

СЛУЧАЙ АБДОМИНАЛЬНОГО РОДРАЗРЕШЕНИЯ ПРИ ОСТРОЙ ГЕТЕРОИММУННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ

© Д.М. Широков^{1,2,3}, В.М. Болотских¹, М.М. Джанашия¹, Д.Р. Еремеева¹, Ю.М. Коростелев^{1,2}, И.В. Вартанова^{1,2}, А.Е. Блинов²

¹ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта»;

²ГБОУ ВПО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России»;

³ФГБВУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ

Для цитирования: Широков Д.М., Болотских В.М., Джанашия М.М., и др. Случай абдоминального родоразрешения при острой гетероиммунной лекарственной тромбоцитопении // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66. – № 4. – С. 79–83. doi: 10.17816/JOWD66479-83

Поступила в редакцию: 05.06.2017

Принята к печати: 30.06.2017

■ У повторнобеременной с рубцом на матке после операции кесарева сечения накануне родоразрешения после парентерального введения метамизола натрия, который был назначен в связи с почечной коликой, внезапно развилась острая тромбоцитопения. Было предположено, что тяжелая тромбоцитопения является гетероиммунной лекарственной тромбоцитопенией. Учитывая наличие крупного плода в тазовом предлежании у беременной с рубцом на матке после операции кесарева сечения, пациентке было показано родоразрешение путем операции кесарева сечения в плановом порядке. Однако в связи с развитием родовой деятельности было принято решение о родоразрешении в экстренном порядке при сроке 38/39 недель после проведения подготовки. Лечение тяжелой тромбоцитопении заключалось в заместительной терапии — трансфузии тромбоконцентрата и свежезамороженной плазмы, а также патогенетической терапии — введении дексаметазона и человеческого иммуноглобулина. После трансфузии одной дозы тромбоконцентрата и двух доз свежезамороженной плазмы уровень тромбоцитов достиг $21 \times 10^9/\text{л}$, было решено начать операцию кесарева сечения, которая прошла успешно в условиях общей комбинированной анестезии с интубацией трахеи и ИВЛ. В послеоперационном периоде при продолжающейся стероидной терапии произошло восстановление числа тромбоцитов.

■ **Ключевые слова:** беременность; метамизол натрия; тромбоцитопения.

THE CASE OF ABDOMINAL DELIVERY IN ACUTE HETEROIMMUNE DRUG INDUCED THROMBOCYTOPENIA

© D.M. Shirokov^{1,2,3}, V.M. Bolotskikh¹, M.M. Dzhnashia¹, D.R. Eremeeva¹, Yu.M. Korostelev^{1,2}, I.V. Vartanova^{1,2}, A.E. Blinov²

¹Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology;

²Saint Petersburg Pavlov State Medical University;

³Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

For citation: Shirokov DM, Bolotskikh VM, Dzhnashia MM, et al. The case of abdominal delivery in acute heteroimmune drug induced thrombocytopenia. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2017;66(4):79-83. doi: 10.17816/JOWD66479-83

Received: 05.06.2017

Accepted: 30.06.2017

■ The secondary gravida pregnant patient with uterine scar after previous cesarean section was treated with parenteral methamizol sodium due to renal colic and acute thrombocytopenia suddenly occurred. There were supposed that this condition had been drugs induced heteroimmune thrombocytopenia. The indications for planned cesarean section were breech presentation of large fetus in patient with uterine scar. However, uterine contractions appeared in 38/39 weeks and it was decided to deliver the patient urgently after appropriate preparing. The treating of severe thrombocytopenia was substitutive — thromboconcentrate and plasma transfusion and pathogenetic — using of dexamethasone and human immunoglobulin. After transfusion of one dose of thromboconcentrate and two doses of plasma the level of thrombocytes

had reached of $21 \times 10^9/\text{л}$ and it was decided to start cesarean section which was performed successfully in conditions of total combined anesthesia with tracheal intubation and pulmonary ventilation. The recovery of thrombocytes quantity occurred in postoperative period with continuing using of steroid therapy.

■ **Keywords:** pregnancy; methamizol sodium; thrombocytopenia.

Тромбоцитопения, обусловленная различными причинами, при беременности может приводить к драматическим ситуациям, требующим принятия самых чрезвычайных мер. Если так называемая гестационная тромбоцитопения, которая встречается у 5–11 % беременных, обычно не вызывает коагулопатии и не создает угрозы для матери и плода, когда число тромбоцитов не снижается менее $70 \times 10^9/\text{л}$ [1], то тромбоцитопения при гестозах, особенно при наиболее тяжелых его формах, например при HELLP-синдроме, весьма опасна. Катастрофические последствия может иметь тромбоцитопения вследствие острой массивной кровопотери и ДВС-синдрома. Кроме того, у беременных встречается тромбоцитопения при некоторых системных заболеваниях, таких как системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром, первичная иммунная тромбоцитопения, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, заболевания системы кроветворения [1].

Мы столкнулись со случаем острой гетероиммунной (гаптеновой) лекарственной тромбоцитопении и практически «нулевым» количеством тромбоцитов в периферической крови, которая возникла внезапно у беременной накануне родоразрешения.

Повторнобеременная А. (40 лет, масса тела 80 кг, рост 176 см) поступила на родовое отделение института для подготовки к родам с диагнозом: Беременность 38/39 недель. ЭКО/ИКСИ. Тазовое предлежание плода. Крупный плод. Рубец на матке после операции кесарева сечения. Гестоз легкой степени. Хронический вирусный гепатит В, минимальная активность. Диффузный узловой нетоксический зоб. Гидронефротическая трансформация правой почки.

В ходе данной беременности, согласно обменной карте наблюдения в женской консультации, уровень тромбоцитов сохранялся в пределах нормы. Во время пребывания в родовом отделении в связи с появлением болевого синдрома, обусловленного мочекаменной болезнью, пациентке назначили препарат метамизол натрия в дозе 2500 мг внутримышечно. На следующий день у пациентки появились

петехиальная сыпь на коже живота и нижних конечностей и жалобы на кровоточивость в местах инъекций. В клиническом анализе крови было выявлено отсутствие тромбоцитов (аппараты: Sysmex XP-300, Sysmex XP-1000i, Micros), а при микроскопии мазка крови определялись единичные тромбоциты в препарате. Время кровотечения по Дюке составило 18 мин, но остальные показатели расширенной коагулограммы, а также биохимического исследования крови были в пределах нормы.

Беременной была назначена стероидная терапия — преднизолон по 150 мг/сут. парентерально, который она получала в течение 3 дней (в общей дозе 450 мг). На станции переливания крови был заказан тромбоконцентрат.

После консультации с гематологом был выставлен диагноз «Острая гетероиммунная лекарственная тромбоцитопения» и для лечения было рекомендовано, помимо трансфузии тромбоконцентрата и стероидной терапии, применить иммуноглобулин в дозе 1 г/кг массы тела.

Учитывая наличие крупного плода в тазовом предлежании у беременной с рубцом на матке после операции кесарева сечения, было показано родоразрешение путем операции кесарева сечения в плановом порядке. В связи с развитием родовой деятельности было принято решение о родоразрешении в экстренном порядке при сроке 38/39 недель после проведения подготовки. Последняя была направлена на лечение тяжелой тромбоцитопении, которая заключалась в заместительной терапии — трансфузии тромбоконцентрата (875 мл) и свежезамороженной плазмы (1440 мл), а также патогенетической терапии — введении дексаметазона 40 мг и человеческого иммуноглобулина в дозе 1 г/кг массы тела (в соответствии с рекомендациями гематолога).

Учитывая наличие тяжелой коагулопатии, от превентивной постановки центрального венозного катетера было решено отказаться. На случай возникновения такой необходимости при УЗИ-контроле были размечены точки и направления возможных пункций центральных вен. Для сосудистого доступа использовали два катетера 18 G, установленные в периферические вены.

После трансфузии одной дозы тромбоконцентрата (275 мл) и двух доз СЗП (530 мл) уровень тромбоцитов достиг $21 \times 10^9/\text{л}$, было решено начать операцию кесарева сечения.

В связи с наличием абсолютных противопоказаний к проведению регионарной анестезии в виде критической тромбоцитопении и коагулопатии было решено провести операцию в условиях общей комбинированной анестезии с интубацией трахеи и искусственной вентиляцией легких (ИВЛ). При выполнении быстрой последовательной индукции анестезии использовали тиопентал натрия (500 мг) и сукцинилхолин (100 мг). После интубации трахеи и начала ИВЛ поддержание анестезии осуществляли ингаляцией закиси азота с кислородом (1 : 1) и севофлурана 0,5–1,0 об%. После извлечения плода было введено 0,5 мг фентанила (дробно).

Во время проведения операции кесарева сечения повышенной кровоточивости не было. Дополнительно применяли утеротоническую терапию (карбетоцин 100 мкг).

Родился живой доношенный мальчик с оценкой по шкале Апгар 8, через 5 мин — 8 баллов. Объем кровопотери за время операции составил 700 мл, при этом дополнительно было введено две дозы тромбоконцентрата (550 мл), три дозы СЗП (863 мл) и транексам (750 мг).

Всего за период подготовки к операции и во время нее было трансфузировано 825 мл тромбоконцентрата и 1440 мл СЗП.

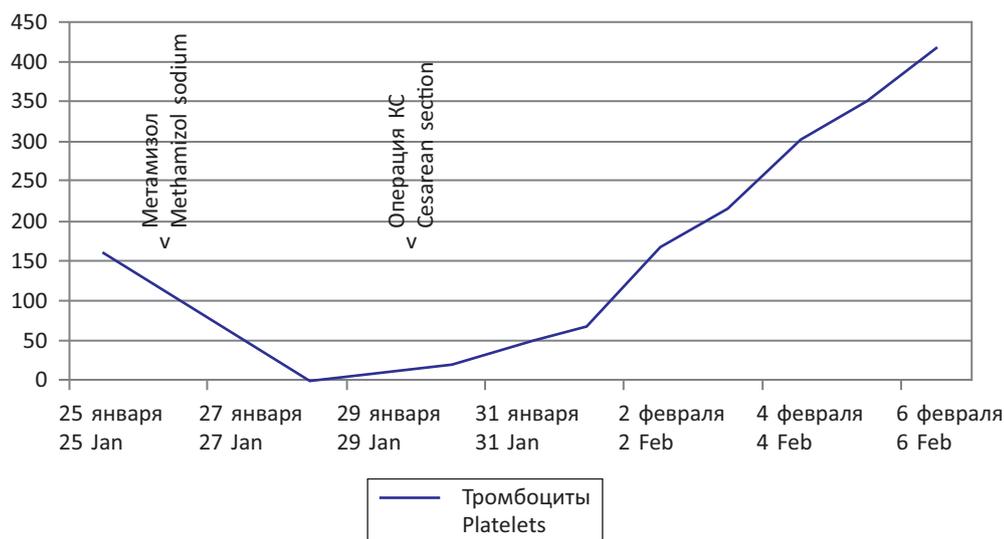
В раннем послеоперационном периоде было продолжено введение иммуноглобулина и преднизолона. Лечение послеоперационно-

го болевого синдрома осуществляли введением трамадола и нефопама гидрохлорида. От применения нестероидных противовоспалительных средств воздержались, поскольку они способны негативно влиять на функцию тромбоцитов.

Выраженная кровоточивость из родовых путей и области кожного разреза отсутствовала. На следующий день после операции родильница была переведена в послеродовое отделение. На 3-й день послеоперационного периода число тромбоцитов в периферической крови восстановилось до исходного (перед родами) значения и составило $168 \times 10^9/\text{л}$. Динамика уровня тромбоцитов представлена на рисунке. Через 7 дней после операции пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии с рекомендациями обратиться к гематологу.

Обсуждение

При выяснении причин тромбоцитопении мы предположили, что таковой могло явиться введение метамизола натрия. При уточнении анамнеза оказалось, что 2 года назад также был эпизод внезапной тромбоцитопении на фоне приема после родов препарата, содержащего метамизол натрия. Тогда после операции кесарева сечения на вторые сутки послеоперационного периода внезапно возникла тромбоцитопения, которая сопровождалась ознобом и повышением температуры тела. Для лечения вводили свежемороженную плазму и преднизолон. Родильница была выписана на 7-е сутки на фоне положительной динамики числа тром-



Динамика числа тромбоцитов в периферической крови в периоперационном периоде у пациентки А.
Dynamics of the number of platelets in the peripheral blood in the perioperative period in patient A.

боцитов. Было рекомендовано обращение к гематологу с целью выяснения причины тромбоцитопении, однако пациентка от консультации отказалась.

Как известно, метамизол натрия может вызвать агранулоцитоз [2]. Помимо этого, в инструкции к препарату описаны и другие побочные эффекты, среди которых тромбоцитопения. В базе данных PubMed имеются сообщения о развитии тромбоцитопении после инъекции метамизола натрия. В одном из докладов подчеркивается, что это является редким побочным эффектом данного препарата и, скорее всего, обусловлено иммунным механизмом [3]. Патогенез иммунной тромбоцитопении заключается в образовании антител к тромбоцитам, связывании их с антигенами тромбоцитов в периферической крови и разрушении тромбоцитов макрофагами в селезенке [4].

Именно лекарственно-опосредованная тромбоцитопения связана с введением различных препаратов, угнетающих функцию костного мозга или запускающих аутоиммунную реакцию, направленную против тромбоцитов.

При дифференциальной диагностике, помимо лекарственно-опосредованной, следует рассматривать и другие причины острой тромбоцитопении у беременных [5].

- Гестационная тромбоцитопения, которая встречается наиболее часто (70–80 %) и возникает вследствие сочетания гемодилуции и повышения активности и клиренса тромбоцитов, но, как правило, не приводит к снижению уровня тромбоцитов меньше $70 \times 10^9/\text{л}$ и не требует лечения.
- Тяжелая преэклампсия (15–20 %), особенно с HELLP-синдромом (<1 %). Последний помимо тромбоцитопении проявляет себя гемолизом и повышением уровней АЛТ и АСТ.
- Тромбоцитопения потребления вследствие ДВС-синдрома, которая сопровождается снижением концентрации факторов свертывающей системы крови.
- Острый жировой гепатоз беременных (<1 %), характеризующийся прогрессирующей печеночной недостаточностью, вызванной митохондриальной дисфункцией [6].

Причинами тромбоцитопении могут быть также неспецифические для беременных заболевания (<1 %), такие как:

- системная красная волчанка;
- антифосфолипидный синдром;
- первичная иммунная тромбоцитопения (ИТП);

- врожденная тромбоцитопения;
- вирусные инфекции (HCV-, HIV-инфекция);
- гиперспленизм;
- гемолитико-уремический синдром;
- тромботическая тромбоцитопеническая пурпура;
- заболевания системы кровотока.

Препаратами первой линии терапии иммунной лекарственно-опосредованной тромбоцитопении признаны кортикостероиды и внутривенный иммуноглобулин. При этом повышение уровня тромбоцитов следует ожидать на 2–14-й день, с максимальным эффектом на 4–28-й день для кортикостероидов и на 1–3-й день — для внутривенного иммуноглобулина [5]. С целью скорейшего достижения уровня тромбоцитов, достаточного для родоразрешения ($> 50 \times 10^9/\text{л}$) [7], используется заместительная терапия путем трансфузии тромбоконцентрата.

Механизм действия кортикостероидов связывают с уменьшением продукции антител В-лимфоцитами и предотвращением разрушения уже связанных с антителами тромбоцитов макрофагами [8].

Действие высоких доз человеческого иммуноглобулина обусловлено блокадой Fc-рецепторов макрофагов, что делает невозможным захват и разрушение тромбоцитов [9].

В данном случае, несмотря на своевременное начало стероидной терапии сразу после выявления тромбоцитопении, ее проведение в течение 3 дней оказалось недостаточным для развития клинического эффекта. Повышения числа тромбоцитов удалось достичь только после применения заместительной терапии и введения иммуноглобулина.

Выводы

1. При назначении беременным медикаментозной терапии нужно тщательно собирать лекарственный анамнез, особенно в отношении эпизодов необычных реакций на лекарственные препараты.
2. У беременных следует, по возможности, избегать назначения метамизола натрия ввиду наличия серьезных побочных эффектов.
3. При внезапном появлении у беременных петехиальной сыпи и повышенной кровоточивости нужно немедленно исключить тромбоцитопению, а при ее выявлении устранять факторы, ее вызывающие, и своевременно начинать заместительную и патогенетическую терапию.

Литература

1. Bowersox NA, et al. Thrombocytopenia in Pregnancy. *Medscape*. 2016. <http://emedicine.medscape.com/article/272867-overview>
2. Ушкалова Е.А., Астахова А.В. Проблемы безопасности анальгина // Фарматека. – 2003. – № 1 (64). [Ushkalova EA, Astahova AV. Problemy bezopasnosti anal'gina. *Farmateka*. 2003;1(64). (In Russ).]
3. Redondo-Pachon MD, Enriquez R, et al. Acute renal failure and severe thrombocytopenia associated with metamizole. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2014;25(1):121-5.
4. Kessler CM, et al. Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP). *Medscape*. 2016. <http://emedicine.medscape.com/article/202158-guidelines>.
5. Rajasekhar A, Gernsheimer T, et al. Clinical Practice Guide on Thrombocytopenia in Pregnancy / American Society of Hematology. Washington; 2013.
6. Кузьмин В.Н., Серобян А.Г. Острый жировой гепатоз беременных в практике акушера-гинеколога // Лечащий врач. – 2003. – № 5 (03). [Kuz'min VN, Serobjan AG. Ostryj zhirovoj gepatoz beremennyh v praktike akushera-ginekologa. *Lechashij vrach*. 2003;5(03). (In Russ).]
7. Меликян А.Л., Пустовая Е.И., Цветаева Н.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению первичной иммунной тромбоцитопении (идиопатической тромбоцитопенической пурпуры) у взрослых // Гематология и трансфузиология. – 2015. – Т. 60. – № 1. – С. 44–56. [Melikyan AL, Pustovaya EI, Tsvetaeva NV, et al. National clinical recommendations for diagnosis and therapy of idiopathic thrombocytopenic purpura (primary immune thrombocytopenia) in adults. *Hematology and Transfusiology*. 2015;60(1):44-56 (In Russ).]
8. Stasi R, Provan D. Management of immune thrombocytopenic purpura in adults. *Mayo Clin Proc*. 2004 Apr;79(4):504-22. doi: 10.4065/79.4.504
9. Hansen RJ, Balthasar JP. Mechanisms of IVIG action in immune thrombocytopenic purpura. *Clin Lab*. 2004;50(3-4):133-40.
10. Sullivan CA, Martin JN Jr. Management of the obstetric patient with thrombocytopenia. *Clin Obstet Gynecol*. 1995;38(3):521-34.

■ Адреса авторов для переписки (Information about the authors)

Дмитрий Михайлович Широков — заведующий отделением анестезиологии и реанимации ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия.
E-mail: dm_shirokov@interzet.ru.

Вячеслав Михайлович Болотских — д-р мед. наук, заместитель директора по лечебной работе ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия.
E-mail: docgin@yandex.ru.

Манана Мамиевна Джанашия — заведующая отделением патологии беременности № 2 ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия.
E-mail: manana.ott@yandex.ru.

Дина Рустановна Еремеева — акушер-гинеколог отделения патологии беременности № 2 ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия.
E-mail: dina-bikmullina@yandex.ru.

Юрий Михайлович Коростелев — врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** juko_71@mail.ru.

Ирина Владимировна Вартанова — врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия. **E-mail:** ivartanova@mail.ru.

Алексей Евгеньевич Блинов — врач-интерн анестезиолог-реаниматолог ГБОУ ВПО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России». **E-mail:** 79046408390@yandex.ru.

Dmitriy M. Shirokov — M.D. Head of the of Anesthesiology department of Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology. Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** dm_shirokov@interzet.ru.

Vyacheslav M. Bolotskikh — PhD Deputy director for medical work of Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology. Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** docgin@yandex.ru.

Manana M. Dzhanashia — M.D. Head of Pregnancy Pathology Department No. 2 of Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology. Saint Petersburg, Russia.
E-mail: manana.ott@yandex.ru.

Dina R. Eremeeva — M.D. obstetrician-gynecologist of Pregnancy Pathology Department No. 2 of Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology. Saint Petersburg, Russia.
E-mail: dina-bikmullina@yandex.ru.

Yury M. Korostelev — M.D. anesthesiologist of of Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology. Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** juko_71@mail.ru.

Irina V. Vartanova — M.D. anesthesiologist of Anesthesiology department of Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology. Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** ivartanova@mail.ru.

Aleksey E. Blinov — internist anesthesiologist of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. **E-mail:** 79046408390@yandex.ru.