

БАУТИН А. Е., ЯКУБОВ А. В., АРАМ-БАЛЫК Н. В.,
ГОГИЧАЕВА З. Р., АЛЕКСЕЕВА Ю. А., ЛИ О. А.,
КОКОНИНА Ю. А., ИРТЮГА О. Б.,
ЗАЗЕРСКАЯ И. Е., МОИСЕЕВА О. М.

О возможном влиянии состояния малого круга кровообращения на развитие тромбоцитопении у беременных с врожденными пороками сердца

Федеральный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова
179341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2
e-mail: abautin@mail.ru

Реферат

Введение. В исследованиях, выполненных на значительных выборках взрослых пациентов с врожденными пороками сердца (ВПС), была отмечена высокая распространенность тромбоцитопении, особенно среди больных с синдромом Эйзенменгера (сЭйз). Точные механизмы снижения числа тромбоцитов у взрослых с ВПС в настоящее время неизвестны. *Цель* – оценить клиническое значение тромбоцитопении у беременных с ВПС и сделать заключение о возможных причинах ее развития.

Материал и методы. Проведено ретроспективное описательное исследование 17 беременных с различными ВПС, поступивших в Специализированный перинатальный центр при СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова для родоразрешения. Данные представлены в виде медиана (25-й; 75-й процентиль), при нормальном распределении – как $M \pm \sigma$.

Результаты исследования. Медиана возраста составила 26 (21; 28) лет. Средний срок гестации на момент поступления в стационар – 31 (28; 34) нед. У 12 из 17 пациенток на момент поступления сформировался сЭйз. При поступлении расчетное ДЛасис составляло 88 (82; 98) мм рт. ст., а SpO_2 – 92 (85; 95) %. В общей выборке медиана числа тромбоцитов составила 105 (62; 164) $\cdot 10^3$ /мкл, у 12 (71 %) женщин этот показатель был менее 150 $\cdot 10^3$ /мкл. Выполненное клиничко-лабораторное исследование не выявило у пациенток критериев гемобластозов, лекарственно-индуцированной или иммунной тромбоцитопении, не было признаков антифосфолипидного синдрома и «Hellp»-синдрома. Обнаружено достоверное различие между числом тромбоцитов у пациенток с сЭйз и женщин без шунтирования крови справа налево: 99 (73 ; 105) и 162 (138 ; 166) $\cdot 10^3$ /мкл, соответственно, $p < 0,001$. Средний объем тромбоцитов у пациенток с сЭйз был выше, чем у женщин с ВПС без шунта справа налево: $12,2 \pm 2,4$ и $10,6 \pm 1,6$ фл соответственно, $p = 0,003$. Кроме того, была обнаружена достоверная корреляционная связь с коэффициентом – 0,52 между числом тромбоцитов и их средним объемом. После выполненных операций кесарева сечения скончались три пациентки с сЭйз. Таким образом, летальность во всей выборке составила 17,6 %, а среди женщин с сЭйз – 25 %.

Выводы. Снижение числа тромбоцитов у взрослых пациентов с синдромом Эйзенменгера имеет комплексный характер и связано с повышенным потреблением тромбоцитов, тяжелой гипоксемией и шунтированием крови справа налево со снижением тромбоцитопоза в капиллярном русле малого круга.

Ключевые слова: врожденные пороки сердца у взрослых, синдром Эйзенменгера, тромбоцитопения, беременность, кесарево сечение

Введение

Два последних десятилетия отмечены стойкой тенденцией к увеличению числа взрослых пациентов с врожденными пороками сердца (ВПС), причем ежегодный прирост этой группы больных достигает 5 %. Так, по данным A. J. Marelli et al., в Канаде с 2000 по 2010 г. число взрослых пациентов с ВПС увеличилось на 54 % [10]. Причины подоб-

ного изменения эпидемиологии ВПС кроются как в возрастающих эффективности и доступности кардиохирургической помощи детям, так и в появлении действенных методик лечения взрослых пациентов с некоррегированными ВПС, например, специфической терапии легочной артериальной гипертензии [3]. В начале настоящего столетия число взрослых пациентов с ВПС стало превышать число детей

с пороками сердца [15], и сегодня этот показатель в развитых странах достигает от трех до шести случаев на тысячу взрослых [16].

Чрезвычайно сложной клинической задачей остается лечение пациентов с некоррегированными ВПС, осложнившимися развитием легочной артериальной гипертензии (ЛАГ). Порок сердца, представленный у ребенка как аномалия одного органа, со временем приводит к развитию комплексного патологического процесса с вовлечением различных систем организма. У большинства таких пациентов заболевание имеет полиорганный характер с такими проявлениями, как развитие систолической дисфункции правого и левого желудочков сердца, формирование системно-легочных анастомозов, прогрессирование недостаточности кровообращения внутренних органов, поддержание тяжелой артериальной гипоксемии за счет шунтирования справа налево, появление разнонаправленных нарушений в системе гемостаза [3]. На фоне указанных выраженных патологических отклонений, определяющих тяжесть состояния и прогноз для взрослых пациентов с ВПС, ряд изменений остается в тени ввиду меньшей клинической значимости и затруднений в изучении механизмов развития. К подобным состояниям относится характерная для некоррегированных пороков сердца тромбоцитопения, редко отмечаемая у детей, но широко представленная у взрослых. Детальный анализ источников литературы позволил обнаружить лишь несколько работ, посвященных описанию этого отклонения у пациентов с ВПС [8, 11, 14]. Так, в опубликованной М. Lill et al. в 2006 г. статье приводятся результаты наблюдения за 105 взрослыми с ВПС, осложнившимися формированием сброса крови справа налево (синдром Эйзенменгера) [8]. Авторы обнаружили снижение числа тромбоцитов менее $100 \cdot 10^3/\text{мкл}$ у 26 больных (25 %). При изучении выборки из 387 взрослых с ВПС E. Martínez-Quintana et al. отметили снижение числа тромбоцитов менее $150 \cdot 10^3/\text{мкл}$ у 37,2 % больных с синдромом Эйзенменгера и лишь у 5,5 % пациентов без шунтирования крови справа налево [11]. К настоящему времени еще не сформировалось четких представлений о механизмах, приводящих к снижению числа тромбоцитов у взрослых с некоррегированными ВПС. В работе М. Lill et al. исследовалось несколько возможных причин – снижение содержания мегакариоцитов, нарушение созревания тромбоцитов в костном мозге, их усиленное потребление, связанное с развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) и патологическая активация тромбоцитов [8]. Авторам не удалось доказать наличие ни одного из указанных механизмов, в качестве возможной причины тромбоцитопении было предположено снижение транспульмонального кровотока вследствие шунтирования крови справа налево через септальные дефекты. Это предположение поддерживают E. Martínez-Quintana et al., указывающие на то, что именно в микроциркуляторном русле малого круга значительная часть циркулирующих мегакариоцитов дефрагментируется с образованием юных форм тромбоцитов, а характерное для больных с синдромом

Эйзенменгера обеднение легочного кровотока из-за шунтирования справа налево снижает значимость этого механизма тромбоцитопоза [11]. A. Remková et al. выполнили сравнительное исследование 41 пациента с синдромом Эйзенменгера и 50 здоровых добровольцев. Авторы подтвердили достоверное значительно меньшее содержание тромбоцитов, их увеличенный размер и сниженную агрегационную способность при ВПС, однако точные механизмы этих явлений остались неясными [14].

Указанные выше исследования тромбоцитопении у взрослых пациентов с ВПС [8, 11, 14] описывали статическую картину с однократным измерением изучаемых параметров, без их отслеживания в динамике. Представляется, что достаточно ценными для выяснения механизмов развития тромбоцитопении могут быть работы, в которых состояние тромбоцитов изучается на фоне изменяющихся физиологических условий, например, снижения или увеличения легочного кровотока при усилении/ослаблении шунтирования справа налево. Именно возможность подобного динамического наблюдения побудила нас проанализировать и представить данные о состоянии тромбоцитов в перипартальном периоде у беременных с гемодинамически значимыми ВПС.

Цель исследования – оценить клиническое значение тромбоцитопении у беременных с ВПС и сделать заключение о возможных причинах ее развития.

Материал и методы исследования

Проведено ретроспективное описательное исследование 17 случаев родоразрешения у пациенток с гемодинамически значимыми ВПС. Были определены следующие критерии включения: выполненная операция кесарева сечения или роды через естественные родовые пути, сопутствующий ВПС с септальным дефектом или наличием сообщения между легочным и системным кровотоком, легочная гипертензия с исходным значением расчетного систолического давления в легочной артерии (ДЛАСист.), определенным при ЭхоКГ, более 45 мм рт. ст., хроническая сердечная недостаточность (ХСН) II ФК по NYHA и выше. Все пациентки были направлены для родоразрешения в Специализированный перинатальный центр на базе ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» из различных регионов России в период с ноября 2010 по август 2016 г.

Мониторинг витальных функций во время родоразрешения и в период проведения интенсивной терапии осуществляли с помощью систем Solar 8000i (GE Healthcare, США). В случаях использования общей комбинированной анестезии интраоперационную респираторную поддержку и ингаляционную анестезию проводили с применением аппарата Aisys (GE Healthcare, США), в послеоперационном периоде респираторную поддержку осуществляли аппаратом Servo-i (Maquet, Швеция). Для оценки состояния сердечно-сосудистой системы использовали трансторакальную (ЭхоКГ) и транспищеводную (ЧПЭхоКГ) эхокардиографию с применением систем Vivid 7 и Vivid I (GE Healthcare, США). Для ингаляции оксида азота (NO) применяли установку NOxBOX (Bedfont, Великобритания). Ингаляционное введение илопроста,

Таблица 1

Врожденный порок сердца	Число пациенток
Дефект межжелудочковой перегородки	10
Полный атриовентрикулярный канал	2
Открытый артериальный проток	2
Дефект межпредсердной перегородки	2
Аорто-легочное соустье	1
Всего	17
Из них с формированием сброса справа налево (синдром Эйзенменгера)	12

в том числе в контур аппарата искусственной вентиляции легких (ИВЛ), проводили с помощью небулайзеров *Aerogen Solo* (Aerogen, Ирландия).

Определение содержания тромбоцитов с выполнением тромбограммы проводили при госпитализации в Центр, затем еженедельно до момента родоразрешения. В послеродовом периоде, во время нахождения женщин в ОРИТ эти исследования, в зависимости от клинической необходимости, выполнялись ежедневно или через день. Для автоматического определения числа тромбоцитов и расчета показателей их объема образцы крови из периферической вены набирали в вакуумные пробирки (*Vacurette, Becton Dickinson*, США) с этилендиаминтетрауксусной кислотой (EDTA-K3). Для исключения возможных ошибок при автоматическом определении числа тромбоцитов при тромбоцитопении менее $50 \cdot 10^3/\text{мкл}$ проводили ручной подсчет из проб крови, набранных в вакуумные пробирки с цитратом натрия. В случае несовпадения результатов тромбограммы, выполненные на автоматическом анализаторе, исключались из дальнейшего изучения.

Статистический анализ выполнен с помощью пакета «Statistica 7.0» (*Statsoft Inc.*, США). При описании выборок малого объема и при ненормальном распределении данные представлены в виде медианы (25-й; 75-й процентиль), при нормальном распределении – как среднее \pm стандартное отклонение ($M \pm \sigma$). При сравнении выборок с малым объемом или ненормальным характером распределения использован критерий Мана-Уитни, при нормальном распределении – t-критерий. Для выявления связи между величинами применяли корреляционный анализ, построение диаграмм рассеяния и определение уравнения регрессии. Критический уровень значимости различий принят за 0,05.

Результаты исследования

Клиническое течение

В соответствии с определенными критериями включения, у всех пациенток имелись ВПС, характеристика которых представлена в табл. 1. 16 женщин знали о наличии порока сердца до беременности, у 1 пациентки диагноз открытого артериального протока был поставлен после родоразрешения [1]. В 12 наблюдениях (70,6 %) к моменту поступления в стационар у женщин сформировался синдром Эйзенменгера.

Данные, характеризующие состояние пациенток на момент поступления в Специализированный перинатальный центр, приведены в табл. 2. Поскольку преобладали случаи уже сформировавшегося синдрома Эйзенменгера, в исходных показателях имелись характерные для право-левого сброса крови признаки: высокая легочная гипертензия, гипоксемия, высокое содержание гемоглобина. У 13 пациенток имелись признаки дисфункции правого желудочка. Неожиданным для нас оказалось сниженное число тромбоцитов. Этот факт, не отраженный в практических руководствах по кардиологии и кардиохирургии, послужил поводом для дальнейшего исследования.

В дородовом периоде состояние пациенток еженедельно оценивалось мультидисциплинарной группой, в состав которой входили акушер-гинеколог, кардиолог и кардиоанестезиолог. На основании клинических данных, результатов ЭхоКГ и показателей ежедневной пульсоксиметрии принималось решение о возможности пролонгирования беременности или необходимости досрочного родоразрешения. В 2 наблюдениях плановое течение дородового периода было прервано экстренными операциями кесарева

Данные об исходном состоянии пациенток с врожденными пороками сердца, медиана (25-й; 75-й процентиль), n = 17

Таблица 2

Показатель	Значение
Возраст, лет	26 (21; 28)
Срок гестации, нед.	31 (28; 34)
ДЛАСист. по данным ЭхоКГ, мм рт. ст.	88 (82; 98)
SpO ₂ при дыхании атм. воздухом, %	92 (85; 95)
SpO ₂ при дыхании атм. воздухом у пациенток с синдромом Эйзенменгера, %	87 (78; 93)
Содержание гемоглобина, г/л	156 (145; 161)
Число тромбоцитов, $10^3/\text{мкл}$	105 (62; 164)

сечения ввиду острой декомпенсации состояния матери или ухудшения состояния плода.

В 16 случаях были выполнены операции кесарева сечения, 1 женщина родила самостоятельно. При решении вопроса об анестезиологическом обеспечении методом выбора считали сочетанную анестезию на основе эпидуральной блокады с сохраненным спонтанным дыханием. Этот подход был использован при 15 операциях. В 1 случае, ввиду выраженной тромбоцитопении ($16 \cdot 10^3/\text{мкл}$), была проведена общая комбинированная анестезия с использованием севофлурана в условиях ИВЛ. Во время операций у всех пациенток применяли инвазивный мониторинг артериального давления (АД) и центрального венозного давления (ЦВД). Интраоперационно использовали специальные подходы интенсивной терапии, такие как ингаляция NO и илопроста, инфузия инотропных препаратов. Указанные меры позволили во время всех анестезий сохранять стабильную гемодинамику и показатели газообмена. Все пациентки после вмешательств поступали в ОРИТ в сознании и с сохраненным самостоятельным дыханием.

Через 16–48 ч после операции (медиана – 29 (23; 40) ч) у всех женщин наблюдалось ухудшение состояния разной степени выраженности, вплоть до развития катастрофических нарушений оксигенации и острой сердечной недостаточности, требовавших перевода на ИВЛ. Данные ЭхоКГ и манометрии малого круга свидетельствовали об увеличении легочного сосудистого сопротивления (ЛСС), на фоне которого прогрессировала систолическая дисфункция правого желудочка и нарастала фракция шунта справа налево. Интенсивная терапия в этот период включала комбинированное применение вазодилататоров малого круга из нескольких фармакологических групп, инфузию инотропных препаратов, профилактику тромбоэмболических и инфекционных осложнений. Перевода на ИВЛ потребовали 4 пациентки (23,5 %). Медиана продолжительности пребывания в ОРИТ составила 13 (11; 23) суток.

Тромбоцитопения, ее динамика и клиническое значение

Данные об исходном содержании тромбоцитов у всех включенных в исследование пациенток представлены на рис. 1. Медиана числа тромбоцитов составила $105 (62; 164) \cdot 10^3/\text{мкл}$, с минимальным содержанием $29 \cdot 10^3/\text{мкл}$ и максимальным $266 \cdot 10^3/\text{мкл}$. У 12 женщин (71 %) число тромбоцитов было менее $150 \cdot 10^3/\text{мкл}$, а у 7 (47 %) – менее $100 \cdot 10^3/\text{мкл}$. Выполненные клиничко-лабораторные исследования не выявили у пациенток критериев гемобластозов, лекарственно-индуцированной или иммунной тромбоцитопении, не было признаков антифосфолипидного синдрома и «Hellp»-синдрома.

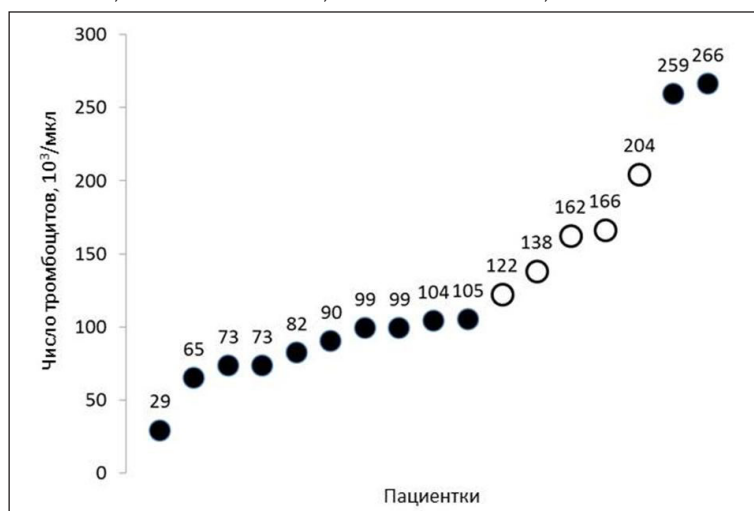


Рис. 1. Число тромбоцитов, определенное у беременных при поступлении в стационар. Клинические случаи расположены на графике в соответствии с возрастом числа тромбоцитов. Женщины с синдромом Эйзенменгера обозначены черными окружностями, пациентки без шунта крови справа налево – белыми

Проведенный анализ числа тромбоцитов в выборке из 29 беременных без патологических изменений со стороны сердечно-сосудистой системы обнаружил медиану $233 (198; 260) \cdot 10^3/\text{мкл}$, что было значимо выше указанных $105 (62; 164) \cdot 10^3/\text{мкл}$ у женщин с ВПС и подтверждало предположение о влиянии пороков сердца на снижение числа тромбоцитов.

По мере приобретения клинического опыта обращала на себя внимание тенденция к меньшему содержанию тромбоцитов у женщин с синдромом Эйзенменгера. При ретроспективном анализе указанные различия получили статистическое подтверждение (рис. 2). У пациенток с ВПС без шунта справа налево число тромбоцитов было достоверно выше, чем у женщин с синдромом Эйзенменгера: $162 (138; 166)$ против $99 (73; 105) \cdot 10^3/\text{мкл}$, $p = 0,035$. У 10 (83 %) беременных с синдромом Эйзенменгера число тромбоцитов было менее $150 \cdot 10^3/\text{мкл}$, а у 8 (66,7 %) – менее $100 \cdot 10^3/\text{мкл}$.

Мы выявили характерное для большинства пациенток снижение числа тромбоцитов в послеродовом

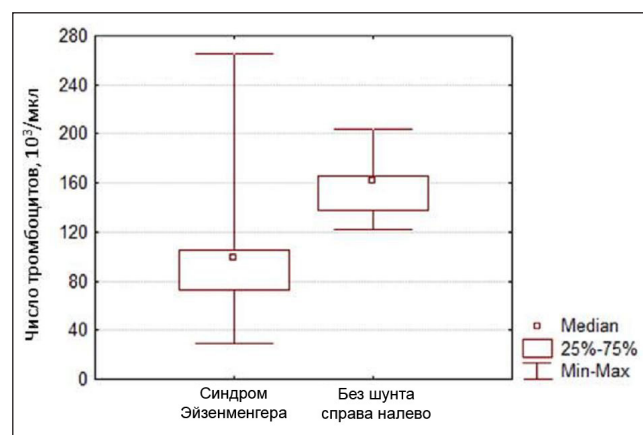


Рис. 2. Число тромбоцитов у пациенток с синдромом Эйзенменгера и беременных с ВПС без шунтирования крови справа налево. Различие достоверно, $p = 0,035$

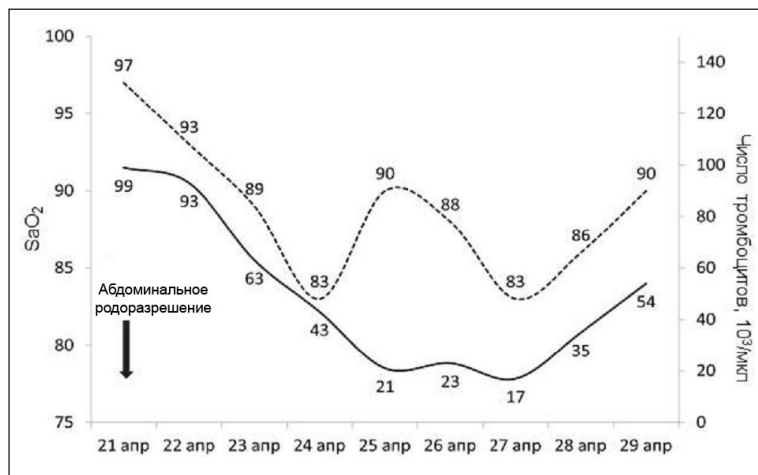


Рис. 3. Клиническое наблюдение. Пациентка 20 лет с сопутствующим ДМЖП и синдромом Эйзенменгера. Через сутки после абдоминального родоразрешения развилось характерное ухудшение состояния, обусловленное увеличением шунтирования крови справа налево и усугублением гипоксемии. Обращает на себя внимание параллельное снижение числа тромбоцитов с последующим повышением по мере улучшения клинического статуса

периоде с постепенным возрастанием к моменту выписки из стационара. Так, у женщин с синдромом Эйзенменгера отмечено достоверное уменьшение содержания тромбоцитов с $99 (73; 105) \cdot 10^3/\text{мкл}$ до минимального уровня $65 (17; 74) \cdot 10^3/\text{мкл}$, с достижением $72 (30; 115) \cdot 10^3/\text{мкл}$ к моменту завершения лечения.

При детальном анализе клинических ситуаций обращало на себя внимание совпадение снижения числа тромбоцитов с ухудшением состояния гемодинамики и усугублением гипоксемии, как это показано на рис. 3. С другой стороны, в представленном наблюдении, как и в ряде других, число тромбоцитов нарастало по мере улучшения клинического статуса женщин. Возможно, параллельное изменение числа тромбоцитов с показателями оксигенации отражало влияние степени шунтирования крови справа налево (в обход малого круга) на тромбоцитопоз. С целью

исследования этой гипотезы мы выполнили корреляционный анализ взаимоотношения между содержанием тромбоцитов и их средним объемом (MPV). Была обнаружена достоверная отрицательная корреляционная связь с коэффициентом $-0,52$ (рис. 4). Это указывало на преобладание незрелых форм с большим объемом в пробах с низким содержанием тромбоцитов.

О возможном влиянии шунтирования крови справа налево на дефрагментацию мегакариоцитов в капиллярном русле малого круга говорит и достоверное преобладание крупных форм тромбоцитов в пробах, полученных у пациенток с синдромом Эйзенменгера (рис. 5). При наличии шунтирования справа налево (57 тромбogramм) средний объем тромбоцитов составлял $12,2 \pm 2,4$ фл, в случае отсутствия шунтирования (57 тромбogramм) – $10,6 \pm 1,6$ фл, $p = 0,003$.

Тромбоцитопения оказывала несомненное влияние на клиническое течение периоперационного периода у беременных с ВПС. Как указывалось выше, в одном случае тромбоцитопения заставила отказаться от использования эпидуральной блокады и провести общую анестезию в условиях ИВЛ. Вместе с тем именно эпидуральная анестезия, как более безопасная, рекомендована международными руководствами для взрослых пациентов с легочной гипертензией, ассоциированной с ВПС [4, 5]. У 4 пациенток тромбоцитопения стала причиной отказа от использования ингаляций вазодилатора малого круга илопроста ввиду выраженного антиагрегантного эффекта, характерного для простаноидов. Наконец, на фоне тромбоцитопении у пациенток отмечались признаки активации коагуляционного звена системы гемостаза, что отражалось в показателях коагуляционных тестов. Учитывая особую опасность тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), для больных с ВПС (декомпенсация правожелудочковой недостаточности, усугубление шунта справа налево), проблема профи-

лактики тромбозов в подобных клинических условиях стояла чрезвычайно остро. По мере накопления опыта для интегральной оценки системы гемостаза у пациенток с тромбоцитопенией мы стали использовать тромбоэластографию. Профилактические дозы низкомолекулярных гепаринов назначались при тромбоцитопении в случаях увеличения показателей, характеризующих плотность сгустка.

Исходы

Летальные исходы отмечены в 3 случаях на 9-е, 14-е и 15-е сутки послеоперационного периода. У всех умерших ВПС был на стадии развития синдрома Эйзенменгера. Таким образом, летальность составила $17,6\%$, а в подгруппе пациенток с синдромом Эйзенменгера – 25% . Летальные исходы наступили вследствие развития критической гипоксемии при увеличении

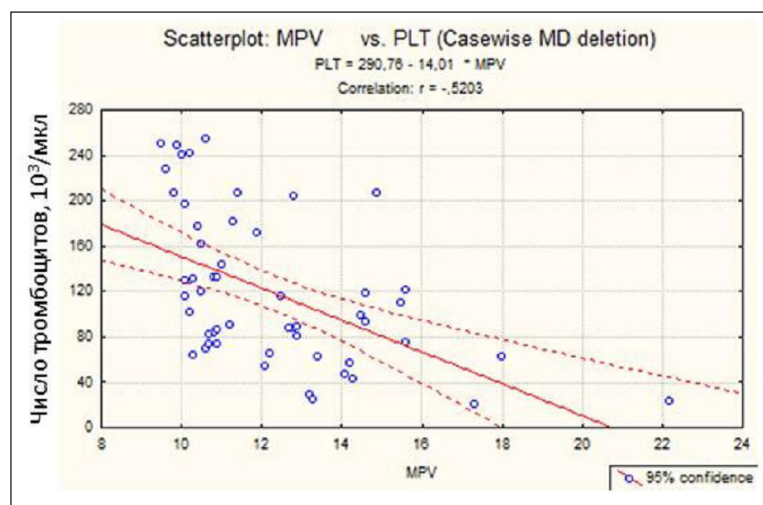


Рис. 4. Взаимосвязь между числом тромбоцитов и их средним объемом у пациенток с синдромом Эйзенменгера. Обнаружена достоверная отрицательная корреляция с коэффициентом $-0,52$

фракции шунта справа налево (2) и фатальной недостаточности правого желудочка (1).

Родились живыми 15 детей. Отмечена одна антенатальная гибель плода с последующим родоразрешением путем операции кесарева сечения, в одном случае беременность была прервана на сроке 18 недель. Из стационара в удовлетворительном состоянии были выписаны 14 детей (82,4 %). Один ребенок с синдромом задержки развития, рожденный с массой 420 г на сроке гестации 28 недель путем операции кесарева сечения, умер через семь дней.

Обсуждение результатов

Наше исследование подтвердило снижение числа тромбоцитов у беременных с гемодинамически значимыми ВПС и особенно выраженное уменьшение этого показателя в случаях формирования синдрома Эйзенменгера. Полученные данные не позволяют однозначно судить о причинах этого явления. По нашему мнению, которое согласуется с предположениями других авторов [8, 11, 14], как наиболее вероятные механизмы развития тромбоцитопении у пациенток с синдромом Эйзенменгера можно рассматривать тяжелую хроническую гипоксемию, усиленное потребление тромбоцитов при сохраняющемся усиленном, но неэффективном тромбоцитопозе, обеднение легочного кровотока вследствие шунтирования крови справа налево.

Предположение о высоком хроническом потреблении тромбоцитов в микроциркуляторном русле пациентов с синдромом Эйзенменгера высказали A. Remková et al. [14]. Авторы подчеркивали, что усиленный тромбоцитопоз, в пользу которого свидетельствовало достоверное увеличение доли юных крупных форм, в условиях гипоксии не способен компенсировать повышенное потребление [14]. Наше исследование, в некоторой степени поддерживая это мнение, подтвердило преобладание крупных форм тромбоцитов у пациентов с синдромом Эйзенменгера и отрицательную корреляцию между содержанием тромбоцитов и их размером (рис. 4; 5).

Иной точки зрения на механизмы развития тромбоцитопении при синдроме Эйзенменгера придерживались коллективы исследователей, возглавляемые M. Lill и E. Martínez-Quintana [8, 11]. По мнению этих авторов, причина уменьшения числа тромбоцитов кроется в снижении тромбоцитопоза в капиллярном русле легких вследствие обеднения пульмонального кровотока из-за шунтирования венозной крови в обход легких через септальные дефекты. В то время как в исследовании M. Lill et al. представлены лишь теоретические рассуждения, работа E. Martínez-Quintana et al. содержит фактические подтверждения этого механизма: обнаруженную взаимосвязь между гипоксемией (характеризующей выраженность шунта справа налево) и сниженным числом тромбоцитов, а также преобладание у пациентов с шунтированием менее зрелых форм тромбоцитов с высоким объемом. Выполненное нами исследование согласуется с данными, полученными E. Martínez-Quintana, и может поддержать взгляд на тромбоцитопению как результат шунтирования крови справа налево и обед-

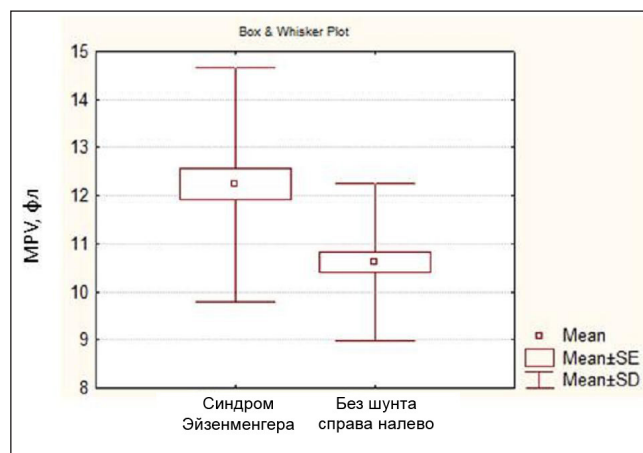


Рис. 5. Средний объем тромбоцитов в тромбограммах, выполненных у пациенток с синдромом Эйзенменгера, достоверно выше, чем у женщин с ВПС без шунтирования крови справа налево, $p=0,003$

нения легочного кровотока (рис. 4; 5). Кроме того, мы впервые описали динамику числа тромбоцитов, параллельную изменениям внутрисердечного шунта на фоне проводимой интенсивной терапии (рис. 3).

Возможность осуществления тромбоцитопоза в капиллярном русле малого круга была продемонстрирована в клинических условиях еще в прошлом веке. Так, R. Kaufman et al. показали, что дефрагментация мегакариоцитов в легких обеспечивает почти одну пятую часть циркулирующих тромбоцитов [6]. Позже несколькими авторами был обнаружен факт преобладания зрелых мегакариоцитов в капиллярной крови легких над содержанием этих предшественников тромбоцитов в артериальной крови и подтверждена возможность их дефрагментации в микроциркуляторном русле малого круга [7, 13, 17]. В то же время необходимо отметить, что, по современным представлениям, дефрагментация мегакариоцитов, происходящая в легочной ткани, не характерна для нормального гемопоэза и происходит в основном при «стрессовых» ситуациях шока или сепсиса [12].

Обобщая вышесказанное, можно предположить комплексный характер тромбоцитопении при синдроме Эйзенменгера. Вследствие выраженных нарушений микроциркуляции увеличивается потребление тромбоцитов. В условиях тяжелой гипоксемии угнетается тромбоцитопоз в костном мозге и возрастает значимость созревания тромбоцитов в малом круге, но увеличение шунтирования венозной крови через септальные дефекты поддерживает тромбоцитопению и способствует накоплению юных форм большого размера.

Необходимо отметить, что наша работа – одна из немногих, описывающих клиническое течение периоперационного периода кесарева сечения у беременных с ВПС на выборке, превышающей 10 наблюдений [5]. Использование современных акушерских технологий и комплекса методов интенсивной терапии позволило нам достигнуть низкой летальности – 17,6 % во всей выборке пациенток с ВПС и 25 % в подгруппе больных с синдромом Эйзенменгера. Согласно данным современных источ-

ников литературы, в развитых странах эти показатели составляют 28 [2] и 50 % [9] соответственно.

Выводы

1. Тромбоцитопения характерна для ВПС с правым сбросом, причем увеличение степени шунтирования крови справа налево сопровождается снижением числа тромбоцитов.

2. Вероятно, тромбоцитопения в этих клинических ситуациях имеет комплексный характер, связанный с повышенным потреблением тромбоцитов в условиях выраженной гипоксемии и шунтирования венозной крови через септальные дефекты или системно-легочные анастомозы с обеднением легочного кровотока.

3. Тромбоцитопения влияет на клиническое течение периоперационного периода у взрослых пациентов с ВПС со сбросом крови справа налево.

4. Требуется решения задачи профилактики тромбоэмболических осложнений в периоперационном периоде при ВПС с сопутствующей тромбоцитопенией.

Литература

1. Кудлачев В. А., Побединцева Ю. А., Баутин А. Е. и др. Анестезиологическое обеспечение и интенсивная терапия в периоперационном периоде абдоминального родоразрешения у пациентки с тяжелой легочной гипертензией // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2014. Т. 11. № 5. С. 62–66.
2. Bedard E., Dimopoulos K., Gatzoulis M. Has there been any progress made on pregnancy outcomes among women with pulmonary arterial hypertension? // *Eur. Heart J.* 2009. Vol. 30. №3. P. 256–265. doi: 10.1093/eurheartj/ehn597.
3. Cuypers J. A., Utens E. M., Roos-Hesselink J. W. Health in adults with congenital heart disease // *Maturitas*. 2016. Vol. 91. P. 69–73. doi: 10.1016/j.maturitas.2016.06.005.
4. Galiè N., Humbert M., Vachiery J. L. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) // *Eur. Heart J.* 2016. Vol. 37. № 1. P. 67–119. doi: 10.1093/eurheartj/ehv317.
5. Hemnes A. R., Kiely D. G., Cockrill B. A. et al. Statement on pregnancy in pulmonary hypertension from the Pulmonary

Vascular Research Institute // *Pulm. Circ.* 2015. Vol. 5. № 3. P. 435–465. doi: 10.1086/682230.

6. Kaufman R. M., Airo R., Pollack S., Crosby W. H. Circulating megakaryocytes and platelet release in the lung // *Blood*. 1965. Vol. 26. P. 720–731.

7. Levine R. F., Eldor A., Shoff P. K. et al. Circulating megakaryocytes: delivery of large numbers of intact, mature megakaryocytes to the lungs // *Eur. J. Haematol.* 1993. Vol. 51. № 4. P. 233–246. PubMed PMID: 8243613.

8. Lill M. C., Perloff J. K., Child J. S. Pathogenesis of thrombocytopenia in cyanotic congenital heart disease // *Am. J. Cardiol.* 2006. Vol. 98. № 2. P. 254–258. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.01.083.

9. Ma L., Liu W., Huang Y. Perioperative management for parturients with pulmonary hypertension: experience with 30 consecutive cases // *Front Med.* 2012. Vol. 6. № 3. P. 307–310. doi: 10.1007/s11684-012-0209-3.

10. Marelli A. J., Ionescu-Ittu R., Mackie A. S. et al. Lifetime prevalence of congenital heart disease in the general population from 2000 to 2010 // *Circulation*. 2014. Vol. 130. № 9. P. 749–756. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.008396.

11. Martinez-Quintana E., Rodriguez-González F. Thrombocytopenia in congenital heart disease patients // *Platelets*. 2015. Vol. 26. № 5. P. 432–436. doi: 10.3109/09537104.2014.925104.

12. Michelson A. *Platelets*. 3rd ed. Academic Press, 2013. 1398 p.

13. Pedersen N. Occurrence of megakaryocytes in various vessels and their retention in the pulmonary capillaries in man // *Scand. J. Haematol.* 1978. Vol. 21. P. 269–275.

14. Remková A., Šimková I., Valkovičová T., Kaldarárová M. Platelet abnormalities in adults with severe pulmonary arterial hypertension related to congenital heart defects (Eisenmenger syndrome) // *Blood Coagul. Fibrinolysis*. 2016. Vol. 27. P. 925–929. PubMed PMID: 26829363.

15. Van der Bom T., Bouma B. J., Meijboom F. J. et al. The prevalence of adult congenital heart disease, results from a systematic review and evidence based calculation // *Am. Heart J.* 2012. Vol. 164. № 4. P. 568–575. doi: 10.1016/j.ahj.2012.07.023.

16. Webb G., Mulder B. J., Aboulhosn J. et al. The care of adults with congenital heart disease across the globe: Current assessment and future perspective: A position statement from the International Society for Adult Congenital Heart Disease (ISACHD) // *Int. J. Cardiol.* 2015. Vol. 195. P. 326–333. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.04.230.

17. Zucker-Franklin D., Philipp C. S. Platelet production in the pulmonary capillary bed: new ultrastructural evidence for an old concept // *Am. J. Pathol.* 2000. Vol. 157. № 1. P. 69–74. PubMed PMID: 10880377.

UDK 616-007-053.1

Bautin A. E., Yakubov A. V., Aram-Balik N. V., Alexeeva Yu. A., Li O. A., Irtyuga O. B., Zazerskaya I. E., Moiseeva O. M.

The influence of the pulmonary circulation state on the development of thrombocytopenia in pregnant women with congenital heart disease

*Almazov North-West Federal Medical Research Centre
197341, Russian Federation, Saint-Petersburg, Akkuratova street, 2
e-mail: abautin@mail.ru*

Abstract

Introduction. The large-scale studies on adult patients with congenital heart disease (CHD) demonstrated high prevalence of thrombocytopenia, especially in patients with Eisenmenger syndrome (sEis). The exact reasons for the decline of platelet count in adults with CHD are currently unknown.

Objective: to determine the prevalence of thrombocytopenia in a representative group of adult patients with CHD and explore the possible causes of thrombocytopenia.

Methods. A retrospective study of 17 pregnant women with CHD was carried out. All women were admitted for delivery to Federal Almazov North-West Medical Research Centre. Data are presented as median (25th, 75th percentile) and as $M \pm \sigma$ for parametric variables.

Results. The median age was 26 (21; 28) years. The average period of gestation at the time of admission was 31 (28; 34) weeks. 12 (70,6 %) patients had sEis. At the time of admission PAPsys was 88 (82; 98) mm Hg, SpO_2 – 92 (85, 95)%. In whole group the platelet count median was 105 (62; 164) $\cdot 10^9/L$, while in 12 (71%) women platelet count was less than 150 $\cdot 10^9/L$. There was a significant difference between patients with sEis and women without right-to-left shunt in platelet count: 99 (73; 105) and 162 (138, 166) $\cdot 10^9/L$, respectively, $p < 0,001$. Mean platelet volume (MPV) in patients with sEis was higher than in women without right-to-left shunt: $12,2 \pm 2,4$ fl and $10,6 \pm 1,6$ fl, respectively, $p = 0,003$. Furthermore, a significant negative correlation ($r = -0,52$) was found between platelet count and MPV. Three patients with sEis died after cesarean section. Thus, the mortality in the entire group was 17.6%, and among women with sEis – 25%.

Conclusions. Reduced platelet count is typical for adult patients with sEis. Right-to-left blood shunting with lung bypass and reduced thrombopoiesis in the pulmonary capillary bed are the main causes of thrombocytopenia.

Keywords: congenital heart disease in adult, Eisenmenger syndrome, thrombocytopenia, pregnancy, caesarean section

References

1. Kudlachev V.A., Pobedintseva Yu.A., Bautin A.E., et al. Anestesiologicheskoe obespechenie I intensivnaya terapiya v posleoperatsionnom periode abdominalnogo rodorazresheniya u patsientki s tyazheloi legochnoi gipertenziei. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2014; 11(5): 62-66.
2. Bedard E., Dimopoulos K., Gatzoulis M. Has there been any progress made on pregnancy outcomes among women with pulmonary arterial hypertension?// *European Heart Journal*. 2009. Vol. 30. №3. P. 256 – 265. doi: 10.1093/eurheartj/ehn597.
3. Cuypers J.A., Utens E.M., Roos-Hesselink J.W. Health in adults with congenital heart disease// *Maturitas*. 2016. Vol. 91. P. 69-73. doi: 10.1016/j.maturitas.2016.06.005.
4. Galiè N., Humbert M., Vachiery J.L. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT)// *Eur Heart J*. 2016. Vol. 37. №1. P. 67-119. doi: 10.1093/eurheartj/ehv317.
5. Hemnes A.R., Kiely D.G., Cockrill B.A. et al. Statement on pregnancy in pulmonary hypertension from the Pulmonary Vascular Research Institute// *Pulm Circ*. 2015. Vol.5. №3. P. 435-465. doi: 10.1086/682230.
6. Kaufman R.M., Airo R., Pollack S., Crosby W.H. Circulating megakaryocytes and platelet release in the lung// *Blood*. 1965. Vol. 26. P. 720-731.
7. Levine R.F., Eldor A., Shoff P.K. et al. Circulating megakaryocytes: delivery of large numbers of intact, mature megakaryocytes to the lungs// *Eur J Haematol*. 1993. Vol. 51. №4. P. 233-246. PubMed PMID: 8243613.
8. Lill M.C., Perloff J.K., Child J.S. Pathogenesis of thrombocytopenia in cyanotic congenital heart disease// *Am J Cardiol*. 2006. Vol. 98. №2. P. 254-258. doi:10.1016/j.amjcard.2006.01.083.
9. Ma L., Liu W., Huang Y. Perioperative management for parturients with pulmonary hypertension: experience with 30 consecutive cases// *Front Med*. 2012. Vol. 6. №3. P. 307-310. doi: 10.1007/s11684-012-0209-3.
10. Marelli A.J., Ionescu-Ittu R., Mackie A.S. et al. Lifetime prevalence of congenital heart disease in the general population from 2000 to 2010// *Circulation*. 2014. Vol. 130. №9. P. 749-756. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.008396..
11. Martínez-Quintana E., Rodríguez-González F. Thrombocytopenia in congenital heart disease patients// *Platelets*. 2015. Vol. 26. '5. P. 432-436. doi: 10.3109/09537104.2014.925104.
12. Michelson A. Platelets. Third Edition. Academic Press; 2013. 1398 p.
13. Pedersen N. Occurrence of megakaryocytes in various vessels and their retention in the pulmonary capillaries in man// *Scand J Haematol*. 1978. Vol. 21. P. 269 – 275.
14. Remková A., Šimková I., Valkovičová T., Kaldarárová M. Platelet abnormalities in adults with severe pulmonary arterial hypertension related to congenital heart defects (Eisenmenger syndrome)// *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2016. Vol. 27. P.925-929. PubMed PMID: 26829363.
15. Van der Bom T., Bouma B.J., Meijboom F.J. et al. The prevalence of adult congenital heart disease, results from a systematic review and evidence based calculation// *Am Heart J*. 2012. Vol.164. №4. P.568-575. doi:10.1016/j.ahj.2012.07.023.
16. Webb G., Mulder B.J., Aboulhosn J. et al. The care of adults with congenital heart disease across the globe: Current assessment and future perspective: A position statement from the International Society for Adult Congenital Heart Disease (ISACHD)// *Int J Cardiol*. 2015. Vol.195. P.326-333. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.04.230.
17. Zucker-Franklin D., Philipp C.S. Platelet production in the pulmonary capillary bed: new ultrastructural evidence for an old concept// *Am J Pathol*. 2000. Vol.157. №1. P.69-74. PubMed PMID: 10880377.