostic approach. Postepy Hig Med Dosw* 2015; 69: 1215-1221.
5. Bergmann F, Rath W. *The Differential Diagnosis of Thrombocytopenia in Pregnancy. Disch Arztebl Int* 2015; 112(47): 795-802.
6. Sainio S, Kekomaki R, Riikonen S, Teramo K. *Maternal thrombocytopenia at term: a population-based study. Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79 (9): 744-9.
7. Кесслер Ю.В., Колодзько В.Г., Иванец Т.Ю. Гемато-

- логические показатели при физиологической беременности. Справочник заведующего КДЛ 2016; 9: 37-43.
8. Steven I. Hajdu. A Note from History: The Discovery of Blood Cells. *Ann Clin Lab Sci* 2003; 33(2): 237-8.
9. H. Nasse. Blut in mehrfacher Beziehung physiologisch und pathologisch untersucht. Bonn: Habicht; 1836.
10. M. Gawaz. Blood platelets: physiology, pathophysiology, membrane receptors, antiplatelet drugs, coronary heart disease, stroke, peripheral arterial disease. Stuttgart: Thieme; 2001.
11. Addison W. On the colourless corpuscles and on the molecules and cyto blasts in the blood. *Lond Med Gaz* 1842; 30: 144-152.
12. Robb-Smith, A.H.T. Why the platelets were discovered. *Br J Hematol* 1967; 13: 618-637.
13. Donné A. De l'origine des globules du sang, de leur mode de formation et de leur fin. *CR Se Acad Sci (Paris)* 1842; 14: 366-8.
14. Thorburn A. Alfred François Donné, 1801-1878, discoverer of *Trichomonas vaginalis* and of leukaemia. *Br J Vener Dis* 1974; 50(5): 377-380.
15. Gazzaniga V, Ottini. The discovery of platelets and their function. *Vesalius* 2001; VII(1): 22-6.
16. Diamantis A, Magiorkinis E, Androutsos G. Alfred Francois Donné (1801-78): a pioneer of microscopy, microbiology and haematology. *J Med Biogr* 2009; 17(2): 81-7.
17. Schultze M. Ein heizharer Objecttisch und seine Verwendung bei Untersuchungen des Blutes. *Arch Mikrosk Anat* 1865; 1: 1-42.
18. Brewer DB. Max Schultze (1865), G. Bizzozero (1882) and the discovery of the platelet. *J Haematol* 2006; 133(3): 251-8.
19. Golden RL. Osler's Legacy: The Centennial of The Principles and Practice of Medicine. *Ann Intern Med* 1992; 116(3): 255-260.
20. Cooper B. Osler's role in defining the third corpuscle, or "blood plates". *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2005; 18(4): 376-8.
21. Bizzozero J. Ueber einen neuen formbestandtheil des blutes und dessen rolle bei der thrombose und der blutgerinnung. *Virchow Arch Path Anat* 1882; 90: 261-332.
22. De Gaetano G. A new blood corpuscle: an impossible interview with Giulio Bizzozero. *Thromb Haemost* 2001; 86(4): 973-9.
23. De Gaetano G, Cerletti C. Platelet adhesion and aggregation and fibrin formation in flowing blood: a historical contribution by Giulio Bizzozero. *Platelets* 2002; 13(2): 85-9.
24. Vigliani R. Giulio Bizzozero: a remembrance 100 years after his death. *Pathologica* 2002; 94(4): 206-215.
25. Ribatti D, Crivellato E. Giulio Bizzozero and the discovery of platelets. *Leuk Res* 2007; 31(10): 1339-1341.
26. Mazzarello P, Calligaro AL, Calligaro A. Giulio Bizzozero: a pioneer of cell biology. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001; 2(10): 776-781.
27. Wright J.H. The histogenesis of the blood platelets. *J Morph* 1910; 21: 263-278.
28. Bell WN, Kennan AL. Blood coagulation during normal pregnancy, labor, and the puerperium. *Am J Obstet Gynecol* 1957; 73(1): 57-64.
29. Sejeny SA, Eastham RD, and Baker SR. Platelet counts during normal pregnancy. *J Clin Pathol* 1975; 28(10): 812-3.
30. Weinstein L. Preeclampsia/eclampsia with hemolysis, elevated liver enzymes, and thrombocytopenia. *Obstet Gynecol* 1985; 66(5): 657-660.
31. Приказ Минздрава России от 01 ноября 2012 г. №572 «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерства и гинекологии (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)»».
32. Постановление Правительства РФ от 19 декабря 2016 года № 1403 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2017 год и плановый период 2018 и 2019 годов».
33. Gernsheimer T, James AH, Stasi R. How I treat thrombocytopenia in pregnancy. *Blood* 2013; 121: 38-47.
34. Adams TM, Allaf MB, Vintzileos AM. Maternal thrombocytopenia in pregnancy: diagnosis and management. *Clin Lab Med* 2013; 33: 327-341.
35. Myers B. Diagnosis and management of maternal thrombocytopenia in pregnancy. *Br J Haematol* 2012; 158: 3-15.
36. Nagler M, Keller P, Siegrist D, Alberio L. A case of EDTA-dependent pseudothrombocytopenia: simple recognition of an underdiagnosed and misleading phenomenon. *BMC Clin Pathol* 2014; 14: 19.
37. Жибурт Е., Мадзаев С. Переливание тромбоцитов. *Медицинская газета* 2013; 43: 8-9.
38. Кишкун А.А., Гильманов А.Ж., Долгих Т.И., Гриценко Д.А., Скороходова Т.Г. Организация преаналитического этапа при централизации лабораторных исследований. *Методические рекомендации. Поликлиника* 2013; 3: 34-39.
39. Мамаев А. Н., Гильманов А. Ж., Вавилова Т. В., Момот А. П. Преаналитический этап исследования системы гемостаза. *Клиническая лабораторная диагностика* 2011; 4: 35-38.
40. Powers JM, Daniel CL, McCavit TL, Buchanan GR. Deficiencies in the Management of Iron Deficiency Anemia During Childhood. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63(4): 743-5.
41. Бломбек М., Атович Й. Нарушения свертывания крови. *Практические рекомендации по диагностике и лечению. М: Мед.лит;* 2014.
42. Kasai J, Aoki S, Kamiya N et al. Clinical features of gestational thrombocytopenia difficult to differentiate from immune thrombocytopenia diagnosed during pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res* 2015; 41(1): 44-9.
43. Reese JA, Peck JD, McIntosh JJ, Vesely SK, George

- JN. Platelet counts in women with normal pregnancies: A systematic review. *Am J Hematol* 2017; 92(11): 1224-1232.
44. Burrows RF, Kelton JG: Platelet and pregnancy. In: Lee RV. *Current Obstetric Medicine*. St. Louis: Mosby-Year Book; 1993. p. 83-94.
45. McCrae KR. Thrombocytopenia in pregnancy: differential diagnosis, pathogenesis and management. *Blood Rev* 2003; 17: 7-14.
46. Gernsheimer TB. Thrombocytopenia in pregnancy: is this immune thrombocytopenia or...?. *Hematology* 2012; 2012: 198-202.
47. Надишаускене Р.Й. Избранные вопросы перинатологии. Каунас:LRSA; 2012.
48. Lim CC, Patel DK, Bakhtiari A, Subrayan V. An unusual presentation of gestational thrombocytopenia. *Platelets* 2013; 24(6): 498-9.
49. Rolx C, Swart RM, van Houten AA, Leys MB, Duvekot JJ, Te Boekhorst PA. Thrombocytopenia during pregnancy. *Ned Tijdschr Geneesk* 2013; 157(33): A6445.
50. Townsley DM. Hematologic complications of pregnancy. *Semin Hematol* 2013; 50(3): 222-231.
51. Fred J. Schiffman. *Hematologic pathophysiology*. Philadelphia: LWW; 2000.
52. Mao WY, Huo M, Ye SD, Gong WB. Experimental analysis and countermeasures for EDTA-dependent Pseudothrombocytopenia. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi* 2014; 22(5): 1345-7.
53. Lin J, Luo Y, Yao S et al. Discovery and Correction of Spurious Low Platelet Counts due to EDTA-Dependent Pseudothrombocytopenia. *J Clin Lab Anal* 2015; 29(5): 419-426.
54. Меликян А.Л., Пустовая Е.И., Цветаева Н.В. и соавт. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению первичной иммунной тромбоцитопении (идиопатической тромбоцитопенической пурпуры) у взрослых. *Гематология и трансфузиология* 2015; 60 (1): 44-56.
55. Куликов А.В., Шифман Е.М. Анестезия, интенсивная терапия и реанимация в акушерстве и гинекологии. Клинические рекомендации. Протоколы лечения. 2-е изд. М: Медицина; 2017.
56. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115: 168-186.
57. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L, Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011; 117: 4190-4207.
58. Webert KE, Mittal R, Sigouin C, Hedde NM, Kelton JG. A retrospective 11-year analysis of obstetric patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2003; 102: 4306-4311.
59. Pourrat O, Coudroy R, Pierre F. Differentiation between severe HELLP syndrome and thrombotic microangiopathy, thrombotic thrombocytopenic purpura and other imitators. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015; 189: 68-72.
60. Российское общество акушеров-гинекологов. Организация медицинской эвакуации беременных женщин, рожениц и родильниц при неотложных состояниях. Клинические рекомендации (протокол лечения). 2015.
61. Juan PI, Stefano G, Antonella S, Albana C. Platelets in pregnancy. *J Prenat Med* 2011; 5(4): 90-2.
62. Stubbs TM, Lazarchick J, Van Dorsten JP, Cox J, Loadholt CB. Evidence of accelerated platelet production and consumption in nonthrombocytopenic pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 263-5.
63. F. Gary Cunningham, Kenneth J. Leveno, Steven L. Bloom et al. *Williams obstetrics*. 24th ed. New York: McGraw-Hill Education/Medical; 2014.