

Рідкісне поєднання імунної тромбоцитопенії та дезагрегаційної тромбоцитопатії: перебіг і закінчення вагітності, ускладненої COVID-19 (Клінічний випадок)

С. Д. Коваль, М. Є. Кирильчук, А. Є. Гусєва

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Імунна тромбоцитопенія (ІТП) – це аутоімунне захворювання, що характеризується антитілоопосередкованим руйнуванням тромбоцитів ретикулоендотеліальною системою. Частота ІТП становить 3,3 на 100 000 дорослих на рік з поширеністю 9,5 на 100 000 дорослих. Вагітність не підвищує частоти і тяжкості ІТП, але ІТП може значно впливати на вагітність та спричинювати кровотечу у жінки.

Ведення вагітності вимагає регулярного контролю кількості тромбоцитів: у I і II триместрах – щомісячно, у III – кожні 2 тиж, а за наближення до терміну пологів – щотижня. Показання до лікування визначають за станом вагітної, а не плода, оскільки не доведено, що лікування знижує ризики тромбоцитопенії новонароджених із відповідним розвитком кровообігу у головний мозок.

Препарат першої лінії лікування такої патології – преднізолон у дозі 1 мг/кг перорально 1 раз на добу. Підвищення кількості тромбоцитів зазвичай спостерігається протягом 3–7 днів, максимальну відповідь відзначають через 2–3 тиж. За необхідності дозу можна збільшити. За досягнення необхідного рівня тромбоцитів дозу можна поступово знизити на 10–20 % до мінімально необхідної для підтримки кількості тромбоцитів на допустимому рівні.

Тромбоцитопатія може бути причиною порушення первинного гемостазу, навіть якщо кількість тромбоцитів у крові нормальна. Для встановлення діагнозу проводять аналізи на виявлення агрегаційної здатності тромбоцитів. Крім цього, може бути використана проточна цитометрія, що дає змогу виявити дефекти поверхневих мембранних рецепторів, а також дефекти кінцевої точки секреції.

ІТП є частою причиною тромбоцитопенії після вірусних інфекцій. Початок даної патології частіше виявляють на другому та третьому тижнях після початку захворювання на COVID-19. Метою лікування є запобігання значної кровотечі у пацієнтів з COVID-19.

У статті представлено клінічний випадок вагітної з ІТП та тромбоцитопатією, перебіг гестації якої ускладнився перенесеним COVID-19. Пацієнтка скаржилася на кровоточивість ясен, появу гематом на шкірі. Медикаментозне лікування основного захворювання включало преднізолон, ельтромбопаг, внутрішньовенний імуноглобулін людський, переливання тромбоконцентрату. У 34–35 тиж народився живий хлопчик масою тіла 2800 г, довжиною 49 см, 7–8 балів за шкалою Апгар.

Ключові слова: вагітність, ідіопатична тромбоцитопенія, COVID-19, тромбоцитопатія, глюкокортикостероїди, дисфункція тромбоцитів, пологи, геморагічні ускладнення.

A rare combination of immune thrombocytopenia and disaggregation thrombocytopathy: course and termination of pregnancy complicated by COVID-19 (Clinical case)

S. D. Koval, M. Ye. Kyrylchuk, A. Ye. Husieva

Immune thrombocytopenia (ITP) is an autoimmune disease which is characterized by antibody-mediated destruction of platelets by the reticuloendothelial system. The rate of ITP is 3.3 per 100,000 adults per year with a prevalence of 9.5 per 100,000 adults. Pregnancy does not increase the frequency or severity of ITP, but ITP can significantly affect pregnancy and cause bleeding in women.

Pregnancy requires regular control of the number of platelets: monthly in the I and II trimesters, every 2 weeks – in the III trimester, and weekly control near the delivery date. Indications for treatment are determined by the pregnant woman condition, not the fetus, since it has not been proven that the treatment reduces the risks of thrombocytopenia in newborns with the development of cerebral hemorrhage.

The drug of the first line of treatment of such pathology is prednisolone at a dose of 1 mg/kg orally once a day. An increase in the number of platelets is usually observed within 3-7 days, the maximum response is determined after 2-3 weeks. If necessary, the dose can be increased. When the required level of platelets is reached, the dose can be gradually reduced by 10-20 % to the minimum dose necessary to maintain the number of platelets at an acceptable level.

Thrombocytopathy can be the cause of primary hemostasis disorders, even if the number of platelets in the blood is normal. For diagnosis, tests are carried out to detect the aggregation ability of platelets. In addition, flow cytometry can be used, which makes it possible to detect the defects of surface membrane receptors, as well as defects of the end point of secretion.

ITP is a common cause of thrombocytopenia after viral infections. The onset of this pathology is more often detected in the second and third weeks after the onset of COVID-19. The treatment aim is to prevent the significant bleeding in patients with COVID-19.

The article presents a clinical case of a pregnant woman with ITP and thrombocytopathy, whose pregnancy was complicated by COVID-19. The patient complained on bleeding gums, the appearance of hematomas on the skin. Medical treatment of the main disease included prednisolone, eltrombopag, intravenous human immunoglobulin, transfusion of platelet concentrate. At 34–35 weeks of pregnancy alive boy was born with a body weight of 2800 g, length of 49 cm, 7–8 points on the Apgar scale.

Keywords: pregnancy, idiopathic thrombocytopenia, COVID-19, thrombocytopenia, glucocorticosteroids, platelet dysfunction, childbirth, hemorrhagic complications.

Тромбоцитопенія – це стійке зменшення кількості тромбоцитів нижче $150 \times 10^9/\text{л}$.

У нормальних умовах тромбоцити людини мають середню тривалість життя в кровообігу 7–10 днів. У пацієнтів з тромбоцитопенією цей термін зменшений.

Імунна тромбоцитопенія (ІТП) – це аутоімунне захворювання, що характеризується антитілоопосередкованим руйнуванням тромбоцитів ретикулоендотеліальною системою [1, 2]. У патогенезі цього захворювання також відіграє роль інгібування утворення тромбоцитів мегакаріоцитами. Якщо швидкість руйнування тромбоцитів перевищує швидкість їхнього утворення, розвивається тромбоцитопенія. Частіше виникає у жінок, ніж у чоловіків. Частота ІТП становить 3,3 на 100 000 дорослих на рік з поширеністю 9,5 на 100 000 дорослих [3]. Діагностують 1–4% випадків тромбоцитопеній у вагітних [4, 5].

Це найпоширеніша причина зниження кількості тромбоцитів $<50 \times 10^9/\text{л}$ у I або II триместрі [4, 6]. Пацієнтки з анамнезом, який свідчить про ІТП, або з кількістю тромбоцитів $<80 \times 10^9/\text{л}$ повинні бути обстежені на можливу ІТП [4]. Оскільки абсолютних діагностичних тестів не існує, діагностика ІТП ґрунтується головним чином на виключенні інших причин тромбоцитопенії під час вагітності.

Критерії діагностики:

- нормальні показники загального аналізу крові, за виключенням тромбоцитів;
- у мазку периферійної крові може виявлятися зменшення загальної кількості тромбоцитів за наявності великих тромбоцитів;
- нормальні показники коагулограми;
- відсутність спленомегалії;
- відсутність інших причин тромбоцитопенії;
- антитіла до тромбоцитів можуть визначатися чи не визначатися;
- в аспіраті кісткового мозку (необов'язкове для встановлення діагнозу дослідження) відзначається нормальна або збільшена кількість мегакаріоцитів.

Вважається, що вагітність не підвищує частоти і тяжкості ІТП, але ІТП може значно впливати на вагітність та спричинювати кровотечу у жінки. Кількість тромбоцитів зазвичай приходиться до норми протягом 2–12 тиж після пологів. Тромбоцитопенія у таких пацієнток, як правило, має безсимптомний перебіг. У більшості жінок з ІТП в анамнезі легко виникають гематоми, петехії, носові кровотечі і кровоточивість ясен. Кровотеча у жінок при тромбоцитах понад $20 \times 10^9/\text{л}$ розвивається рідко.

Хоча у більшості випадків кількість тромбоцитів не знижується $< 70 \times 10^9/\text{л}$, приблизно у 20 % випадків може знадобитися лікування перед пологами [4]. Згідно з рекомендаціями Міжнародного консенсусного звіту (International Consensus Report) щодо ІТП, кількість тромбоцитів від 20 до $30 \times 10^9/\text{л}$ у пацієнтки без кровотечі є безпечною для більшості випадків вагітності, а кількість тромбоцитів $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ є бажаною для пологів [7].

Ведення вагітності вимагає регулярного контролю кількості тромбоцитів: у I і II триместрах – щомісячно, у III – кожні 2 тиж, а за наближення до терміну пологів – щотижня.

Вагітним рекомендовано уникати травм, вживання алкоголю, ацетилсаліцилової кислоти і препаратів, що інгібують функцію тромбоцитів. Також слід уникати внутрішньом'язових ін'єкцій [8–10].

Мета терапії – зниження частоти і тяжкості геморагічних ускладнень. Функція тромбоцитів зазвичай не страждає, незважаючи на зниження їхньої кількості. Таким чином, підтримувати нормальну кількість тромбоцитів у таких пацієнтів необов'язково [11–12].

Під час лікування ІТП у вагітної слід враховувати симптоми кровотечі та кількість тромбоцитів. Хоча попередні рекомендації визначали порогові рівні тромбоцитів для лікування під час вагітності та пологів, ці цифри є довільними і не базуються на рандомізованих контрольованих дослідженнях.

Важливо відзначити, що показання до лікування визначають станом вагітної, а не плода, оскільки не доведено, що лікування знижує ризики тромбоцитопенії новонароджених із відповідним розвитком крововиливу у головний мозок [13].

Лікування ІТП під час вагітності відрізняється від лікування у невагітних жінок. Глюкокортикостероїди (ГКС) та внутрішньовенний імуноглобулін (ВВІГ) є варіантами лікування першої лінії [6, 7]. ГКС є кращою початковою терапією для цих пацієнток. Хоча кортикостероїди загалом безпечні під час вагітності, існують потенційно серйозні побічні ефекти, особливо при застосуванні високих доз, у тому числі підвищений ризик розвитку гестаційного діабету, гіпертензії, емоційної лабільності та підвищений ризик появи розщеплення піднебіння у плода при застосуванні у I триместрі [6, 14–16].

Препарат першої лінії – преднізолон у дозі 1 мг/кг перорально 1 раз на день [17]. Збільшення кількості тромбоцитів зазвичай спостерігається протягом 3–7 днів, максимальна відповідь – через 2–3 тиж. За необхідності дозу можна збільшити. У разі досягнення необхідного рівня тромбоцитів дозу можна поступово

знизити на 10–20 % до мінімальної дози, необхідної для підтримки кількості тромбоцитів на допустимому рівні. Побічні ефекти у плода мінімальні при застосуванні режиму низьких доз, оскільки приблизно 90 % дози преднізолону метаболізується у плаценті [18].

У разі відсутності відповіді на пероральні стероїди, кількості тромбоцитів $<10 \times 10^9/\text{л}$ або $<30 \times 10^9/\text{л}$ і наявності симптомів або ймовірності розродження протягом тижня може бути необхідна внутрішньовенна терапія імуноглобуліном [6]. Відповідь може спостерігатися через 6–72 год після уведення. Дозу 1 г/кг щодня протягом 2 днів або 400 мг/кг на добу протягом 5 днів можна застосовувати окремо або у поєднанні з низькими дозами преднізолону [17].

Немає єдиної думки щодо оптимального лікування другої лінії ІТП під час вагітності. Імуносупресанти, такі, як азатіоприн і циклоспорин, використовували у вагітних з прийнятними побічними ефектами [19]. Вплив цих препаратів під час вагітності не пов'язувався з підвищенням ризику негативних результатів вагітності та не був токсичним для плода. Анти-(Rh)D може спричинювати серйозні гемолітичні реакції, як у матері, так і у плода, і його слід застосовувати лише у пацієнток, у яких лікування ГКС та ВВІГ не мало позитивного результату [17].

Ритуксимаб, моноклональне антитіло CD20, можна розглянути у рефрактерних випадках, але таке лікування може спричинити тривалу лімфопенію у новонароджених внаслідок пригнічення розвитку неонатальних В-лімфоцитів [19, 20].

Видалення селезінки приводить до видалення основного місця руйнування тромбоцитів і продукування антитіл. Операція може бути необхідною під час вагітності, якщо кількість тромбоцитів $<10 \times 10^9/\text{л}$, а терапія ГКС і ВВІГ неефективна. Оптимальний час проведення – II триместр. У III триместрі необхідно розглянути питання про кесарів розтин після спленектомії [19].

Оскільки кількість даних про безпеку застосування агоністів рецепторів тромбопоетину (елтромбопаг і роміпlostим) під час вагітності обмежена, рутинне використання цих препаратів під час вагітності не рекомендується [19]. Переливання тромбоцитів рутинно не рекомендується, за винятком випадків значної кровотечі або кількості тромбоцитів $<50 \times 10^9/\text{л}$ перед пологами [21].

Імунна тромбоцитопенічна пурпура не є показанням до кесарева розтину [17, 22].

Підготовка до пологів у вагітної з ІТП вимагає мультидисциплінарного підходу, включаючи тісну співпрацю між терапевтом, гематологом, акушером-гінекологом, анестезіологом та неонатологом.

Ураховуючи те, що спосіб розродження визначається акушерськими показаннями, для запобігання надмірній крововтраті рекомендовано кількість тромбоцитів $>20 \times 10^9/\text{л}$ для вагінальних пологів і $>50 \times 10^9/\text{л}$ – для кесарева розтину [7, 19, 21, 23, 24].

Антитіла IgG проти глікопротеїну тромбоцитів можуть проникати крізь плаценту та спричинювати неонатальну тромбоцитопенію (з орієнтовним ризиком 5–10%) [25].

Хоча 10–15% немовлят народжуються з тромбоцитопенією, тяжку тромбоцитопенію діагностують рідко, а внутрішньочерепні крововиливи – ще рідше [21, 26].

Рівень тромбоцитів у дитини слід контролювати протягом перших декількох днів життя, оскільки тромбоцитопенія може розвинути у післяпологовий період.

Немає кореляції між рівнями тромбоцитів у матері та плода, і реакція матері на лікування не захищає плід від можливої неонатальної тромбоцитопенії [17]. Рівень тромбоцитів у новонароджених слід визначати при народженні та надалі щоденно контролювати. Найнижчі рівні реєструють протягом 2–5 днів після пологів [27]. Якщо кількість тромбоцитів у новонародженого менше $50 \times 10^9/\text{л}$, існує ризик внутрішньочерепного крововиливу (0,5–1,5%), тому ультразвукове дослідження голови рекомендується навіть за відсутності симптомів. Якщо кількість тромбоцитів становить від $30 \times 10^9/\text{л}$ до $50 \times 10^9/\text{л}$, слід розпочати лікування ВВІГ. За кількості тромбоцитів менше $30 \times 10^9/\text{л}$ рекомендується переливання тромбоцитів разом із ВВІГ [27, 28].

Відрізнити гестаційну тромбоцитопенію від ІТП може бути складно, оскільки ІТП також часто діагностують у молодих жінок і вона часто посилюється вагітністю. Діагноз ІТП встановлюють, якщо у пацієнтки був попередній епізод ІТП, не пов'язаний з вагітністю, або якщо тромбоцитопенія тяжка і пов'язана з кровотечею, що виникає у I триместрі.

Тромбоцитопатія – це захворювання крові, що характеризується дисфункцією тромбоцитів. Це може бути причиною порушення первинного гемостазу, навіть якщо кількість тромбоцитів у крові нормальна [29]. Тромбоцитопатії можуть бути вродженими або набутими. Вважається, що тромбоцити першими реагують на пошкодження судин через активацію спричинених стресом шляхів [30].

Крім факторів навколишнього середовища, вірусні інфекції також безпосередньо впливають на тромбоцити, що призводить до посилення їхнього апоптозу [31]. Тромбоцитопатії є діагностичною проблемою. Проводять аналізи на виявлення агрегаційної здатності тромбоцитів для встановлення діагнозу. Крім цього, може бути використана проточна цитометрія, що дає змогу виявити дефекти поверхневих мембранних рецепторів, а також дефекти кінцевої точки секреції [32].

У літературі все частіше описують широке систематичне дослідження прокоагулянтної активності тромбоцитів. Ці накопичувальні докази свідчать про те, що здатність генерувати прокоагулянтні тромбоцити на рівні та за межами широкого нормального контрольного діапазону асоціюється з клінічно значущою кровотечею або тромбозом. Зокрема, утворення прокоагулянтних тромбоцитів на рівнях $<20\%$ або $>50\%$ посилює кровотечу або тромботичні епізоди відповідно [33]. Проте у цих дослідженнях були досить невеликі когорти з короткими часовими рамками спостереження.

Подальше дослідження прокоагулянтного стану тромбоцитів допоможе краще оцінити їхню роль у гемостатичних захворюваннях.

Тромбоцитопенія і COVID-19. Пандемія нової коронавірусної хвороби (COVID-19), спричинена коронавірусом тяжкого гострого респіраторного синдрому (SARS-CoV-2), уразила понад 21 млн людей у всьому світі з моменту її виникнення [34].

Частота тромбоцитопенії у пацієнтів із COVID-19 була різною у різних дослідженнях. Легка тромбоцитопенія спостерігалася приблизно в одній третині цих пацієнтів, з навіть вищим показником у пацієнтів з тяжким перебігом захворювання (57,7 %) порівняно з легким перебігом (31,6 %) [35]. Також повідомлялося про помірну тромбоцитопенію з пізнім початком (середній час для найменшої кількості від початку захворювання – 28,3 дня) протягом короткого періоду (у середньому 4,3 дня) [36]. Однак у більшості не було жодного тяжкого ступеня тромбоцитопенії ($<20 \times 10^9/\text{л}$ або раптове зниження понад 50 % протягом 24–48 год), як це можна спостерігати у пацієнтів з ІТП, незалежно від провокаційної події [37].

ІТП є частою причиною тромбоцитопенії після вірусних інфекцій [38].

Виникнення ІТП частіше виявляють на другому та третьому тижнях після початку захворювання на COVID-19. Однак багато випадків виникнення ІТП протягом першого тижня можуть бути пов'язані з тим, що пацієнти не розпізнають або не повідомляють про появу перших симптомів COVID-19. Було також встановлено, що значна частка (20,5%) випадків виникла через 3 тиж [39]. Це свідчить про безліч різноманітних патофізіологічних механізмів, за допомогою яких, як відомо, віруси спричинюють ІТП.

Уже описано кілька можливих механізмів опосередкованої SARS-CoV-2 тромбоцитопенії [40, 41]. Механізми включають:

- пригнічення синтезу тромбоцитів через пряме інфікування клітин кісткового мозку або тромбоцитів вірусом (можливо, через рецептори CD13) і дисфункціональне мікрооточення кісткового мозку;
- опосередковане вірусом ураження печінки, що призводить до зниження продуктування тромбопоетину;
- пошкодження легеневого ендотелію з подальшою агрегацією тромбоцитів у легенях, подальшим утворенням мікротромбів і витратою тромбоцитів;
- руйнування тромбоцитів імунною системою, що проявляється різким зменшенням їхньої кількості порівняно з початковим рівнем.

Подальше дослідження механізмів тромбоцитопенії може створити цінну теоретичну основу для своєчасного клінічного лікування та надати можливість для більш повного розуміння цього захворювання [40].

Лікування ІТП залежить від кількості тромбоцитів і наявності у пацієнта кровотечі. Метою лікування є запобігання значної кровотечі у пацієнтів з COVID-19 [38]. Американське товариство гематології (American Society of Hematology) рекомендує використовувати ГКС у якості препарату першого ряду для дорослих із симптомами або незначною шкірно-слизовою кровотечею та з кількістю тромбоцитів $<30 \times 10^9/\text{л}$. Проте і ВВІГ можна використовувати як терапію першої лінії, якщо ГКС протипоказані [42].

Клінічний випадок

Жінка, 30 років, госпіталізована до відділення внутрішньої патології вагітних ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України» з діагнозом: вагітність IV, 13–14 тиж; імунна тромбоцитопенія, загроза переривання вагітності.

Пацієнтка скаржилася на кровоточивість ясен, появу гематом на шкірі.

З анамнезу відомо, що дана вагітність IV. Перші дві вагітності перебігали без особливостей, під час третьої вагітності з 28 тиж відзначали зменшення кількості тромбоцитів до $80\text{--}90 \times 10^9/\text{л}$, що було розцінено лікарями за місцем проживання як гестаційна тромбоцитопенія. Усі пологи відбулися у фізіологічному терміні.

Після останніх пологів пацієнтка звернулася до гематолога. Було рекомендовано спостереження та повторний огляд через рік. Проте жінка звернулася по допомогу через 2 роки зі скаргами на погіршення самопочуття, появу гематом, кровоточивість ясен. Рівень тромбоцитів становив $38,5 \times 10^9/\text{л}$. Було встановлено діагноз ідіопатичної тромбоцитопенії та призначено лікування дексаметазоном. Рівень тромбоцитів виріс до $70\text{--}80 \times 10^9/\text{л}$ через 4 дні, до $120 \times 10^9/\text{л}$ – через 1 міс.

Наступні три роки кількість тромбоцитів перебувала у межах фізіологічної норми, медикаментозну терапію жінка не отримувала. До даної вагітності кількість тромбоцитів становила $50 \times 10^9/\text{л}$, але з часом самостійно збільшилася до $140 \times 10^9/\text{л}$.

З настанням вагітності рівень тромбоцитів почав знижуватися.

На момент госпіталізації кількість тромбоцитів становила $49 \times 10^9/\text{л}$. Оскільки інтенсивність геморагічного синдрому явно перевищувала ступінь тромбоцитопенії, у пацієнтки з метою оцінювання стану тромбоцитарного гемостазу було визначено агрегаційну здатність тромбоцитів: з'ясувалося, що спонтанна агрегація тромбоцитів – на нижній межі референтних значень; індукована агрегація з аденозиндифосфатом, арахідоновою кислотою, колагеном та адреналіном значно пригнічені; ристоцетинстимульована агрегація збережена. Встановлено діагноз тромбоцитопатії. Тобто крім зниженого рівня тромбоцитів спостерігалася ще їхня дисфункція.

Було призначено метилпреднізолон у дозі 1 мг/кг на день (у перерахунку на преднізолон) з поступовим зменшенням дози по 4 мг кожні 5 днів, омепразол – 20 мг 2 рази на день, етамзилат – 500 мг 3 рази на день, препарати калію і кальцію, аденозинтрифосфорну кислоту – 20 мг 3 рази на день, вітаміни для вагітних.

З рівнем тромбоцитів $60 \times 10^9/\text{л}$ і клінічним покращенням у терміні 16–17 тиж вагітну було виписано зі стаціонару з подальшими рекомендаціями.

У терміні 21–22 тиж вагітна перехворіла на COVID-19 у легкій формі, що проявлявся підвищенням температури тіла до 38°C протягом 3 днів.

У терміні 25 тиж вагітна повторно госпіталізована до відділення з діагнозом: імунна тромбоцитопенія з дезагрегаційною тромбоцитопатією, клініко-гематологічне загострення; реконвалесцент COVID-19. Жінка скаржилася на появу гематом, кровоточивість ясен,

кровохаркання вночі. Рівень тромбоцитів становив $36 \times 10^9/\text{л}$.

Медикаментозне лікування включало метилпреднізолон у дозі 1 мг/кг на день (у перерахунку на преднізолон) та терапія супроводу гормональної терапії (інгібітор протонної помпи, препарати калію і кальцію), проте кількість тромбоцитів перебувала на низькому рівні – $26\text{--}29 \times 10^9/\text{л}$. До лікування було додано ельтромбопаг 50 мг на день. Згодом дозу останнього збільшили до 75 мг на день.

Погіршення загального стану пацієнтки відзначила у терміні 27–28 тиж – з'явилися носові кровотечі вночі та нові гематоми на шкірі. Рівень тромбоцитів становив $15 \times 10^9/\text{л}$. Жінку було переведено до відділення реанімації та інтенсивної терапії. Із замісною метою було перелито 300 мл тромбоконцентрату. Позитивний ефект від лікування був відсутній, причому не тільки клінічно, а й гематологічно – кількість тромбоцитів майже не збільшилася.

Після консультації гематолога лікування включало: преднізолон 1 мг/кг на день, ельтромбопаг – 100 мг на день, омепразол – 80 мг на день, етамзилат – 500 мг 3 рази на день, кальцій – 1 г на день, препарати калію та препарати заліза (у зв'язку з появою анемії).

Рівень тромбоцитів підвищився до $43 \times 10^9/\text{л}$. Жінку було переведено до відділення внутрішньої патології вагітних.

Через вживання високих доз гормонів пероральний тест толерантності до глюкози у рекомендовані терміни вагітності не було проведено.

Проте глікемія натще у пацієнтки становила 5,6–5,8 ммоль/л, через 1 год після їди – 11,3–13,5 ммоль/л. Встановлено діагноз маніфестного цукрового діабету та до лікування додано інсулінотерапію глюлізіном та гларгіном.

У 30 тиж вагітності рівень тромбоцитів становив $35,1 \times 10^9/\text{л}$. За рекомендаціями гематолога було відмінено ельтромбопаг, гормональну терапію збережено у попередньому обсязі.

Під час проведення ультразвукового дослідження плода виявлено ознаки набряку підшкірної жирової клітковини (подвійний контур на головці та животику плода), передчасного дозрівання плаценти.

Ураховуючи довготривале лікування пацієнтки високими дозами стероїдних гормонів, відсутність вираженого ефекту від терапії та розвиток вторинного діабету (стероїдного), на консиліумі лікарів було вирішено підготувати жінку до дострокового розродження у терміні 34–35 тиж. До лікування було додано внутрішньовенний імуноглобулін людський у дозі 1 г/кг на день протягом 3 днів.

При підвищенні рівня тромбоцитів до $48,2 \times 10^9/\text{л}$ та готовності пологових шляхів у терміні 34–35 тиж було проведено індукцію пологів, яка виявилася ефективною – у пацієнтки почалися самостійні перейми. У зв'язку з пролонгованою латентною фазою пологів проведено амніотомію та застосовано стимуляцію пологів внутрішньовенною інфузією розчину окситоцину.

У клінічній ситуації, що склалася, з урахуванням можливих ризиків і оцінюючи очікувальну користь, було прийнято спільне рішення – провести пункцію епідурального простору з наступним введенням міс-

цевого анестетика, ураховуючи, що це сприятиме розкриттю шийки матки та закінченню пологів per vias naturales. Імовірність геморагічних ускладнень було оцінено нижче, ніж при проведенні кесарева розтину.

У кінці першого періоду (розкриття шийки матки 8 см) діагностовано дистрес плода (серцебиття 80–90 за 1 хв), яке не вирівнювалося після зміни положення тіла та відключення пологостимуляції, що стало показанням до ургентного кесарева розтину. Народився живий хлопчик масою тіла 2800 г, довжиною 49 см, з подвійним тугим обвиттям пуповини навколо шії, 7–8 балів за шкалою Апгар. Крововтрата під час пологів становила 800 мл. У якості гемостатичної терапії після оперативного втручання жінці було перелито 450 мл свіжозамороженої плазми.

Ураховуючи високі дози гормональної терапії, грудне вигодовування було виключено.

Післяпологовий період перебігав без особливостей. Рівень тромбоцитів підвищився до $140 \times 10^9/\text{л}$. Пацієнтка кожні 7 днів зменшувала дозу преднізолону на 5 мг. Рівень глікемії стабілізувався, що дало можливість зменшити дози інсуліну і на 16-у добу післяопераційного періоду пацієнтка була виписана разом з дитиною зі стаціонару у задовільному стані з рекомендаціями.

Але на 18-у добу жінку госпіталізували до стаціонару з пізньою післяпологовою матковою кровотечею, появою нових гематом на шкірі. Рівень тромбоцитів становив $36,4 \times 10^9/\text{л}$. Лікування включало транексамову кислоту, етамзилат, метилергометрин, мізопростол, левофлоксацин, орнідазол, свіжозаморожену плазму, преднізолон та ельтромбопаг. Після стабілізації загального стану та покращення лабораторних показників жінку було виписано.

ВИСНОВКИ

1. Тромбоцитопенія – небезпечна патологія для вагітних. Своєчасна діагностика та дотримання заходів профілактики допоможе уникнути проблем з виношуванням і народженням дитини.
2. Імунна тромбоцитопенія (ІТП) – відносно рідкісне захворювання під час вагітності, що часто є діагнозом виключення. У більшості випадків закінчення гестації для вагітної та плода сприятливе. Рекомендується регулярно контролювати рівень тромбоцитів, а також уникати застосування препаратів, що пригнічують функцію тромбоцитів. Лікування визначається станом вагітної, а не плода. Також слід ураховувати симптоми кровотечі та кількість тромбоцитів.
3. Розродження рекомендовано проводити у центрах, що мають досвід у веденні таких пацієнток і можливість впоратися з потенційними ускладненнями з боку матері чи новонародженого.
4. COVID-19 через безліч різноманітних патофізіологічних механізмів може спричинити виникнення ІТП. Наявність тромбоцитопенії або кровотечі у пацієнтів, які перенесли COVID-19, має викликати підозру щодо ІТП. Раннє розпізнавання ІТП може покращити якість життя пацієнтів.
5. Порушення агрегаційної здатності тромбоцитів у поєднанні з тромбоцитопенією ускладнює перебіг та лікування останньої.

Відомості про авторів

Коваль Софія Дмитрівна – канд. мед. наук, завідувачка, відділення для вагітних із захворюваннями серцево-судинної системи, державна установа «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 483-22-69. *E-mail: sofiakoval880@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-7117-8138

Кирильчук Міла Євгенівна – д-р мед. наук, головний науковий співробітник, відділення внутрішньої патології вагітних, державна установа «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 483-22-69. *E-mail: milae@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-0724-9306

Гусєва Альона Євгенівна – молодший науковий співробітник, відділення внутрішньої патології вагітних, державна установа «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 483-22-69. *E-mail: dr.alionayevgeniivna@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-3785-8425

Information about the authors

Koval Sofia D. – MD, PhD, Head of the Department for Pregnant Women with Diseases of the Cardiovascular System, State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Acad. O. M. Lukyanova National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv; tel.: (044) 483-22-69. *E-mail: sofiakoval880@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-7117-8138

Kyrylchuk Mila Ye. – MD, PhD, DSc, Chief Researcher, Department of Internal Pathology of Pregnant Woman, State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Acad. O. M. Lukyanova National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv; tel.: (044) 483-22-69. *E-mail: milae@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-0724-9306

Husieva Alona Ye. – MD, Junior Researcher, Department of Internal Pathology of Pregnant Woman, State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Acad. O. M. Lukyanova National Academy of Sciences of Ukraine»; tel.: (044) 483-22-69. *E-mail: dr.alionayevgeniivna@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-3785-8425

ПОСИЛАННЯ

1. Stasi R, Amadori S, Osborn J, Newland AC, Provan D. Long-term outcome of otherwise healthy individuals with incidentally discovered borderline thrombocytopenia. *PLoS Med.* 2006;3(3):e24. doi: 10.1371/journal.pmed.0030024.
2. Schwartz RS. Immune thrombocytopenic purpura--from agony to agonist. *N Engl J Med.* 2007;357(22):2299-301. doi: 10.1056/NEJMe0707126.
3. Zhang X, Li M, Chen T, Lv D, Xia P, Qian W. Management of COVID-19-related immune thrombocytopenia by rhTPO. *Blood Res.* 2021;56(3):205-07. doi: 10.5045/br.2021.2020049.
4. Cines DB, Levine LD. Thrombocytopenia in pregnancy. *Blood* 2017;130:2271-7.
5. Reese JA, Peck JD, Deschamps DR, McIntosh JJ, Knudtson EJ, Terrell DR, et al. Platelet Counts during Pregnancy. *N Engl J Med.* 2018;379(1):32-43. doi: 10.1056/NEJMoa1802897.
6. ACOG Practice Bulletin No. 207: Thrombocytopenia in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2019;133(3):e181-93. doi: 10.1097/AOG.0000000000003100.
7. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2019;3(22):3780-817. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000812.
8. Karamjit KG, John GK. Management of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy: Seminars. *Hematol.* 2000;37(3):275-89. doi: 10.1016/S0037-1963(00)90106-9.
9. Boehlen F, Hohlfeld P, Extermann P, Perneger TV, de Moerloose P. Platelet count at term pregnancy: a reappraisal of the threshold. *Obstet Gynecol.* 2000;95(1):29-33. doi: 10.1016/s0029-7844(99)00537-2.
10. Rajasekhar A. Clinical practice guide on thrombocytopenia in pregnancy. Washington, DC: American Society of Hematology; 2013. 205 p.
11. George JN, Saucerman S. Platelet IgG, IgA, IgM, and albumin: correlation of platelet and plasma concentrations in normal subjects and in patients with ITP or dysproteinemia. *Blood.* 1988;72(1):362-5.
12. Myers B. Diagnosis and management of maternal thrombocytopenia in pregnancy. *Br J Haematol.* 2012;158(1):3-15. doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09135.x.
13. al-Mofada SM, Osman ME, Kides E, al-Momen AK, al Herbish AS, al-Mobairek K. Risk of thrombocytopenia in the infants of mothers with idiopathic thrombocytopenia. *Am J Perinatol.* 1994;11(6):423-6. doi: 10.1055/s-2007-994611.
14. Gisbert JP. Safety of immunomodulators and biologics for the treatment of inflammatory bowel disease during pregnancy and breast-feeding. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16(5):881-95. doi: 10.1002/ibd.21154.
15. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, Moretti ME, Beique L, Hunnisett L, et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratol.* 2000;62(6):385-92. doi: 10.1002/1096-9926(200012)62:6<385::AID-TERA5>3.0.CO;2-Z.
16. Yildirim Y, Tinar S, Oner RS, Kaya B, Toz E. Gestational diabetes mellitus in patients receiving long-term corticosteroid therapy during pregnancy. *J Perinat Med.* 2006;34(4):280-4. doi: 10.1515/JPM.2006.053.
17. Gernsheimer T, James AH, Stasi R. How I treat thrombocytopenia in pregnancy. *Blood.* 2013;121(1):38-47. doi: 10.1182/blood-2012-08-448944.
18. Letsky EA, Greaves M. Guidelines on the investigation and management of thrombocytopenia in pregnancy and neonatal alloimmune thrombocytopenia. Maternal and Neonatal Haemostasis Working Party of the Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Society for Haematology. *Br J Haematol.* 1996;95(1):21-6.
19. Carmi O, Berla M, Shoenfeld Y, Levy Y. Diagnosis and management of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Expert Rev Hematol.* 2017;10(4):365-74. doi: 10.1080/17474086.2017.1300522.
20. Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A, Farmer P. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood.* 2011;117(5):1499-506. doi: 10.1182/blood-2010-07-295444.
21. Park YH. Diagnosis and management of thrombocytopenia in pregnancy. *Blood Res.* 2022;57(S1):79-85. doi: 10.5045/br.2022.2022068.
22. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood.* 2011;117(16):4190-207. doi: 10.1182/blood-2010-08-302984.
23. Bussel JB. Immune thrombocytopenia in pregnancy: autoimmune and alloimmune. *J Reprod Immunol.* 1997;37(1):35-61. doi: 10.1016/s0165-0378(97)00072-7.
24. Eslick R, McLintock C. Managing ITP and thrombocytopenia in pregnancy. *Platelets.* 2020;31:300-6.
25. Burrows RF, Kelton JG. Fetal thrombocytopenia and its relation to maternal thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 1993;329(20):1463-6. doi: 10.1056/NEJM19931113292005.
26. Payne SD, Resnik R, Moore TR, Hedriana HL, Kelly TF. Maternal characteristics and risk of severe neonatal thrombocytopenia and intracranial hemorrhage in pregnancies complicated by autoimmune thrombocytopenia. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;177(1):149-55. doi: 10.1016/s0002-9378(97)70454-x.
27. Burrows RF, Kelton JG. Thrombocytopenia at delivery: a prospective survey of 6715 deliveries. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;162(3):731-4. doi: 10.1016/0002-9378(90)90996-k.
28. Ciobanu AM, Colibaba S, Cimpoa B, Peltecu G, Panaitescu AM. Thrombocytopenia in Pregnancy. *Maedica (Bucur).* 2016;11(1):55-60.
29. Necas E. Patologicka fyziologie organovych systemu. ed 1. 1. Cestina: Karolinum; 2006. 379 p.
30. Gu SX, Tyagi T, Jain K, Gu WW, Lee SH, Hwa JM, et al. Thrombocytopenia and endotheliopathy: crucial contributors to COVID-19 thromboinflammation. *Nat Rev Cardiol.* 2021;18(3):194-209. doi: 10.1038/s41569-020-00469-1.

31. Manne BK, Denorme F, Middleton EA, Portier I, Rowley JW, Stubben C, et al. Platelet gene expression and function in patients with COVID-19. *Blood*. 2020;136(11):1317-29. doi: 10.1182/blood.2020007214.
32. Aliotta A, Bertaggio CD, Zermatten MG, Marchetti M, Alberio L. Thrombocytopenias: Not Just Aggregation Defects-The Clinical Relevance of Procoagulant Platelets. *J Clin Med*. 2021;10(5):894. doi: 10.3390/jcm10050894.
33. Daskalakis M, Colucci G, Keller P, Rochat S, Silzle T, Biasiutti FD, et al. Decreased generation of procoagulant platelets detected by flow cytometric analysis in patients with bleeding diathesis. *Cytometry B Clin Cytom*. 2014;86(6):397-409. doi: 10.1002/cyto.b.21157.
34. Bhattacharjee S, Banerjee M. Immune Thrombocytopenia Secondary to COVID-19: a Systematic Review. *SN Compr Clin Med*. 2020;2(11):2048-58. doi: 10.1007/s42399-020-00521-8.
35. Eastin C, Eastin T. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *J Emerg Med*. 2020;58(4):711-2. doi: 10.1016/j.jemermed.2020.04.004.
36. Chen W, Li Z, Yang B, Wang P, Zhou Q, Zhang Z, et al. Delayed-phase thrombocytopenia in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Br J Haematol*. 2020;190(2):179-84. doi: 10.1111/bjh.16885.
37. Sahu KK, Siddiqui AD, Rezaei N, Cerny J. Challenges for management of immune thrombocytopenia during COVID-19 pandemic. *J Med Virol*. 2020;92(11):2277-82. doi: 10.1002/jmv.26251.
38. Davoodian A, Umeh C, Novatcheva E, Sassi GP, Ahaneku H, Kundu A. Severe Immune Thrombocytopenia Post-COVID-19: A Case Report. *Cureus*. 2021;13(11):e19544. doi: 10.7759/cureus.19544.
39. Assinger A. Platelets and infection – an emerging role of platelets in viral infection. *Front Immunol*. 2014;5:649. doi: 10.3389/fimmu.2014.00649.
40. Xu P, Zhou Q, Xu J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. *Ann Hematol*. 2020;99(6):1205-08. doi: 10.1007/s00277-020-04019-0.
41. Zhang Y, Zeng X, Jiao Y, Li Z, Liu Q, Ye J, et al. Mechanisms involved in the development of thrombocytopenia in patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020;193:110-5. doi: 10.1016/j.thromres.2020.06.008.
42. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019;3(23):3829-66. doi: 10.1182/bloodadvanc.2019000966.

Стаття надійшла до редакції 27.12.2022. – Дата першого рішення 04.01.2023. – Стаття подана до друку 08.02.2023

ВИМОГИ ДО ПОДАВАННЯ НАУКОВИХ СТАТЕЙ

Редакція приймає на розгляд статті за умови, що:

- це перша публікація
- стаття не передавалася для публікації в інші редакції
- оформлення виконано відповідно до вимог щодо оформлення наукових статей нашого видання.

Під час подання статті до журналу автори повинні підтвердити її відповідність усім встановленим вимогам, зазначеним нижче. У разі виявлення невідповідності поданої роботи до пунктів цих вимог редакція повертатиме авторам матеріали на доопрацювання.

Стаття подається до редакції українською та англійською мовами як файл у форматі Microsoft Word .docx, доданий до електронного листа. Стаття англійською мовою публікується без перекладу на українську мову. Рукопис має бути набраний у Microsoft Word, формат листа A4, шрифт Times New Roman, кегль 14, міжрядковий інтервал 1,5.

Стаття повинна супроводжуватися листом-заголовою у довільній формі з підписами автора/авторів.

Стаття складається з наступних елементів: титул, основний текст, резюме українською, англійською мовами з ключовими словами, список літератури, відомості про автора/авторів.

Титул

- УДК (Універсальна десятична класифікація)
- ПІБ автора
- Назва статті

- заголовки наукових статей повинні бути інформативними, передавати основний зміст статті (не більше 150 символів),
- у назвах статей можна використовувати тільки загальноприйнятті скорочення,
- у перекладі назв статей англійською мовою не повинно бути транслітерації, крім неперекладних назв власних імен, приладів та інших об'єктів, що мають власні назви; також не використовуються неперекладний сленг.
- Місце роботи автора/авторів.

Основний текст

- Основний текст статті та матеріали до нього за структурою та змістом мають відповідати певному виду наукової публікації (оригінальна стаття, оглядова стаття, опис клінічних випадків, матеріали наукових медичних форумів).
- У статті не допускається скорочення слів, крім загальноприйнятних в науковій літературі. Усі вимірювання подаються у системі одиниць СІ. Аббревіатури, що наводяться у статті, повинні бути розшифровані при першому згадуванні.
- Ілюстрації (таблиці, рисунки) повинні розташовуватися після першого згадування у тексті.
- У тексті слід вказувати бібліографічні посилання у вигляді цифри у квадратних дужках, що відповідає номеру у списку цитованої літератури.

Додатки до основного тексту

До статті повинні бути додані всі використовувані в роботі таблиці, ілюстрації, список літератури.

Ілюстрації мають бути подані у формі фотографії, слайду, рентгенограми, електронного файлу та підготовлені на високому якісному рівні.

- Ілюстрації мають відповідати основному змісту статті.
- Ілюстрація повинна бути максимально вільна від написів, які слід перенести у підпис до неї.
- Підписи до ілюстрацій подаються на окремому аркуші у кінці статті.
- Кожна ілюстрація повинна мати загальну назву.
- Оригінальні ілюстрації слід передавати в окремому конверті із зазначенням назви статті та ПІБ автора.
- У статті слід зазначити місце, де, на думку автора, бажано було б помістити ілюстрацію.
- Ілюстрація, подана в електронному вигляді, повинна мати роздільну здатність не менше 300 dpi (масштаб 1:1).

Таблиці повинні мати заголовок і порядковий номер. На всі таблиці повинні бути посилання в основному тексті. Іх слід пронумерувати послідовно у тому порядку, в якому вони зустрічаються в основному тексті.

- Розміщувати таблиці слід в основному тексті статті одразу після абзацу, де вони згадуються.
- Посилання на таблицю робиться за допомогою арабських цифр.
- Таблиці не повинні дублювати зміст тексту.
- Автори повинні переконатися, що дані у таблицях відповідають тим, які зазначені у відповідних місцях у тексті.
- Підсумкові суми необхідно складати коректно, а відсотки – правильно розраховувати.
- Назви стовпчиків і рядків повинні відповідати їхньому змісту, текст подається без скорочень.
- Примітки до таблиці розміщуються під таблицею.

Резюме

До статті додаються резюме українською та англійською мовами. Резюме на всіх мовах обов'язково містять назву статті (малими літерами, починаючи з великої), автора/авторів (ініціали та прізвище), назви організації (повні, без аббревіатур), місто, країна, ключові слова. Обсяг резюме має становити не менше ніж 1800 знаків.

Текст резюме є самостійним і повноцінним джерелом інформації з коротким і послідовним викладенням матеріалу публікації, що висвітлює зміст статті. Посилання на джерела літератури, рисунки і таблиці у резюме недопустимі.

- Резюме для оригінальних статей повинні бути структурованими з наступними підзаголовками: мета дослідження, матеріали та методи, результати, заключення та ключові слова.
- Структурований резюме оглядових статей не вимагається.
- Резюме статей, присвячених опису клінічних випадків, можуть бути структурованими з наступними підзаголовками: вступ, клінічний випадок, заключення, ключові слова.

Список літератури

Список літератури наводиться латиницею. Джерела на українській та російській мовах наводяться у тому написанні, як вони зазначені та реєструються на англійських сторінках сайтів журналів. Якщо джерело не має назви англійською мовою – воно наводиться транслітерацією.

- Оформлення списку літератури здійснюється відповідно до стилю Vancouver (Банкуверський) англійською мовою.
- Посилання в тексті наводяться у квадратних дужках, повний бібліографічний опис джерела у списку літератури в порядку згадування у тексті статті.
- У список літератури – включаються тільки рецензовані джерела (статті з наукових журналів і монографії), що використовуються в тексті статті. Якщо необхідно посилання на статтю у засобі масової інформації, на текст з онлайн-джерела ресурсу, слід помістити інформацію про джерело у посиланні.
- Посилання на прийнятті до публікації, але ще не опубліковані статті, повинні бути позначені словами «у друку»; автори повинні отримати письмовий дозвіл для посилання на такі документи і підтвердження того, що вони прийняті до друку. Інформація з неопублікованих джерел повинна бути відзначена словами «неопубліковані дані / документи»; автори також повинні отримати письмове підтвердження на використання таких матеріалів.

Рекомендовано навести не менше 25 літературних джерел в дослідницьких роботах, 40–50 – в теоретичних роботах/оглядах літератури. Автори несуть відповідальність за точність посилань.

Відомості про авторів

Відомості про авторів наводяться у кінці рукопису і містять інформацію про авторів українською та англійською мовами:

- Прізвища, імена, по-батькові (повністю).
- Науковий ступінь, вчене звання, посада в установі/установах (якщо автор працює у декількох організаціях, зазначаються дані за всіма організаціями).
- Робоча адреса з поштовим індексом, службовий номер телефону (за бажанням – особистий).
- Адреса електронної пошти всіх авторів.
- Ідентифікатор ORCID (<https://orcid.org/register>).

Скорочення не допускаються.

На останній сторінці статті повинні бути підписи авторів та зазначено внесок кожного автора у підготовку рукопису.

Стаття, схвалена редакційною колегією, може бути опублікована у термін до трьох місяців, включаючи період рецензування.

Контакти: Електронна адреса alexandra@professional-event.com

Адреса для листування: 03039, м. Київ, а/с № 4, Видавничий Дім «Професіонал-Івент». <http://repro-health.com.ua/>

Тел.: (044) 257-27-27