

А. В. Полянская, Я. Л. Мархоцкий

ПЕРВИЧНАЯ ИММУННАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ И БЕРЕМЕННОСТЬ

УО «Белорусский государственный медицинский институт»

В статье представлены сведения об эпидемиологии первичной иммунной тромбоцитопении, пусковых факторах тромбоцитопении у беременных, и даны современные представления об этиологии этого заболевания. Основными клиническими симптомами болезни являются кровоизлияния в кожные покровы и кровотечения из слизистых оболочек. Изменения крови при первичной иммунной тромбоцитопении у беременных зависят от фактора кровотечения, его размеров, длительности и времени, прошедшего после кровопотери. В стадии ремиссии болезни в картине крови существенных отклонений нет. Фертильность у женщин с первичной иммунной тромбоцитопенией обычно не страдает. Одним из важнейших условий благополучного течения беременности — ее планирование в состоянии клинической компенсации, так как у женщин с первичной иммунной тромбоцитопенией в несколько раз возрастает частота развития осложнений беременности и родов. Диагноз первичной иммунной тромбоцитопении ставится методом исключения. Представлены критерии диагностики первичной иммунной тромбоцитопении. Даны современные рекомендации по лечению первичной иммунной тромбоцитопении у беременных: использование глюкокортикостероидов, иммуноглобулина, редко — спленэктомии. Подчеркивается, что применение ритуксимаба, циклоспорина, имурана и миметиков тромбопоэтина нецелесообразно в лечении первичной иммунной тромбоцитопении из-за отсутствия доказательств их безопасности для плода. Дана оценка способам родоразрешения и анестезиологического пособия. Указано, что кормление ребенка грудью нежелательно.

Ключевые слова: идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура; первичная иммунная тромбоцитопения; антитромбоцитарные антитела; глюкокортикостероиды; иммуноглобулин; спленэктомия; беременность.

A. V. Polyanskaya, Y. L. Marhotsky

PRIMARY IMMUNE THROMBOCYTOPENIA AND PREGNANCY

The article provides information on the epidemiology of primary immune thrombocytopenia, triggering factors of thrombocytopenia in pregnant women and gives modern ideas about the etiology of this disease. The main clinical symptoms of the disease are hemorrhages in the skin and bleeding from the mucous membranes. Blood changes in primary immune thrombocytopenia in pregnant women depend on the bleeding factor, its size, duration and time elapsed after the blood loss. In the stage of remission of the disease in the blood picture, there are no significant deviations. Fertility in women with primary immune thrombocytopenia usually does not suffer. One of the most important conditions for a successful pregnancy is its planning in a state of clinical compensation, since in women with primary immune thrombocytopenia the frequency of complications of pregnancy and childbirth increases several times. The diagnosis of primary immune thrombocytopenia is made by exclusion. Diagnostic criteria for primary immune thrombocytopenia are presented. Modern recommendations are given for the treatment of primary immune thrombocytopenia in pregnant women: the use of glucocorticosteroids, immunoglobulin, rarely splenectomy. It is emphasized that the use of rituximab, cyclosporine, imuran, and thrombopoietin mimetics is impractical in the treatment of primary immune thrombocytopenia due to the lack of evidence of their safety for the fetus. An assessment is given to delivery methods and anesthetic management. It is indicated that breastfeeding is undesirable.

Key words: idiopathic thrombocytopenic purpura; primary immune thrombocytopenia; antiplatelet antibodies; glucocorticosteroids; immunoglobulin; splenectomy; pregnancy.

В акушерской практике все чаще встречается сочетание беременности с тромбоцитопениями. Во время физиологической беременности может возникать снижение уровня тромбоцитов на 10 %, поскольку в организме беременной происходят усиление деструкции тромбоцитов и разведение их в увеличенном объеме плазмы крови. Число тромбоцитов обычно нормализуется через 4–6 недель после родов [1–3].

К тромбоцитопениям относятся состояния, при которых количество тромбоцитов периферической крови составляет менее $100 \cdot 10^9/\text{л}$. Тромбоцитопении развиваются у 5–10 % беременных. Примерно 95 % случаев всех тромбоцитопений относятся к первичной иммунной тромбоцитопении (синонимы: аутоиммунная тромбоцитопения, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, болезнь Верльгофа).

Первичная иммунная тромбоцитопения – идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) – это аутоиммунное заболевание с изолированным снижением количества тромбоцитов в периферической крови, повышенным или нормальным числом мегакариоцитов в костном мозге, укорочением жизненного цикла тромбоцитов при отсутствии у пациентов каких-либо клинических проявлений или факторов, способных вызвать тромбоцитопению. Эта патология, как правило, возникает вследствие конфликта, инициируемого антитромбоцитарными антителами, воздействующими на мембранные гликопротеиновые структуры тромбоцитов и вызывающими разрушение их клетками ретикулоэндотелиальной системы. Усиленное разрушение тромбоцитов происходит под действием антитромбоцитарных антител, относящихся к Ig G, которые проникают через плаценту и могут взаимодействовать с тромбоцитами плода, что приводит к удалению последних из кровотока и тромбоцитопении. Тромбоциты, связанные с антителами, захватываются и разрушаются макрофагами селезенки и, в меньшей степени, печени.

Эпидемиология ИТП

Заболеваемость ИТП среди взрослых и детей колеблется от 1,6 до 3,9 случаев на 100 000 человек, а распространенность

составляет 4,5–20 случаев на 100 000 населения [4–7]. Женщины страдают ИТП в 2–3 раза чаще мужчин, а в репродуктивном возрасте соотношение заболевания у женщин и мужчин возрастает до 9:1. ИТП взрослых встречается в любом возрасте, но обычно у лиц 20–40 лет. Для взрослых характерно хроническое течение заболевания с постепенным началом. Заболевание известно со времен Гиппократов, но впервые было описано в 1735 году ганноверским врачом Верльгофом как «болезнь пятнистых геморрагий» у молодых особ женского пола. Беременность предшествует развитию ИТП в 19 % случаев. Во время беременности дебют ИТП возникает у 1 из 1000–10 000 женщин [8].

Пусковые факторы тромбоцитопений и этиология ИТП у беременных

Пусковыми факторами тромбоцитопении во время беременности чаще всего бывают перенесенные вирусные инфекции (грипп, корь, краснуха, ветряная оспа, вирус иммунодефицита человека и другие – до 70 %), персистенция вируса Эпштейна-Барра, цитомегаловируса, парвовируса В19, стрессовые состояния, хирургические вмешательства, вакцинация, физическая нагрузка, преэклампсия, осложненная HELLP синдромом (H – гемолиз, EL – повышение уровня ферментов печени, LP – низкое количество тромбоцитов).

Причина ИТП у беременных окончательно не установлена, однако считается, что в ее основе лежит увеличенное, чаще в III триместре беременности, разрушение тромбоцитов под воздействием аутоиммунных факторов. При наличии ИТП в анамнезе у беременных может развиваться рецидив или обострение заболевания [8].

Клиническая картина ИТП у беременных

ИТП может сопровождаться геморрагическим синдромом различной степени выраженности [9–11].

Основными клиническими симптомами болезни являются кровоизлияния в кожные покровы и кровотечения из слизистых оболочек,

которые развиваются спонтанно или под влиянием незначительных травм [12]. Наиболее часто наблюдаются носовые и десневые кровотечения, у женщин – метроррагии, которые приобретают профузный характер и доводят пациенток до тяжелой анемии. Опасны операции экстракции зуба и тонзиллэктомии: известны случаи смертельных кровотечений после этих операций. Между тем, такие более крупные оперативные вмешательства, как аппендэктомия или спленэктомия, не вызывают больших кровотечений.

Картина крови при ИТП у беременных

Изменения крови при ИТП у беременных зависят от фактора кровотечения, его размеров, длительности и времени, прошедшего после кровопотери. В стадии ремиссии болезни, а также при изолированных кровоизлияниях в кожу и слизистые оболочки, без наружных или внутренних кровотечений, в картине крови существенных отклонений нет. Может развиваться острая постгеморрагическая гипохромная анемия, излечивающаяся самостоятельно или требующая терапии препаратами железа.

В общем анализе крови обнаруживается нейтрофильный лейкоцитоз – до $10-12 \cdot 10^9/\text{л}$, при кровотечении – единичные тромбоциты. Морфологически в крови выявляются тромбоциты больших размеров, атипичной формы (грушевидные, хвостатые, звездчатые), с базофилией протоплазмы («голубые пластинки») и скудной специфической зернистостью, обнаруживается также значительное число дегенеративных форм тромбоцитов (до 70–90 %) наряду с резким снижением содержания отростчатых форм (до 3–7 %). Продолжительность кровотечения при рецидиве болезни значительно увеличивается, – до 10 минут и более. В периоды обострения болезни время свертывания крови может быть замедлено, что объясняется дефицитом тромбопластического фактора III тромбоцитов. Симптом жгута положителен во время кровотечения и отрицателен в период ремиссии.

Течение беременности у пациенток с ИТП

Фертильность у женщин с ИТП обычно не страдает, но обострения заболевания и лечение высокими дозами глюкокортикостероидов (ГКС) или цитостатических иммуносупрессоров (азатиоприна, циклофосфамида) вызывают олиго- и аменорею. Одним из важнейших условий благополучного течения беременности – ее планирование. Начало беременности должно проходить в состоянии клинической компенсации, при отсутствии геморрагического синдрома и количестве тромбоцитов выше $50,0 \cdot 10^9/\text{л}$. Оно должно достигаться на предыдущих этапах лечения, либо на поддерживающем лечении малыми дозами ГКС, например, преднизолоном в дозе 10–15 мг с постепенной отменой. У женщин с ИТП в 2–3 раза возрастает частота развития таких осложнений, как угроза прерывания беременности в I и во II триместрах, самопроизвольные выкидыши, угроза преждевременных родов, ранний токсикоз и гестоз.

Основным риском для женщин с ИТП является кровотечение во время родов, особенно, если количество тромбоцитов меньше $20,0 \cdot 10^9/\text{л}$. Осложнения во время беременности и родов развиваются преимущественно у женщин с обострением хронической рецидивирующей формы ИТП. Как правило, тромбоцитопеническая пурпура не отягощает родовой деятельности, а кровопотеря в родах при ремиссии болезни не превышает обычной. Но аборт или кесарево сечение может привести к угрожающему кровотечению. Поэтому при отсутствии ухудшения ИТП в связи с беременностью, тромбоцитопеническая пурпура не является противопоказанием как к вынашиванию беременности, так и к самопроизвольным родам. Женщинам с тяжелой, резистентной формой ИТП необходимо пройти курс терапии до беременности и планировать ее наступление на период ремиссии. При тяжелых и рефрактерных формах ИТП беременность сопряжена с повышенным риском для матери и ребенка, о чем следует предупреждать пациенток.

При ИТП ретикулоэндотелиальная система матери разрушает комплексы тромбоциты-антитромбоцитарные антитела, а антитромбоцитарные антитела проникают через плаценту. Неонатальная иммунная тромбоцитопения возникает в результате материнской иммунизации фетальными специфическими антигенами тромбоцитов. У матери может наблюдаться нормальное число тромбоцитов, в то время как у ребенка может определяться тромбоцитопения.

Число случаев неонатальной смерти при ИТП у матери составляет менее 1 %, поэтому рекомендации по оперативному родоразрешению всех пациенток с ИТП в настоящее время не оправданы.

Тромбоцитопения у новорожденного – клинически более существенная проблема. Эта патология отмечена у 20–30 % детей, родившихся у женщин с ИТП. Тромбоцитопения развивается чаще (в 60 %) у детей, родившихся у матерей с тяжелой формой ИТП, в то время как при легкой форме ИТП у матери – лишь в 20 % случаев. Зависимости тяжести трансиммунной неонатальной тромбоцитопении у новорожденного от степени выраженности заболевания у матери нет [13]. Число тромбоцитов у плода или новорожденного не коррелирует с числом тромбоцитов у матери, уровнем антител или проведением у матери спленэктомии. Определять число тромбоцитов плода до родов не рекомендуется, поскольку проведение с этой целью кордоцентеза в 1–2 % сопровождается гибелью плода. Во время родов нельзя проводить установку электродов в области волосистой части головки плода с целью прямой электрокардиографии, заборы крови у плода, вакуум-экстракцию и применять акушерские щипцы, поскольку эти манипуляции увеличивают риск геморрагических осложнений у плода. После родов определяют число тромбоцитов в пуповинной крови. Пока не определено количество тромбоцитов, внутримышечные инъекции исключаются. Если число тромбоцитов составляет менее $50,0 \cdot 10^9/\text{л}$, проводится транскраниальное ультразвуковое исследование. У де-

тей с внутрочерепными кровоизлияниями или при количестве тромбоцитов менее $20,0 \cdot 10^9/\text{л}$ однократно (а при необходимости и повторно) внутривенно вводится иммуноглобулин человека нормального в дозе 1 г/кг массы тела, что способно быстро увеличить количество тромбоцитов. При угрожающих жизни кровоизлияниях введение иммуноглобулина сочетается с трансфузией тромбоцитарной массы.

Число тромбоцитов менее $50,0 \cdot 10^9/\text{л}$ отмечается у 8,9–14,7 % новорожденных, а частота неонатальных церебральных геморрагий достигает 1,5 % у тех детей, чьи матери лечились высокими дозами иммуноглобулина. Внутрочерепные кровоизлияния у новорожденных при ИТП у матери составляют около 2,3 %, и при их возникновении должна быть исключена аллоиммунная тромбоцитопения.

Нет данных о большей безопасности кесарева сечения, проводимого при тромбоцитопении у плода, по сравнению с неосложненными родами через естественные родовые пути. В постнатальном периоде наиболее часто кровоизлияния возникают в течение 24–48 часов после родов, и обычно через несколько дней или месяцев тромбоцитопения у ребенка, вызванная ИТП у матери, не обнаруживается. При сохранении тромбоцитопении в течение 4–6 недель после родов, необходимы повторное внутривенное введение иммуноглобулина и исключение аллоиммунной тромбоцитопении.

Диагностика ИТП у беременных

Диагноз ИТП ставится методом исключения [4, 5, 14, 15]. Специфических диагностических маркеров этого заболевания не существует [16]. При выявлении любой тромбоцитопении, особенно ниже $80,0 \cdot 10^9/\text{л}$, у беременной женщины требуется проведение полного комплексного обследования, исключая вторичную иммунную тромбоцитопению при других аутоиммунных процессах (системной красной волчанке, антифосфолипидном синдроме, аутоиммунном тиреоидите, лимфопролиферативных заболеваниях);

тромбоцитопению при неиммунной патологии (остром лейкозе, миелодиспластическом синдроме, диссеминированном внутрисосудистом свертывании, гемолитико-уремическом синдроме), приеме лекарств, токсическом воздействии алкоголя и других состояниях и заболеваниях, которые сопровождаются снижением числа тромбоцитов [8]. Необходимо провести дифференциальный диагноз ИТП с гестационной тромбоцитопенией. Последняя наблюдается в середине II–III триместров, не бывает, как правило, ниже $80,0 \cdot 10^9/\text{л}$, разрешается после родов, и вне беременности не наблюдается [17].

Для оценки состояния внутренних органов и выявления соматических заболеваний проводится биохимический анализ крови с определением всех основных параметров. Выполняется вирусологическое исследование для исключения заболеваний вирусной природы, протекающих с тромбоцитопенией: диагностический мониторинг вирусов семейства простого герпеса, цитомегаловируса, вирусов Эпштейна-Барр, гепатитов А, В и С, иммунодефицита человека и других. Исключается инфицирование *Helicobacter Piloni* как причина тромбоцитопении. При наличии в анамнезе тромбозов оцениваются маркеры тромбофилий. При первичном обследовании и тромбоцитопении ниже $50,0 \cdot 10^9/\text{л}$ проводится исследование развернутой коагулограммы. У пациенток с анемией и ретикулоцитозом и при планировании лечения антирезусным иммуноглобулином выполняется прямая проба Кумбса. Проведение трепанобиопсии не обязательно, а установление уровня анти-тромбоцитарных антител не является диагностическим.

Диагноз ИТП ставят на основании типичной клинической картины и характерного синдрома – тромбоцитопенической пурпуры при полной сохранности и даже некоторой гиперплазии мегакариоцитарного аппарата костного мозга.

Критериями диагностики ИТП являются изолированная тромбоцитопения менее $100,0 \cdot 10^9/\text{л}$ в двух анализах крови; визуаль-

ная оценка количества и морфологии тромбоцитов; повышенное или нормальное количество мегакариоцитов в миелограмме; нормальные размеры селезенки; исключение других патологических состояний, вызывающих тромбоцитопению.

Лечение беременных с ИТП

Все женщины с ИТП должны наблюдаться гинекологом и гематологом, а перед родами – еще акушером и анестезиологом. Частота динамического наблюдения беременной с тромбоцитопенией определяется клиническим состоянием пациентки. Она возрастает с приближением сроков родоразрешения. При подозрении на гестационный генез тромбоцитопении мониторинг показателей крови осуществляет гинеколог, в среднем 1 раз в месяц. Беременные с ИТП требуют тщательного контроля и должны обследоваться ежемесячно в первом и во втором триместрах, каждые 2 недели после 28 недель, и еженедельно после 36 недель [18].

ИТП является незлокачественным заболеванием системы крови с низкой летальностью, но с чрезвычайной вариабельностью течения.

Выделяют три формы ИТП:

легкая форма, протекающая без геморрагических проявлений или с периодическим кожным синдромом (число тромбоцитов не снижается до менее $50,0 \cdot 10^9/\text{л}$, но периодически держится в диапазоне $100,0 \cdot 10^9/\text{л}$). Беременные трудоспособны, но им противопоказан труд, связанный с профессиональными вредностями, в горячих цехах;

среднетяжелая форма, при которой 1 раз в 1–2 года возникает тромбоцитопения в пределах $20,0–30,0 \cdot 10^9/\text{л}$ с геморрагическим синдромом, иногда носовыми, десневыми и маточными кровотечениями, которые купируются общепринятыми методами терапии во время обострения;

тяжелая форма с непрерывно рецидивирующим течением на фоне лечения и развитием резистентности к нему, превалированием побочного действия лечебных меро-

приятый над их эффективностью, количеством тромбоцитов менее $10,0-20,0 \cdot 10^9/\text{л}$ мкл, лишь иногда, кратковременно – более $50,0 \cdot 10^9/\text{л}$.

При легкой форме ИТП беременные в лечении не нуждаются. Им проводится ежемесячный контроль анализа крови, а также после перенесенных инфекций. Ограничиваются назначением сосудистых протекторов.

Лечение показано всем беременным с геморрагическим синдромом различной степени выраженности при количестве тромбоцитов менее $30,0 \cdot 10^9/\text{л}$ или при тромбоцитопении менее $20-30,0 \cdot 10^9/\text{л}$ без геморрагического синдрома [15]. При количестве тромбоцитов более $50,0 \cdot 10^9/\text{л}$ и при $30-50,0 \cdot 10^9/\text{л}$ и отсутствии геморрагического синдрома показана только сосудукрепляющая терапия [15]. Для лечения ИТП используют преднизолон в дозах 10–30 мг в сутки *per os* с дальнейшим снижением дозы препарата при достижении благоприятного эффекта, который может отмечаться в сроки от нескольких дней до нескольких недель. Низкие дозы преднизолона во время беременности относительно безопасны, но его высокие дозы могут оказывать влияние на плод. Лечение преднизолоном может проводиться также внутривенно в дозе 0,5 мг/кг. Назначен ГКС нежелательно до срока 16 недель [5].

При резистентности к преднизолону и появлении геморрагического синдрома до беременности женщине проводится короткий или полный курс внутривенного введения иммуноглобулина в дозе 400 мг/кг массы тела [10, 19]. Во время беременности применяется короткий курс введения иммуноглобулина – 2–3 внутривенных введения. В родах также проводят 2 внутривенных введения иммуноглобулина. На этом фоне продолжается терапия малыми дозами преднизолона (10–15 мг в сутки).

Во II и III триместрах беременности используют моноклональный анти-Rh0(D)-иммуноглобулин G – 50 мг/кг внутримышечно или подкожно [19]. Беременные с числом тромбоцитов менее $20,0 \cdot 10^9/\text{л}$ и кровотечением из слизистых оболочек госпитализируются.

При массивном кровотечении внутривенно вводят высокие дозы (метилпреднизолон по 1 г в сутки в течение 3 дней), иммуноглобулина человека нормального, проводят трансфузии тромбоцитарной массы, переливание свежезамороженной плазмы, введение аминокaproновой кислоты [9]. Спленэктомия проводится редко [15]. Она показана во II триместре беременности пациенткам с рефрактерной к лечению ИТП и выраженной тромбоцитопенией с кровотечениями. Перед планируемой спленэктомией у беременных с количеством тромбоцитов менее $20,0 \cdot 10^9/\text{л}$ назначают иммуноглобулин человека нормальный внутривенно или ГКС перорально в отсутствие к ним рефрактерности. При количестве тромбоцитов $10,0 \cdot 10^9/\text{л}$ в предоперационном периоде предпочитают внутривенное введение иммуноглобулина человека нормального или ГКС, а не переливание тромбоцитарной массы, поскольку геморрагические осложнения после спленэктомии минимальны. Ритуксимаб, циклоспорин, имуран нецелесообразны из-за отсроченности эффекта и отсутствия доказательств их безопасности для плода [15]. Миметики тромбопоэтина не зарегистрированы для лечения беременных [15].

Терапия HELLP синдрома сводится к профилактическому введению гепарина в послеродовом периоде в связи с риском тромбозомболических осложнений [20].

Женщин детородного возраста с ИТП и количеством тромбоцитов менее $10,0 \cdot 10^9/\text{л}$ после проведения спленэктомии, а также в отсутствие эффекта от другого лечения, необходимо предупреждать об опасности вынашивания беременности для их здоровья и жизни.

Родоразрешение

Способ родоразрешения определяется исходя из акушерских, а не гематологических показаний. Считается, что если число тромбоцитов у женщины более $50,0 \cdot 10^9/\text{л}$, то этого достаточно, чтобы предотвратить осложнения, обусловленные повышенной кровоточивостью во время самопроизвольных родов или при выполнении кесарева сечения

[21]. Использование тромбоцитарной массы не может быть профилактическим, так как срок функционирования перелитых тромбоцитов составляет 2 суток, поэтому переливание тромбоцитов проводят непосредственно перед или во время операции, если имеются выраженный геморрагический синдром и повышенная кровопотеря. В случае большой кровопотери и предшествующих кровотечениях на фоне резко выраженной тромбоцитопении (менее $10,0 \cdot 10^9/\text{л}$) препаратом первой линии является иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения, хотя допустима и трансфузия тромбоцитов. В некоторых ситуациях беременным с ИТП следует проводить кесарево сечение. Циркулирующие антитела могут проходить трансплацентарный барьер, вызывая иммунную тромбоцитопению у плода и новорожденного и увеличивая риск развития внутричерепного кровоизлияния. С целью минимизации травмы плода во время прохождения по родовым путям рекомендуют выполнение родоразрешения путем кесарева сечения у всех женщин с ИТП. Но проведение кесарева сечения при иммунной тромбоцитопении не предотвращает кровотечений у новорожденных. Поэтому в настоящее время родоразрешение *per vias naturalis* выглядит предпочтительнее.

Анестезиологическое пособие

Как правило, проводится регионарная анестезия, однако при снижении числа тромбоцитов возрастает риск развития эпидуральной гематомы и неврологических осложнений. В настоящее время не определено минимальное количество тромбоцитов для успешного и безопасного анестезиологического пособия, и каждый случай рассматривается индивидуально. Анестезиологи считают, что проведение эпидуральной анестезии возможно при количестве тромбоцитов выше $80,0 \cdot 10^9/\text{л}$ [5, 22]. Гематологи полагают, что безопасным для кесарева сечения является количество тромбоцитов более $50,0 \cdot 10^9/\text{л}$. Однако всегда необходимо учитывать, что перевешивает: риск процедуры (возникновение гематомы) или ее положительное действие.

Кормление ребенка

Кормление ребенка грудью нежелательно из-за возможности развития тромбоцитопении у новорожденного вследствие проникновения антитромбоцитарных антител через плаценту [15].

Факторы риска неблагоприятного исхода беременности для беременных с ИТП.

Ведущими факторами риска неблагоприятного исхода беременности для беременных с ИТП является острое течение тромбоцитопении, наступление беременности менее, чем через 6 месяцев после спленэктомии, хроническое непрерывно рецидивирующее течение заболевания с высокой клинической и гематологической активностью процесса, рефрактерное к основным патогенетическим методам лечения, выраженный геморрагический синдром в верхней половине туловища, мягких тканях лица, неба и склер, сопровождающийся высокой вероятностью развития внутричерепных кровоизлияний.

Литература

1. *Brenner, B.* Haemostatic changes in pregnancy // *Thromb.hemost.* – 2004. – № 114. – P. 409–414.
2. *Prancini, M.* Haemostasis and pregnancy // *Thromb.hemost.* – 2006. – № 95. – P. 401–413.
3. *Hellgren, M.* Haemostasis during normal pregnancy and puerperium // *Semin thromb haemostasis.* – 2003. – № 29. – P. 125–130.
4. *Neunert, C.* The American Society of Haematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia / C. Neunert [et al.] // *Blood.* – 2011. – № 117 (16). – P. 4190–207.
5. *Ковалева, Л. Г.* Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) взрослых. Первичная иммунная тромбоцитопения (ИТП) взрослых. Болезнь Верльгофа / Л. Г. Ковалева, Е. И. Пустовая, Т. И. Сафонова. – М.: Нью Мун, 2014.
6. *Fogarty, P. F.* The epidemiology of immune thrombocytopenic purpura / P. F. Fogarty [et al.] // *Curr. Opin. Hematol.* – 2011. – № 4. – P. 60–5.
7. *Ковалева, Л. Г.* Клинико-статистические данные и оценка различных методов терапии идиопатической тромбоцитопенической пурпуры / Л. Г. Ковалева [и др.] // *Терапевтический архив.* – 2011. – № 4. – С. 60–65.
8. *Меликян, А. Л.* Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (ИТП) взрослых.

тической тромбоцитопенической пурпуры (первичной иммунной тромбоцитопении) у взрослых / А. Л. Меликян [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2015. – № 1(60). – С. 44–56.

9. *Grgic, O.* Treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy with pulsed dose of dexamethasone / O. Grgic, M. Ivanisevic, J. Delmis // *Obstet Gynaecol.* 2010;30(8):864. doi: 10.3109/01443615.2010.516846.

10. *Fabris, P.* Successful Treatment of a Steroid-Resistant Form of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in Pregnancy with High Doses of Intravenous Immunoglobulins / P. Fabris [et al.] // *Acta Haematol* 1987;77:107–110 (DOI:10.1159/000205968).

11. *Murali, S.* Pregnancy outcome in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura / S. Murali [et al.] // *Archives of Gynecology and Obstetrics.* – 2014. – Vol. 289, Issue 2. – P. 269–273.

12. *Синьков, С. В.* Приобретенные коагулопатии: современные подходы к дифференциальной диагностике и интенсивной терапии с позиций доказательной медицины / С. В. Синьков, И. Б. Заболотских, С. А. Шапошников // *Общая реаниматология* – 2007. – № 6. – С. 192–198.

13. *Головко, О. К.* Клинические аспекты иммунных тромбоцитопений в неонатологии / О. К. Головко, Г. Л. Линчевский, О. В. Воробьев // *Здоровье ребенка.* – 2006. – № 2 (2).

14. *Масчан, А. А.* Рекомендации Российского совета экспертов по диагностике и лечению больных первичной иммунной тромбоцитопенией / А. А. Масчан [и др.] // *Онкогематология.* – 2010. – № 3. – С. 36–45.

15. *Меликян, А. Л.* Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (первичной

иммунной тромбоцитопении) у взрослых / А. Л. Меликян [и соавт.] // *Гематология и трансфузиология.* – 2017. – № 1 (62). – С. 1–24.

16. *Webert, K. E.* A retrospective, 11-year analysis of obstetrical patients with idiopathic thrombocytopenic purpura / K. E. Webert [et al.] // *Blood.* 2003; 102(13): 4306–11.

17. *Костерина, А. В.* Диагностика и лечение анемического и тромбоцитопенического синдромов у беременных / А. В. Костерина // *Практическая медицина.* – 2017. – № 8 (109). – С. 81–84.

18. *Суярова, З. С.* Ведение беременности и родов при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре / З. С. Суярова, Д. Р. Худоярова // *Достижения науки и образования. Медицинские науки.* 10.12.2019. – С. 41–46.

19. *Фиясь, А. Т.* Клиника, диагностика и лечение иммунной тромбоцитопенической пурпуры: часть II. Лечение идиопатической тромбоцитопенической пурпуры у взрослых / А. Т. Фиясь, Б. И. Френкель // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета.* – 2011. – № 3. – С. 63–65.

20. *Лисуков, И. А.* Иммунная тромбоцитопения: клинические проявления и ответ на терапию. Промежуточный анализ данных Российского регистра пациентов с первичной иммунной тромбоцитопенией и обзор литературы / И. А. Лисуков [и др.] // *Онкогематология.* – 2013. – № 2. – С. 61–69.

21. *Gernsheimer, T.* How I treat thrombocytopenia in pregnancy / T. Gernsheimer, A. H. James, R. Stasi // *Blood.* – 2013. – № 121(1). – P. 38–47.

22. *Thota, S.* Immune thrombocytopenia in adults: an update / S. Thota [et al.] // *Cleve. Clin. J. Med.* – 2012. – № 79 (9). – P. 641–650.

Поступила 3.04.2020 г.