

О.М. Наумчик, Ю.В. Давидова, А.Ю. Лиманська

Контраверсійні питання менеджменту вагітності при імунній тромбоцитопенії

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

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2021.4(88): 52-59; doi 10.15574/PP.2021.88.52

For citation: Naumchik OM, Davydova YuV, Lymanska Alu. (2021). Contraverted questions of management of pregnancy with immune thrombocytopenia. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 4(88): 52-59. doi 10.15574/PP.2021.88.52.

Серед аутоімунних цитопеній під час вагітності імунна тромбоцитопенія (ІТП) виникає найчастіше. Тромбоцитопенія (ТП), зниження числа тромбоцитів менше за $150 \times 10^9/\text{л}$, зустрічається у 5–12% вагітностей. Імунна тромбоцитопенія є діагнозом виключення та потребує диференційної діагностики передусім із гестаційною ТП (ГТП). Преконцепційне консультування вкрай важливе при ІТП для вироблення індивідуального плану ведення вагітності. Прогнозування та прорахунок анте-, перинатальних та акушерських ризиків для плода та вагітної повинні бути проведені неодноразово протягом вагітності. Питання вибору часу початку терапії та виду медикаментозного супроводу не є однозначним з огляду на специфічність препаратів і можливий вплив на плід. Питання неонатальної тяжкої тромбоцитопенії та геморагічних ускладнень, які можуть виникнути ще на антенатальному етапі в ряді випадків пояснюється не материнською імунною тромбоцитопенією, а фетально-неонатальною алоімунною тромбоцитопенією (ФНАТ). Однозначного керівництва з профілактики та ведення випадків з ФНАТ ще не розроблено.

У статті висвітлено сучасні світові тенденції щодо цього питання. Вагітні з тяжкими ТП є групою високого перинатального ризику, ведення вагітності й розродження яких має відбуватися в родопомічному закладі III рівня із залученням мультидисциплінарної команди та індивідуальним планом менеджменту вагітності, розроблення тактики розродження й ведення післяпологового та неонатального періодів.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду жінок.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: імунна тромбоцитопенія, вагітність, фетально-неонатальна алоімунна тромбоцитопенія, гестаційна тромбоцитопенія.

Contraverted questions of management of pregnancy with immune thrombocytopenia

O.M. Naumchik, Yu.V. Davydova, A.Iu. Lymanska

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

Among autoimmune cytopenias during pregnancy, immune thrombocytopenia (ITP) occurs most often. Thrombocytopenia (TP), a decrease in platelet count less than $150 \times 10^9/\text{l}$, occurs in 5 to 12% of pregnancies. Immune thrombocytopenia is a diagnosis of exclusion and requires differential diagnosis primarily with gestational TP. Preconception counseling is extremely important in ITP to develop an individual pregnancy management plan. Prediction and calculation of antenatal, perinatal and obstetric risks for the fetus and pregnant woman should be performed repeatedly during pregnancy. The choice of the time of initiation of therapy and the type of medication is not clear due to the specificity of the drugs and the possible impact on the fetus. The issue of neonatal severe thrombocytopenia and hemorrhagic complications that may occur at the antenatal stage in some cases is not explained by maternal immune thrombocytopenia, and fetal-neonatal alloimmune thrombocytopenia (FNAT). An unambiguous guide to the prevention and management of cases with FNAT has not been developed at present. We have highlighted current global trends on this issue. Pregnant women with severe TP are a group of high perinatal risk, pregnancy and childbirth should take place in a maternity hospital of III level with the involvement of a multidisciplinary team and an individual plan of pregnancy management, development of delivery and management of postpartum and neonatal periods.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: immune thrombocytopenia, pregnancy, fetal-neonatal alloimmune thrombocytopenia, gestational thrombocytopenia.

Контраверсионные вопросы менеджмента беременности при иммунной тромбоцитопении

О.М. Наумчик, Ю.В. Давидова, А.Ю. Лиманская

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев

Среди аутоиммунных цитопений при беременности иммунная тромбоцитопения (ИТП) возникает чаще всего. Тромбоцитопения (ТП), снижение числа тромбоцитов менее $150 \times 10^9/\text{л}$, встречается в 5–12% беременностей. Иммунная тромбоцитопения является диагнозом исключения и требует дифференциальной диагностики в первую очередь с гестационной ТП. Преконцепционное консультирование крайне важно при ИТП для выработки индивидуального плана ведения беременности. Прогнозирование и расчет анте-, перинатальных и акушерских рисков для плода и беременной должны быть проведены неоднократно в течение беременности. Вопрос выбора времени начала терапии и вида медикаментозного сопровождения не однозначен с учетом специфичности препаратов и возможного влияния на плод. Вопрос неонатальной тяжелой тромбоцитопении и геморагических осложнений, которые могут возникнуть еще на антенатальном этапе, в ряде случаев объясняется не материнской иммунной тромбоцитопенией, а фетально-неонатальной алоиммунной тромбоцитопенией (ФНАТ). Однозначное руководство по профилактике и ведению случаев с ФНАТ не разработано в настоящее время.

В статье освещены современные мировые тенденции по данному вопросу. Беременные с тяжелыми ТП являются группой высокого перинатального риска, ведение беременности и родоразрешение которых должно происходить в родовспомогательных учреждениях III уровня с привлечением мультидисциплинарной команды и индивидуальным планом менеджмента беременности, разработки тактики родоразрешения и ведения послеродового и неонатального периодов.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом участвующего учреждения. На проведение исследований получено информированное согласие женщин.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: иммунная тромбоцитопения, беременность, фетально-неонатальная алоиммунная тромбоцитопения, гестационная тромбоцитопения.

Імунна тромбоцитопенія (ІТП), або ще відома як ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура, — набуте імунноопосередковане захворювання, що характеризується постійним або тимчасовим зниженням кількості тромбоцитів і підвищеним ризиком кровотеч, що залежить від їх числа [19].

Останнім часом до цієї патології значно зріс інтерес світових вчених, суттєво змінилися підходи до діагностики, лікування, оцінки ефективності даного захворювання. В умовах потужних наукових досліджень постала проблема значної гетерогенності й суперечливості

в термінології, клінічних характеристиках пацієнта, відповіді на терапію, клінічних результатах при такому захворюванні, що зумовило необхідність стандартизації та гармонізації цих понять. У 2009 р. опубліковано висновки засідання Міжнародної робочої групи (International Working Group), проведеного у Віченца, Італія [24]. Термін «ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура» замінено на «імуна тромбоцитопенія», що підкреслює імуноопосередкований механізм захворювання, а слово «первинна» означає відсутність передіснюючих причин для аутоімунної агресії. При цьому абревіатура ІТП збереглася. Критичним рівнем кількості тромбоцитів для встановлення діагнозу визнано $100 \times 10^9/\text{л}$. «Вторинною імуною тромбоцитопенією» визнано всі форми імуноопосередкованої тромбоцитопенії (ТП), крім первинної. Визначено фази захворювання залежно від часу встановлення діагнозу — нещодавно діагностована (до 3 місяців), персистуюча (3–12 місяців), хронічна (від 12 місяців). Тяжкою ТП названо за наявності симптомів кровотечі при маніфестації або появі нових геморагічних симптомів, що потребують додаткових терапевтичних призначень — зміни препарату, що підвищує тромбоцити, або збільшення дози [19]. Однак у значній кількості публікацій тяжкість ТП визначено, як і раніше, за кількістю тромбоцитів: легка — $100\text{--}150 \times 10^9/\text{л}$, середня — $50\text{--}100 \times 10^9/\text{л}$, тяжка — $<50 \times 10^9/\text{л}$ [5,14].

Критеріями рефрактерної ІТП визнано неективність спленектомії або рецидив після неї, необхідність призначення лікування для зменшення ризику клінічно значущої кровотечі при первинній ІТП з виключенням причин для вторинної. Також встановлено критерії ефективності терапії [19].

Епідеміологія

Серед аутоімунних цитопеній (ТП, гемолітична анемія, нейтропенія) під час вагітності ІТП виникає найчастіше. Близько двох третин випадків виявляють до вагітності, іншу третину — під час, частіше як випадкову знахідку, рідше при появі симптомів [15].

Тромбоцитопенія, зниження числа тромбоцитів менше за $150 \times 10^9/\text{л}$, зустрічається у 5–12% вагітностей. Лідером серед причин цього стану є гестаційна тромбоцитопенія (ГТП) — 70–85% [15,17], однак роль ІТП значно збільшується за наявності помірної або тяжкої ТП. Уражує переважно жіноче населення з піком у репродуктивному віці [15]. Частота

серед вагітних становить 0,1–1 на 1000 [1,15]. Серед захворювань, що обумовлюють ТП та виникнення яких не пов'язане з вагітністю, найчастіше зустрічається ІТП, яка спричиняє 1–5% ТП під час вагітності [8,15]. ІТП є провідною причиною ТП у першому й ранньому другому триместрах [20].

Патогенез

Сучасне уявлення полягає в тому, що причиною ІТП є аутоімунний процес, наслідком якого є вироблення аутоантитіл до поверхневих тромбоцитарних глікопротеїнів, зокрема ІІb/ІІІa та Іb/ІХ комплексів. Із циркуляції шляхом прикріплення до Fc-рецепторів макрофагів у ретикулоендотеліальній системі вкриті антитілами тромбоцити видаляються [7]. Ці антитіла виявляються шляхом імуноферментного аналізу або проточної цитометрії. Такий діагностичний метод не є специфічним, оскільки приблизно у 90% жінок з ІТП виявляються антитромбоцитарні антитіла, у тому числі при ГТП і прееклампсії [7]. Один із додаткових механізмів ТП при ІТП, окрім імуноопосередкованого, полягає в пригніченні мегакаріоцитів у кістковому мозку [15,20]. Оскільки ІТП обумовлена Ig класу G, здатними проникати крізь плаценту, існує ризик фетальної ТП [1,15,20].

Діагностика

У більшості випадків діагноз ІТП встановлюється до вагітності. За наявності легкої ТП на тлі вагітності найчастіше відмічається ГТП за відсутності інших причин ТП (гіпертензивні розлади, коморбідні стани з проявами ТП тощо). У разі зниження тромбоцитів менше за $70 \times 10^9/\text{л}$ слід шукати інші причини ТП [14]. Діагностичний алгоритм полягає у виключенні можливих причин ТП і проведенні диференційної діагностики з ГТП [17].

Преконцепційне консультування

У разі встановлення діагнозу ІТП до вагітності, доцільно провести прекоцепційне консультування. Оскільки ІТП не є протипоказанням до виношування вагітності, однак певні пункти слід проговорити на візиті під час планування вагітності.

- Циркулювання антитромбоцитарних антитіл продовжуватиметься, тому ІТП може бути в ремісії з відносно нормальним рівнем тромбоцитів, можливе загострення.
- За потреби лікування ІТП, воно має стосуватися як матері, так і плода.
- Існує дещо підвищений ризик геморагічних ускладнень під час пологів, однак він

Таблиця 1

Перелік лабораторних обстежень при тромбоцитопенії у вагітної

Рекомендовані	Кількісний аналіз крові Число ретикулоцитів Дослідження мазка крові з ручним підрахунком тромбоцитів Тести печінкової функції (білірубін, альбумін, загальний білок, лактатдегідрогеназа, аспартатаміно-трансфераза, аланінамінотрансфераза) Тести функції щитоподібної залози Тести ниркової функції Коагулограма (протромбіновий час, активований частковий тромбопластиновий час, фібриноген) Серологічне дослідження на ВІЛ, гепатити В, С
Рекомендовані за клінічною потребою	Антифосфоліпідні антитіла Антинуклеарні антитіла Тестування на <i>H. pylori</i> Пряма проба Кумбса Кількісний рівень Ig Тестування на хворобу Вілебранда II типу
Не рекомендовані	Антитромбоцитарні антитіла Дослідження кісткового мозку Рівень тромбопоетину Дослідження зразків фетальної крові

Таблиця 2

Критерії диференційної діагностики гестаційної та імунної тромбоцитопенії під час вагітності

Ознака	Гестаційна тромбоцитопенія	Імунна тромбоцитопенія
Час виникнення	II, III триместр зі збільшенням частоти при наближенні терміну пологів	будь-який, діагноз найімовірніший при виникненні у I, II триместрах
Мазок крові	морфологічно незмінні елементи	
Тяжкість ТП за кількістю тромбоцитів	$\geq 70 \times 10^9/\text{л}$	може бути безкінечно мала
ТП поза вагітністю	відсутня	можлива
Геморагічний синдром	відсутній	можливий
Лікування	не потребує	послідовне застосування I, II, III лінії терапії
Відновлення після пологів	протягом 2–12 тиж	тривале
Діагноз виключення	так	так

не є великим навіть при зниженій кількості тромбоцитів.

- Існує вірогідність того, що епідуральна анестезія буде протипоказаною.
- Прорахувати ризик ускладнень із боку плода та новонародженого складно, оскільки немає чітко визначених предикативних факторів, які б свідчили про підвищений ризик. У деяких публікаціях перенесену мамою спленектомію визнано фактором підвищеного ризику ТП у плода та новонародженого.

Аntenатальне ведення

Метою антенатального спостереження не є досягнення нормативних показників рівня тромбоцитів, а підтримання його на безпечних рівнях залежно від триместру та клінічної ситуації для запобігання геморагічним ускладненням під час вагітності, пологів, у ранньому післяпологовому періоді, що, своєю чергою, дає змогу мінімізувати вплив недоречного лікування на матір та плід. Універсально затверджених «безпечних» цифр тромбоцитів

немає, однак найбільш прийнятними є такі: антенатально за відсутності необхідності інвазивних процедур — $\geq 20 \times 10^9/\text{л}$; вагінальні пологи — $\geq 40 \times 10^9/\text{л}$; оперативні або інструментальні пологи — $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$; епідуральна анестезія — $\geq 70 \times 10^9/\text{л}$ [15,16]. Вагітність у жінки з ІТП має вестися мультидисциплінарною командою у складі акушера-гінеколога, гематолога, анестезіолога, неонатолога.

Частота контролю рівня тромбоцитів має бути більша, ніж при неускладненій вагітності: щомісяця — у першому й другому триместрах; що два тижні — у третьому триместрі; щотижня — у терміні пологів. Частота моніторингу залежить не тільки від абсолютного числа, але й від динаміки зміни рівня тромбоцитів [15].

Прогнозування ризиків

Найбільш очікуваними ускладненнями є геморагічні, як із боку матері, так і з боку плода й новонародженого. Під час вагітності при «безпечному» рівні тромбоцитів геморагічні ускладнення з боку вагітної малоймовірні.

При кількості тромбоцитів $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ у пологах геморагічні ускладнення не очікуються [15], однак, з практичної точки зору, потрібно намагатися досягти визнаного безпечним для регіональної анестезії рівня тромбоцитів. У разі потреби проведення профілактики венозного тромбоемболізму на тлі ІТП слід підтримувати показник тромбоцитів на рівні $50 \times 10^9/\text{л}$ [16]. Достовірних прогностичних факторів ризику фетальної або неонатальної ТП немає. Рівень тромбоцитів матері під час пологів не має кореляційного зв'язку з рівнем тромбоцитів новонародженого [21]. Однак анамнез попередніх пологів і народження дітей з ТП частіше обумовлює повторення під час наступних пологів [8,21]. Спленектомія в анамнезі матері визнана фактором ризику ТП новонародженого [6]. Найбільш грізним геморагічним ускладненням у новонародженого є інтракраніальний крововилив, на щастя, частота цього ускладнення становить $<1\%$ [1].

Лікування. Мета. Коли починати? Який вид обрати?

Мета лікування полягає в забезпеченні цільового рівня тромбоцитів відповідно до клінічної ситуації. Перед призначенням лікування слід розуміти: коли та як лікувати? У більшості випадків лікування протягом вагітності не потрібне, однак перед пологами може виникнути необхідність підвищення рівня тромбоцитів. Під час вибору лікувальної тактики слід враховувати такі фактори: швидкість, з якою необхідне підняття рівня тромбоцитів; тривалість лікувального ефекту; який вид терапії має найменший індивідуальний потенційний ризик [15].

Першою лінією терапії ІТП під час вагітності, як і поза нею, є оральні кортикостероїди. Вони мають ряд переваг: оральна форма, добре вивчені, можуть застосовуватися протягом тривалого часу, можна індивідуально підібрати дозу, не є продуктом крові, не високовартісні [15,20]. Початкова доза становить 10–20 мг преднізолону, з можливістю подальшого її збільшення за потреби до 1 мг/кг і поступового зниження після досягнення ефекту [1,15,16]. Початковий ефект очікується за 3–7 діб, максимальний — за 2–3 тижні [15,20]. Побічні ефекти: гіперглікемія, імуносупресія, остеопороз, гіпертензія [15,16,20]. Лактація не протипоказана при дозі до 30 мг, яку отримує мати [20]. В/в Ig показані за наявності побічних ефектів від кортикостероїдів або наявності протипоказань до них, а також у разі необхідності швидшого підняття рівня тромбоцитів [1]. Первин-

ний ефект настає за 6–72 год [15], максимальний — за 2–7 діб [17]. Серед негативних факторів терапії в/в Ig — висока вартість, обмежена доступність, в/в введення, продукт крові з потенційним ризиком інфікування, недовготривалий ефект (<1 міс), ризик інфузійних реакцій, асептичного менінгіту, головного болю [1,15,20]. До першої лінії терапії відноситься анти-D Ig у дозі 0,75 мг/кг [16,20]. Однак в європейських країнах немає зареєстрованого препарату анти-D Ig, окрім як для профілактики резус-конфлікту, тому цей вид терапії ІТП неможливий.

У разі нечутливості до першої лінії терапії застосовують засоби другої лінії. Можна комбінувати високі дози метилпреднізолону (1 г в/в) з в/в Ig або азатіоприном [16]. На цей час спленектомію проводять украй рідко, а за необхідності її проведення, рекомендують лапароскопічну методику у II триместрі [1,15,16].

Такі препарати, як мікофенолат мофетил, алкалоїди барвінку, даназол, циклофосфамід, протипоказані під час вагітності у зв'язку з тератогенністю [15–17,20].

Трансфузію тромбоцитів застосовують як тимчасовий захід для контролю над загрозливою життю кровотечею або для підготовки до розродження на тлі тяжкої ІТП і відсутності часу очікування ефекту від медикаментозної терапії чи нечутливості до неї [1,15].

На сьогодні продовжують дослідження ефективності та безпечності застосування таких препаратів для лікування ІТП під час вагітності, як агоністи тромбопоєтинових рецепторів, моноклональні антитіла, рекомбінантний людський тромбопоєтин [24]. Зазначені препарати дозволені до застосування «Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia 2019» [16]. Дані щодо застосування цих препаратів обмежуються описаними окремими *case*-випадками чи невеликими за вибіркою дослідженнями. Тому їх застосування в період вагітності є на цей час *off-label*.

Контраверсійним питанням є застосування препаратів, ефективних та призначених для лікування ІТП поза вагітністю, у вагітних жінок, яке є по суті *off-label*. Питання застосування препаратів *off-label* є надскладним [11].

С. Herring et al. дослідили 18 тис. антенатальних призначень 235 препаратів в Liverpool Women's Hospital, з яких 25% призначень

16% препаратів були за прописаними в інструкціях показаннями, 19% призначень 24% препаратів були *off-label*, 55% призначень 54% препаратів були протипоказані під час вагітності [10].

Приймаючи рішення про призначення препарату поза визначеними показаннями, лікар має враховувати три аспекти: юридичні/нормативні, клінічні дані, етичні норми, пацієнт має бути інформованим про призначення препарату поза рекомендованими показаннями [4,11].

Проблема залучення вагітних до дослідження ефективності й безпечності медикаментів є дискусійним з етичних міркувань. Існує думка, що потенційні переваги справедливого залучення вагітних до клінічних випробувань перевищує потенційні ризики та є виправданою з огляду на необхідність надання ефективної допомоги, забезпечення безпеки плода, попередження субоптимальної допомоги (за недостатнього дозування) [12]. Проблема дослідження з визначенням співвідношення «користь / ризик» методів лікування ІТП під час вагітності ускладнюється ще й відносною рідкісністю патології, що ускладнює проведення масштабних випробувань.

Застосування препаратів *off-label* не заборонено в США, країнах Європи, однак додаткова відповідальність покладається на лікаря [2,4,11].

Вид розродження

Метод розродження слід обирати відповідно до акушерської ситуації, оскільки немає даних, що кесарів розтин попереджає розвиток геморагічних ускладнень у плода [1,15,16,20]. Інструментальні пологи можуть провокувати травмування голівки плода, тому, враховуючи ризик неонатальної ТП, яку спрогнозувати достовірно досить складно, тому, за можливості, потрібно уникати такого методу розродження [15]. Питання щодо програмованих пологів може постати за нестабільного числа тромбоцитів і слабкої відповіді на терапію в період їх максимальної кількості [15]. План розродження слід розробляти індивідуально у складі мультидисциплінарної команди [15].

Післяпологове спостереження

Після пологів моніторинг рівня тромбоцитів необхідно продовжувати з частотою відповідно до числа й тренду зміни. Після народження слід взяти зразок пуповинної крові, а в разі виявлення ТП — повторити визначення з венозного зразка новонародженого [15,20]. При рівні тромбоцитів $<50 \times 10^9/\text{л}$ потрібно провести транскраніальну ультразвукову діагностику

(УЗД) та виключити в/м ін'єкції (для вітаміну К переважним є оральний шлях введення) [16,20]. За наявності неонатальної ТП необхідно щодня монітувати рівень тромбоцитів до їх стабілізації, мінімальна кількість очікується на 2–5-ту добу, що пов'язано з дозріванням селезінки [1,15,16]. При рівні тромбоцитів $<30 \times 10^9/\text{л}$ слід розпочати терапію в/в Ig і трансфузію тромбоцитів, за $30\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$ без кровотечі — тільки в/в Ig [16].

Фетально-неонатальна алоїмунна тромбоцитопенія (ФНАТ) є основною причиною помірної й тяжкої ТП у плодів і новонароджених, на противагу материнській ІТП, і, що особливо важливо, основною причиною найтяжчого геморагічного ускладнення — внутрішньочерепної кровотечі (ВЧК), у тому числі антенатальної [1,15,18,22,23]. ФНАТ є аналогічною за патогенезом до аутоїмунної гемолітичної хвороби плодів і новонароджених із тією суттєвою різницею, що може виникати в першій вагітності. ФНАТ спричинена материнськими алоантитілами проти плодових людських тромбоцитарних антигенів (human platelet antigens — HPA), успадкованих від батька [22]. У достатній кількості антигени експресуються після 16 тижнів гестації [15]. За трансплацентарного проникнення алоантитіла спричиняють фетальну тромбоцитопенію [15,22]. Описано багато систем HPA, однак у кавказькій популяції (світлошкірі європейці) 90–95% ФНАТ обумовлені несумісністю за системами HPA-1a та HPA-5b [15,18,22,23]. У 2% жінки кавказької популяції є негативними щодо HPA-1a, близько 10% із них мають антитіла до цього антигена [15]. У патогенезі геморагічних ускладнень певна роль відводиться не тільки руйнуванню плодових антитіл, а ще й інгібуванню тромбоцитопоезу, порушенню цілісності судин та ангіогенезу, що призводить до можливих фетальних і неонатальних геморагічних ускладнень, а також до потенційно перинатальної смертності [23]. Таке ускладнення виникає з частотою 1 на 1000 вагітностей [18,23]. ВЧК є найважливішою причиною смертності та довготривалої захворюваності при ФНАТ [15]. Тяжка ФНАТ (тромбоцити $<25 \times 10^9/\text{л}$) виникає в 1 випадку на 10 000 народжених живими; 80% ВЧК при ФНАТ виникає внутрішньоутробно, 14% — до 20 тижнів вагітності, 28% — до 30 тижнів [15,18].

Діагноз ФНАТ у новонародженого є правомірним у разі виключення синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання,

інфекційних (токсоплазмоз, краснуха, цитомегаловірус) або вроджених станів (хромосомні аномалії, вроджені вади серця), асоційованих з ТП, від матері з неускладненою вагітністю без аутоімунних захворювань, у тому числі ІП, застосування ліків, здатних спричинити ТРП, в анамнезі [15].

Скринінгові методи діагностики та профілактики ФНАТ, які б задовольняли вимоги економічної вигідності й відсутності ризику гіпердіагностики, зважаючи на рідкісність патології, на цей час ще не затверджені, однак періодично це питання переглядається світовими спільнотами.

Під час першої вагітності ФНАТ часто не діагностується до періоду новонародженості. Найбільш значущим фактором ризику є геморагічні ускладнення на тлі ФНАТ у попередній вагітності з ризиком повторення геморагічних ускладнень 79% [15,18,23]. Ризик повторення ФНАТ без геморагічних ускладнень у попередній вагітності становить 7–30% [15,18].

На сьогодні у світі бракує центрів, що спеціалізуються на веденні вагітності з ФНАТ, і сертифікованих лабораторій, що виконують дослідження при цій патології. Мета спостереження при наступній вагітності — попередити ВЧК або інші тяжкі геморагічні ускладнення [22].

За останні декілька років підходи до діагностики й лікування ФНАТ суттєво змінилися на неінвазивні, які не поступаються інвазивним за ефективністю зі значно меншими ризиками [18,23].

За наявності в анамнезі вагітності з ФНАТ слід провести дослідження і з'ясувати, чи має плід антиген, проти якого спрямовані материнські антитіла. Починають із батька дитини: при гомозиготності батька у 100% дитина буде експресувати НРА-антиген, при гетерозиготності батька необхідним є генотипування плода. Сучасним методом є неінвазивний метод визначення *cell-free* фетальної ДНК зі зразка плазми матері [1,18,22,23]. Інвазивний забір фетального генетичного матеріалу (біопсія хоріону або амніоцентез) супроводжується 0,5–1% ризиком втрати вагітності та можливістю стимуляції алоїмунної реакції [18,23]. При негативному НРА-1а-статусі матері, визначення людського лейкоцитарного антигену — (HLA)-DRB3*0101, наявного в 1 із 3 жінок кавказької популяції, є ризик розвитку ФНАТ: за відсутності цього гену ФНАТ не виникне з вірогідністю 99% [15,18].

У разі наявності ризику ускладнень у плода необхідно провести профілактичні заходи. На цей час немає міжнародних рекомендацій

з менеджменту таких вагітностей; у Норвегії, Данії, Нідерландах існують національні протоколи з ведення ФНАТ [18,23]. Історично моніторинг цього захворювання передбачав періодичні забори зразку крові шляхом кордоцентезу і внутрішньоматкові тромбоцитарні трансфузії. Наразі достовірно відомо, що такі методики на тлі ТП плода асоціюються з тяжкими побічними ефектами — посилення алоїмунізації, фетальна брадикардія, тромбоз пуповини, кровотечі, внутрішньоматкова загибель та екстремний кесарів розтин [22,23]. Крім того, з причини недовготривалого «життя» тромбоцитів після трансфузії, необхідні періодичні повтори, що значно підвищує сумарні ризики — до 11%, з одним з основних — загибель плода [22,23].

На сьогодні ефективність неінвазивних методик у профілактиці, діагностиці й лікуванні ФНАТ є доведеною при нижчих сумарних ризиках ускладнень [18,22,23]. Однак у різних світових медичних центрах, що спеціалізуються на наданні допомоги при цій патології, затверджені як інвазивні, так і неінвазивні методики [23]. Терапією вибору для профілактики й лікування ФНАТ є введення матері в/в Ig [18,22,23]. Уперше така методика запропонована в 1988 р. Bussel et al. [22,23]. Найчастіше застосовується щотижня в дозі 1 г/кг/тиждень, її ефективність становить від 97,3% до 98,7% випадків [23]. Однак є певні особливості застосування — початок терапії, дозування, можливість доповнення оральними кортикостероїдами [18,22,23].

У терапії вагітностей високого ризику (в анамнезі ВЧК у плода) рекомендована доза в/в Ig становить 1 г/кг щотижня, початок терапії — між 12 і 20-м тижнями. Для вагітностей стандартного ризику (без випадків ВЧК при попередній вагітності) початок терапії — між 20 і 24-м тижнями з/без додавання кортикостероїдів [23].

Дослідження S. Wienzek—Lischka et al. відображають ефективність повністю неінвазивного підходу до профілактики й лікування ФНАТ із щотижневим застосуванням в/в Ig без додавання кортикостероїдів на тлі частих, однак слабких побічних ефектів для матері. Головний біль — провідний побічний ефект (92% випадків) як метод профілактики пропонується задовільний питтєвий режим. Наступними були нудота й блювання (42%), екзантема (25%), озноб (25%), гіпертезія (17%), гіпотензія (8%) [22].

За даними F. Regan, у разі відсутності можливості дослідити *cell-free* ДНК плода та при відмові від амніоцентезу, можна з профі-

лактичною метою застосовувати емпірично в/в Ig з 18 тижнів гестації, однак ймовірне застосування в потенційно непотрібних 50% випадків, з відповідними побічними ефектами й необґрунтованою затратністю [18]. Амніоцентез дає змогу визначати не тільки фетальний статус щодо НРА-антигену, але й резус-приналежність у випадку плода-дівчинки, оскільки в разі обрання тактики із застосуванням внутрішньоматкової трансфузії тромбоцитів вони мають бути НРА-1а та -5b-негативні і також Rh-негативні при негативному Rh-статусі плода [18].

При наступній вагітності зі встановленим ФНАТ слід застосовувати в/в Ig як терапію першої лінії з 18 тижнів у дозі 1 г/кг/тиждень. За наявності в анамнезі ВЧК плода чи тяжкої ТП починати застосування в/в Ig можна з 12 тижнів [18].

Існує підхід, що базується на поділі жінок на групи: дуже високого ризику (ВЧК або низький рівень тромбоцитів плода — $<20 \times 10^9/\text{л}$ під час попередньої вагітності), екстремально високого ризику (низькі тромбоцити і ВЧК до 28 тижнів), високого ризику (низькі тромбоцити без ВЧК). Пацієнти екстремально високого ризику та дуже високого ризику отримували в/в Ig з/без додавання кортикостероїдів з 12 тижнів вагітності, у цій групі призначали контроль аналізу крові плода в 20–24 тижні. Пацієнти високого ризику отримували в/в Ig тільки після аналізу крові плода в 20–24 тижні. Такий підхід до стратифікації мав дуже низький рівень виникнення ВЧК [3]. Описано інший підхід без застосування інвазивної методики отримання крові плода. У групі дуже високого ризику застосовували в/в Ig 1 г/кг/тиждень з 12 тижнів, подвоювали дозу в/в Ig або додавали преднізолон емпірично з 20 тижнів та додавали в іншій формі з 28 тижнів. У групі екстремально високого ризику призначали в/в Ig з 12 тижнів у дозі 2 г/кг/тиждень із додаванням преднізолону з 20 тижнів. У групі високого ризику застосовували в/в Ig у дозі 1 г/кг/тиждень із преднізолоном або в/в Ig 2 г/кг/тиждень із 20 тижнів та додавали в іншій формі в 32 тижні вагітності [13]. Інші автори, за наявності ВЧК під час попередньої вагітності, ініціювали терапію в/в Ig з 16 або 16–18 тижнів з огляду на початок експресії плодового НРА, за відсутності ВЧК — з 28 або 28–34 тижнів, інші за стандартного ризику починали терапію з 20 тижнів [18].

Додавання кортикостероїдів є контрверсійним питанням, при стандартному ризику не виявило переваг із потенційним наростанням ризику побічних ефектів [18].

Розроблення медикаментозних засобів для профілактики ФНАТ, аналогічних для застосування при попередженні Rh-конфлікту, сьогодні проходить III стадію випробувань [18]. Ghevaert et al. запропонували рекомбінантний анти-НРА-1а-препарат із механізмом дії, що полягає у зв'язуванні антитіл і блокуванні можливості виникнення ФНАТ [9].

УЗД-контроль слід проводити після другого скринінгового дослідження у 18–20 тижнів що два тижні з акцентом на мозкові структури [18].

Метод розродження потрібно обирати з огляду на анамнез. При ризику ФНАТ та наявності під час попередньої вагітності ВЧК плода / новонародженого рекомендується профілактичний кесарів розтин у 37 тижнів із попереднім застосуванням 2 доз стероїдів (більше для дозрівання легень плода, аніж для збільшення тромбоцитів). При повторних пологах можлива індукція пологів у 38 тижнів без застосування акушерських щипців або вакуум-екстракції плода [18]. Існують методики дострокового кесаревого розтину в 36–38 тижнів із наявністю НРА-1а-негативного донора для новонародженого для попередження впливу анти-НРА-1а-антитіл наприкінці вагітності, профілактики травми й завчасної підготовки НРА-1а-негативних тромбоцитів (для застосування за наявності петехій у новонародженого або при рівні тромбоцитів $<35 \times 10^9/\text{л}$) [18].

У разі виникнення ВЧК смертність становить близько 50%, ризик неврологічного дефіциту можливий у 70% випадках [18].

Недостатньо даних для підтримки скринінгового дослідження на ФНАТ.

Профілактичні заходи — у стадії розробки.

Неінвазивні методики діагностики й лікування витіснили інвазивні методики — внутрішньоматкову трансфузію тромбоцитів з аналізом крові плода. Застосування в/в Ig є безпечним та ефективним, з рекомендованим початком у 16–18 тижнів.

На сьогодні існують непереконливі дані щодо ролі раннього застосування в/в Ig з 12 до 16 тижня та додавання кортикостероїдів.

Висновки

Імунна тромбоцитопенія є однією з основних причин ТП під час вагітності.

Тяжка ТП під час вагітності частіше виникає при ІТП, є можливим фактором ризику акушерських і перинатальних геморагічних ускладнень.

Алгоритм обстеження, вирішення питання щодо ініціювання чи посилення лікування, обрання тактики спостереження при ТП під час вагітності, прорахування акушерських і перинатальних ризиків, підготовка до розродження та визначення методу залежать від причини ТП та суттєво різняться.

Вагітні з тяжкими ТП становлять групу високого перинатального ризику, ведення

вагітності й розродження яких слід проводити в родопомічному закладі III рівня із залученням мультидисциплінарної команди.

Залишаються контраверсійними питання *off-label* щодо призначення препаратів для лікування ІТП під час вагітності.

Актуальною проблемою є ФНАТ, що асоціюється з тяжкими геморагічними ускладненнями в новонароджених і потребує диференціації з ТП новонароджених при ІТП матері.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. ACOG. (2019). ACOG Practice Bulletin No. 207: Thrombocytopenia in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 133: 181. doi: 10.1097/AOG.00000000000003100.
2. Aronson JK, Ferner RE. (2017, Dec). Unlicensed and off-label uses of medicines: definitions and clarification of terminology. *Br J Clin Pharmacol.* 83 (12): 2615–2625. doi: 10.1111/bcp.13394. Epub 2017 Sep 26. PMID: 28779556.
3. Bussel JB, Berkowitz RL, Hung C, Kolb EA, Wissert M, Primiani A et al. (2010). Intracranial hemorrhage in alloimmune thrombocytopenia: stratified management to prevent recurrence in the subsequent affected fetus. *Am J Obstet Gynecol.* 203 (135): e1–14.
4. Dresser R, Frader J. (2009). Off-label prescribing: a call for heightened professional and government oversight. *J Law Med Ethics.* 37 (3): 476–486, 396. doi: 10.1111/j.1748-720X.2009.00408.x.
5. Fadiloglu E, Unal C, Tanacan A, Portakal O, Beksac MS. (2020). 5 Years? Experience of a Tertiary Center with Thrombocytopenic Pregnancies: Gestational Thrombocytopenia, Idiopathic Thrombocytopenic Purpura and Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Geburtsh Frauenheilk.* 80: 76–83. URL: <https://doi.org/10.1055/a-0865-4442>.
6. Fujimura K, Harada Y, Fujimoto T, Kuramoto A, Ikeda Y, Akatsuka J, Dan K, Omine M, Mizoguchi H. (2002, May). Nationwide study of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnant women and the clinical influence on neonates. *Int J Hematol.* 75 (4): 426–433. doi: 10.1007/BF02982137.
7. Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL, Landon MB, Galan HL. (2017). *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies.* 7th Edition. Elsevier.
8. George JN, McIntosh JJ. (2020, Apr). Thrombocytopenia in pregnancy. *UpToDate*.
9. Ghevaert C, Herbert N, Hawkins L, Grehan N, Cookson P, Garner SF et al. (2013). Recombinant HPA-1a antibody therapy for treatment of fetomaternal alloimmune thrombocytopenia: proof of principle in human volunteers. *Blood.* 122: 313–320.
10. Herring C, McManus A, Weeks A. (2010, Aug). Off-label prescribing during pregnancy in the UK: an analysis of 18,000 prescriptions in Liverpool Women's Hospital. *Int J Pharm Pract.* 18 (4): 226–229. doi: 10.1211/ijpp.18.04.0007.
11. Holt GR. (2019, Dec 9). Ethical Considerations in Off-Label Drug Prescribing. *ENTToday*. URL: <https://www.enttoday.org/article/ethical-considerations-in-off-label-drug-prescribing/>.
12. Kaye DK. (2019). The moral imperative to approve pregnant women's participation in randomized clinical trials for pregnancy and newborn complications. *Philos Ethics Humanit Med.* 14: 11. URL: <https://doi.org/10.1186/s13010-019-0081-8>.
13. Pacheco LD, Berkowitz RL, Moise KJ Jr, Bussel JB, McFarland JG, Saade GR. (2011). Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: a management algorithm based on risk stratification. *Obstet Gynecol.* 118: 1157–1163.
14. Parnas M, Sheiner E, Shoham-Vardi I, Burstein E, Yermiahu T, Levi I, Holcberg G, Yerushalmi R. (2006). Moderate to severe thrombocytopenia during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 128 (1–2): 163–168. doi: 10.1016/j.ejogrb.2005.12.031.
15. Pavord S, Hunt B. (2010). *The Obstetric Hematology Manual.* Cambridge University Press.
16. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N et al. (2019). Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood.* 3 (22): 3780–3817. URL: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000812>.
17. Rajasekhar A, Gernsheimer T, Stasi R, James AH. (2013). 2013 Clinical Practice Guide on Thrombocytopenia in Pregnancy. Washington, DC: American Society of Hematology.
18. Regan F, Lees CC, Jones B, Nicolaides KH, Wimalasundera RC, Mijovic A, on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. (2019). Prenatal Management of Pregnancies at Risk of Fetal Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia (FNAIT). *Scientific Impact Paper No. 61. BJOG.* 126: e173–185.
19. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D et al. (2009, Mar 12). Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood.* 113 (11): 2386–2393. doi: 10.1182/blood-2008-07-162503.
20. Sankaran S, Robinson SE. (2011). Immune thrombocytopenia and pregnancy. *Obstet Med.* 4 (4): 140–146. doi: 10.1258/om.2011.110025.
21. Webert KE, Mittal R, Sigouin C, Heddl NM, Kelton JG. (2003). A retrospective 11-year analysis of obstetric patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 102: 4306–4311. doi: 10.1182/blood-2002-10-3317.
22. Wienzek—Lischka S, Sawazki A, Ehrhardt H, Sachs UJ, Axt—Fliedner R, Bein G. (2020). Non-invasive risk-assessment and bleeding prophylaxis with IVIG in pregnant women with a history of fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: management to minimize adverse events. *Arch Gynecol Obstet.* 302 (2): 355–363. doi: 10.1007/s00404-020-05618-y.
23. Winkelhorst D, Murphy MF, Greinacher A, Shehata N, Bakchoul T, Massey E, Baker J, Lieberman L, Tanael S, Hume H, Arnold DM, Baidya S, Bertrand G, Bussel J, Kjaer M, Kaplan C, Kjeldsen—Kragh J, Oepkes D, Ryan G. (2017, Mar 16). Antenatal management in fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: a systematic review. *Blood.* 129 (11): 1538–1547. doi: 10.1182/blood-2016-10-739656. Epub 2017 Jan 27.
24. Yavasoglu I, Turgutkaya A. (2020). Pregnancy and immune thrombocytopenia: New trends. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 21 (2): 136–137. doi: 10.4274/jtgga.galenos.2019.2019.0142.

Відомості про авторів:

Наумчик Олена Миколаївна — лікар акушер-гінеколог, аспірант відділу акушерських проблем екстрагенітальної патології ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України».

Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8.

Давидова Юлія Володимирівна — д.мед.н., проф., керівник відділу акушерських проблем екстрагенітальної патології ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України».

Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. +38 (044) 483-90-69. <https://orcid.org/0000-0001-9747-1738>.

Лиманська Аліса Юріївна — к.мед.н., пров. с. відділу акушерських проблем екстрагенітальної патології ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України».

Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0003-0639-7005>.

Стаття надійшла до редакції 17.08.2020 р.; прийнята до друку 07.12.2021 р.