

Е.Л. Кривошеина¹, С.Ю. Кольцова², А.А. Рябцев², О.К. Пугачева², Т.Н. Ушакова³

НЕОНАТАЛЬНЫЕ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ)

¹Кафедра поликлинической педиатрии и неонатологии
ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России,
² ГБУЗ ТО «Областной клинический перинатальный центр им. Е.М. Бакуниной», Тверь,
³ ГБУЗ «Детская областная клиническая больница», Тверь

В статье приведен обзор литературы по проблеме неонатальных тромбоцитопений. Некоторые их варианты иллюстрированы клиническими наблюдениями новорожденных, в частности иммунная, инфекционного генеза, тромбоцитопения потребления на фоне тромбгеморрагического синдрома вследствие полицитемии и медикаментозно-индуцированная неонатальная тромбоцитопения.

Ключевые слова: неонатальная тромбоцитопения, иммунные и неиммунные варианты тромбоцитопений, геморрагический синдром, диагностика, ведение новорожденных с тромбоцитопенией.

NEONATAL THROMBOCYTOPENIAS (LITERATURE REVIEW AND CLINICAL OBSERVATIONS)

E.L. Krivosheina¹, S.Yu. Koltsova², A.A. Ryabtsev², O.K. Pugacheva², T.N. Ushakova³

¹Tver State Medical University,
²E.M. Bakunina Regional Clinical Perinatal Centre, Tver,
³Tver Children's Regional Clinical Hospital

The article provides a review of the literature on the problem of neonatal thrombocytopenia. Some of their variants are illustrated by clinical observations of newborns, in particular, immune, infectious origin, consumption thrombocytopenia associated with disseminated intravascular coagulation syndrome due to and drug-induced neonatal thrombocytopenia.

Key words: neonatal thrombocytopenia; immune and nonimmune thrombocytopenia forms; hemorrhagic syndrome; diagnosis; surveillance of newborns with thrombocytopenia.

Введение

Дифференциальная диагностика геморрагического синдрома (ГС) в неонатологии является одной из наиболее сложных [1–2]. Основными возможными причинами развития ГС у новорожденных остаются геморрагическая болезнь новорожденного (недостаток витамин К-зависимых факторов свертывания крови), ДВС-синдром, тромбоцитопения и наследственные коагулопатии [3]. Тромбоцитопения является нередким гематологическим синдромом в неонатальном периоде. При рождении у 1–5% детей регистрируется тромбоцитопения, но только у 0,1–0,5% новорожденных она является тяжелой (с числом тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$). Примерно в половине случаев неонатальная тромбоцитопения (НТ) проявляется ГС и является серьезной клинической проблемой из-за возможного развития опасных кровотечений у плода и новорожденного [4–7].

Поскольку термином «тромбоцитопения» объединяются различные состояния и заболевания, при которых в периферической крови количество тромбоцитов менее $100\text{--}150 \times 10^9/\text{л}$, обязательно выявление основного этиологического фактора. В среднем у недоношенных число тромбоцитов несколько ниже, чем у доношенных, но находится в характерном для других возрастных групп диапазоне (от 150 до $450 \times 10^9/\text{л}$). Значение числа тромбоцитов от 100 до $150 \times 10^9/\text{л}$ у новорожденных неясно (у всех здоровых новорожденных, как правило, обнаруживается

более высокое количество тромбоцитов). Псевдо-тромбоцитопения может быть следствием склеивания тромбоцитов в пробирке с ЭДТА. При колебании значений от 100 до $150 \times 10^9/\text{л}$ требуется пересчет числа тромбоцитов (повторный забор крови в пробирку с цитратом, окраска по Романовскому–Гимзе, подсчет мазка вручную и оценка морфологии, т. к. анализатор может не зафиксировать изменения из-за малых размеров тромбоцитов), а также наблюдение за новорожденным. Количество тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$ должно рассматриваться как аномальное в любом гестационном возрасте. Однако у новорожденных 1–4-х суток жизни количество тромбоцитов в пределах $100\text{--}150 \times 10^9/\text{л}$ считается «нормально низким уровнем». Риск возникновения кровотечения у ребенка минимален, если число тромбоцитов превышает $50 \times 10^9/\text{л}$ [8–9].

Развитие ГС при тромбоцитопениях обусловлено преимущественно нарушением ангиотрофической функции тромбоцитов. Сосудистый эндотелий при этом становится более проницаемым и ломким, что приводит к возникновению спонтанных геморрагий и кровотечений из микроциркуляторного русла. Для поддержания трофики сосудов достаточно 10–15% тромбоцитов от числа циркулирующих в периферической крови. Наряду с нарушением ангиотрофической функции тромбоцитов имеет место нарушение ретракции кровяного сгустка. Кровотечения обусловлены количественной и качественной

недостаточностью тромбоцитарного звена гемостаза [4, 6].

Причины и патогенетические варианты тромбоцитопений у новорожденных. Приобретенные НТ делят на иммунные и неиммунные [2]. Первичные тромбоцитопении у клинически здоровых новорожденных (т. е. тех, у кого кровоточивость и тромбоцитопения являются единственными отклонениями от нормы), как правило, являются иммунопатологическими – трансиммунными или аллоиммунными. Вторичные (симптоматические) НТ наиболее часто возникают на фоне вирусных или бактериальных инфекций, тяжелых гипоксических поражений, синдрома внутрисосудистого свертывания крови и других [6, 10–11]. Согласно консенсусу международной группы признанных экспертов, опубликованному в журнале Blood (2009), пороговым значением числа тромбоцитов, необходимым для установления диагноза иммунной тромбоцитопении (ИТП), считается $100 \times 10^9/\text{л}$, т. к. только у 6–7% пациентов с числом тромбоцитов в интервале $100\text{--}150 \times 10^9/\text{л}$ в дальнейшем тромбоциты снижаются до уровня $< 100 \times 10^9/\text{л}$ [4]. Причины и основные патогенетические варианты НТ представлены в табл. 1 и 2.

Иммунные варианты занимают особое место в структуре НТ.

Таблица 1

Причины снижения числа тромбоцитов у новорожденных детей (Закиров И.И., Сафина А.И., 2013 г. [5])

Группа новорожденных детей	Нозологические формы, протекающие с тромбоцитопенией
Новорожденные, в том числе рожденные от матерей с отягощенным акушерским анамнезом и имеющие отклонения в состоянии здоровья при рождении	Хроническая внутриутробная гипоксия Тяжелый токсикоз у матери Бактериальные инфекции (в том числе сепсис) ДВС-синдром Респираторный дистресс-синдром Персистирующая легочная гипертензия Некротический энтероколит Тромбозы в периоде новорожденности (сосудистые катетеры) Обменное переливание крови Опухоли (лейкоз, нейробластома или др.)
Новорожденные с аномалиями развития	TAR-синдром Анемия Фанкони Хромосомные нарушения (трисомия 13, 18 и 21 хромосом) Синдром Казабаха–Меррита
Дети, не имеющие отклонений в состоянии здоровья на момент рождения, с дебютом заболевания в постнатальном периоде	Острые инфекции Аутоиммунные тромбоцитопении Аллоиммунные тромбоцитопении Амегакариоцитарная тромбоцитопения Синдром Вискотта–Олдрича

Таблица 2

Основные патогенетические варианты тромбоцитопений у новорожденных (Заплатников А.Л. и др., 2015 [3])

Иммунные НТ	Неиммунные НТ
Аллоиммунная (изоиммунная) тромбоцитопения	Внутриутробные инфекции (ЦМВ, герпес, краснуха, токсоплазмоз и др.)
Трансиммунная тромбоцитопения	Постнатальные тяжелые инфекции (сепсис, некротизирующий энтероколит)
	Врожденная аплазия костного мозга (анемия Фанкони, синдром фокомелии и др.)
	Врожденный лейкоз
	Тромбогеморрагические синдромы
	Синдромальная патология (синдром Казабаха–Меррита, синдром Вискотта–Олдрича и др.)
	Медикаментозно-индуцированные

Аллоиммунные неонатальные тромбоцитопении. Одна треть всех внутричерепных кровоизлияний плода и новорожденного вызвана аллоиммунными тромбоцитопениями, обусловленными конфликтом по человеческим тромбоцитарным антигенам (human platelets antigens – HPA). Аллоиммунная (изоиммунная) тромбоцитопения встречается с частотой 1:1000 новорожденных [4]. Патогенез ИТП во многом схож с механизмом развития гемолитической анемии новорожденных при резус-конфликте и является результатом проникновения через плаценту к матери тромбоцитов плода. При несовместимости матери и плода по человеческим тромбоцитарным антигенам женщина иммунизируется и вырабатывает антитела к антигенам плода, которых нет на ее тромбоцитах, но они унаследованы ребенком от отца. Образовавшиеся в организме беременной антитела класса IgG к HPA плода в последующем передаются через плаценту и связываются с тромбоцитами плода, что приводит к их повышенному разрушению уже внутриутробно [12]. Материнские антитела могут появиться и свободно циркулировать с 17-й недели внутриутробной жизни, а клинические проявления НТ у плода – на 20-й неделе. Для ГС при тромбоцитопениях характерны спонтанность, несимметричность, полиморфность и полихромность. При первой беременности ГС, как правило, диагностируется после рождения ребенка в виде петехий, экхимозов, кровоточивости слизистых и внутричерепных кровоизлияний [6]. При этом установлено, что в половине всех случаев внутричерепных геморрагий, обусловленных ИТП, кровоизлияния развиваются еще внутриутробно. В целом риск внутричерепных кровоизлияний при данной форме иммунной НТ достигает 20% [4]. Возможное объяснение большого вклада HPA конфликтов в развитие аллоиммунной

НТ в России – это вероятность аллоиммунизации по этим антигенам матерей, которым проводились множественные трансфузии [13].

Показано, что развитие ИТП возможно даже при первой беременности, но наиболее тяжелое течение заболевания отмечается при последующих беременностях от этого же партнера. Поэтому в случае выявления у новорожденного аллоиммунной НТ родители должны быть предупреждены о высоком риске рождения детей с тяжелыми формами заболевания. Степень тяжести иммунной НТ и необходимость лечения определяется индивидуальным риском жизнеугрожающего кровотечения, т. е. исключительно выраженной ГС [4]. Диагностика ИТП основана на уточнении анамнеза (указание на предшествующую беременность изоиммунизацию матери из-за неоднократного переливания тромбоцитов и/или рождения детей с ИТП), а также результатов иммуногематологического обследования [3–7]. При этом взаимодействие сыворотки крови матери и ребенка с тромбоцитами ребенка и отца при отсутствии взаимодействия их с тромбоцитами матери свидетельствует об ИТП. Дело в том, что антитромбоцитарные антитела матери, выработанные на отсутствующий у нее антиген, но имеющийся у ребенка (унаследован от отца), трансплацентарно передаются плоду. Таким образом, сыворотка крови матери и сыворотка крови ребенка содержат эти антитела, мишенью для которых являются тромбоциты ребенка и отца (табл. 3).

Таблица 3

Результаты иммуногематологического исследования при аллоиммунной (изоиммунной) тромбоцитопении у новорожденных (Заплатников А.Л. и др., 2015 [3])

Сыворотка крови	Тромбоциты		
	Ребенка	Матери	Отца
Ребенка	+	-	+
Матери	+	-	+
Отца	-	-	-

Для иммунной тромбоцитопении не характерны общие симптомы, потеря в весе, гепато- и спленомегалия, выраженная лимфаденопатия. Необходимо исключить ВИЧ-инфекцию, гепатит С. Потенциально полезными тестами при иммунной форме являются определение антител к гликопротеинам тромбоцитов (высокие титры специфических IgG, IgM подтверждают диагноз иммунной НТ) [4].

Трансиммунные неонатальные тромбоцитопении наблюдаются в тех случаях, когда у матерей имеет место аутоиммунная тромбоцитопения или системная красная волчанка. В основе патогенеза данной формы НТ лежит трансплацентарный перенос к плоду материнских аутоиммунных антитромбоцитарных антител класса IgG. По данным разных авторов, у женщин с аутоиммунной тромбоцитопенией риск рождения ребенка с трансиммунной НТ

достигает 30–75%. При этом тяжелые формы НТ отмечаются в 8–15% случаев, а риск внутричерепного кровоизлияния составляет 1,5% [3–7].

Трансиммунная НТ протекает в трех клинических вариантах. Первый протекает бессимптомно с наличием только лабораторных признаков умеренной тромбоцитопении без ГМ, обычно спонтанное восстановление происходит к концу 3–4-й недели жизни. Течение с ранней манифестацией сопровождается развитием ГС с первых дней или даже часов жизни и продолжается около 1,5–2 месяцев, но с 2-недельного возраста тяжесть его резко ослабевает. Вариант с поздней манифестацией характеризуется кожным ГС, дебютирующим обычно после 7–10-х суток жизни. Вероятность геморрагических проявлений коррелирует с уровнем снижения количества тромбоцитов, характерно нетяжелое волнообразное течение заболевания длительностью до 3–5 месяцев с рецидивами кожного ГС [6, 14].

Верификация диагноза трансиммунной НТ проводится на основании результатов иммуногематологического обследования, в основе которого лежит проведение проб совместимости сыворотки ребенка, матери, отца с тромбоцитами, соответственно, ребенка, матери, отца. Если отмечается взаимодействие сыворотки матери с собственными тромбоцитами, а также с тромбоцитами ребенка и отца, и одновременно сыворотка ребенка взаимодействует со своими собственными тромбоцитами, а также с тромбоцитами матери и тромбоцитами отца, то подтверждается трансиммунный вариант НТ (табл. 4). Объясняется это тем, что аутоиммунные антитромбоцитарные антитела матери передаются ребенку через плаценту, и еще несколько недель и даже месяцев после рождения циркулируют в его кровотоке. Аутоиммунные антитела направлены против общих НРА, присутствующих на тромбоцитах всех людей, и сыворотки крови, в которых они находятся (в данном случае – в материнской и у новорожденного), и будут взаимодействовать с тромбоцитами не только матери, ребенка, но и отца. В связи с тем, что в сыворотке крови отца аутоиммунных антитромбоцитарных антител нет, она не взаимодействует ни с собственными тромбоцитами, ни с тромбоцитами ребенка и матери (табл. 4).

Таблица 4

Результаты иммуногематологического исследования при трансиммунной (аутоиммунной) тромбоцитопении у новорожденных детей (Заплатников А.Л. и др., 2015 [3])

Сыворотка крови	Тромбоциты		
	Ребенка	Матери	Отца
Ребенка	+	+	+
Матери	+	+	+
Отца	-	-	-

Ведение новорожденных с тромбоцитопениями. Тактика ведения новорожденных детей с иммунными НТ предусматривает необходимость обя-

зательного ежедневного контроля за количеством тромбоцитов в течение раннего неонатального периода. При тяжелой тромбоцитопении обязательны также контроль за неврологическим статусом новорожденного, проведение нейросонографии и осмотр глазного дна в динамике. При иммунных НТ в первые 1–2 недели жизни показан перевод на донорское молоко или смеси. В тех случаях, когда количество тромбоцитов снижается до $50 \times 10^9/\text{л}$ и ниже, а ГС прогрессирует, показано назначение высокодозного внутривенного иммуноглобулина G (ВВИГ). Доказано, что его терапевтический эффект достигается при курсовой дозе 2 г/кг, которую вводят за 5 ежедневных инфузий (400 мг/кг/введение) или за 2 ежедневных введения (1 г/кг/введение). При отсутствии эффекта от проводимой терапии или при исходно критически низком уровне тромбоцитов показано срочное введение отмытых материнских тромбоцитов [13–14].

Если в качестве лечения иммунной НТ выбраны глюкокортикоиды, эксперты международной группы рекомендуют использование стандартной дозы преднизолона в течение максимум 14 дней [4].

Особенностью наблюдения за детьми с иммунными формами НТ в амбулаторных условиях после выписки из стационара является отсрочка профилактических прививок (на фоне гипосенсибилизирующей терапии) на 6–12 месяцев. Противопоказаны живые вирусные вакцины [4].

При внутриутробных инфекциях генез НТ сложен и связан с недостаточной продукцией тромбоцитов костным мозгом (угнетение мегакариоцитарного ростка токсинами), гиперспленизмом, потреблением в зонах поражения эндотелия, ДВС-синдромом. У новорожденных при любых видах НТ со снижением количества тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$ необходимо исключать инфекционный процесс (в том числе бактериальный сепсис и вирусные инфекции). Согласно Консенсусу международной группы экспертов (журнал Blood, 2009), показано исследование ДНК-полимеразной цепной реакции (ПЦР) к парвовирусу В19 и цитомегаловирусу, реже к вирусам Эпштейн–Барр, краснухи, простого герпеса и др. Наличие положительной ПЦР подтверждает диагноз вторичной тромбоцитопении при TORCH и других инфекциях, для которых гепатоспленомегалия в отличие от ИТП характерна [3–4, 15].

Цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция встречается у новорожденных с частотой до 1% среди всех детей с внутриутробной инфекцией. До 90% новорожденных с ЦМВ-инфекцией не имеют клинических проявлений. В 10% случаев одним из клинических проявлений является тромбоцитопения. Цитомегаловирус является ДНК-содержащим вирусом семейства *Herpesviridae*, который обнаруживается только у людей. Возможна вертикальная передача вируса новорожденному от матери, через зараженное грудное молоко, при тесном контакте матери с ребенком или с кровью. При внутриутробном инфицировании клинические проявления ЦМВ-инфекции имеются уже

при рождении. Основными симптомами являются задержка внутриутробного развития, желтуха с прямой гипербилирубинемией, гепатоспленомегалия, тромбоцитопения, ГС, поражение легких и центральной нервной системы. К неврологическим проявлениям относят вялость, слабость, судороги, нарушения мышечного тонуса, микроцефалию, кальцификаты в головном мозге, нейросенсорную глухоту. Подтверждением диагноза является обнаружение ДНК вируса методом ПЦР, антител класса М у ребенка и антител класса G у матери. Нарушения в системе гемостаза вторичны вследствие прямой стимуляции вирусом В-лимфоцитов к выработке антитромбоцитарных антител и участия Т-хелперов в лизисе тромбоцитов и мегакариоцитов [16]. Лечение проводится согласно протоколу ведения новорожденных с врожденной ЦМВ-инфекцией. В результате этиотропной терапии купируются клинические проявления и восстанавливается уровень тромбоцитов в крови [3, 15].

Врожденная аплазия костного мозга – редкая патология, которая проявляется в основном через 3–4 дня после рождения и может быть представлена анемией Фанкони с аплазией других ростков кроветворения (панцитопения) и нарушениями пигментации, врожденными аномалиями скелета, глаз, ушей, органическими дефектами и дисплазиями (синдром Фанкони); хромосомными абберациями (трисомия по 13 и 18 хромосомам) или гипомегакариоцитозом в сочетании с фокомелией – синдромом отсутствия лучевой кости (TAR-синдром) [14].

Врожденный лейкоз у новорожденных встречается значительно реже, чем у детей старше 1 года; возникает *in utero*, связан с наличием генов предрасположенности и внешним лейкозогенным воздействием. Тромбоцитопения развивается в результате угнетения гемопоэза и инфильтрации костного мозга с замещением его опухолевой тканью. Острый лейкоз в первые месяцы жизни протекает агрессивно с инициальным гиперлейкоцитозом, гепатоспленомегалией, вовлечением центральной нервной системы, инфильтрацией кожи и других экстрамедуллярных очагов. Сложным аспектом лечения новорожденных с острым лейкозом является повышенная частота токсических осложнений и присоединения инфекционных осложнений на фоне химиотерапии. В последние годы обнадеживают инновационные методы лечения: трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (в том числе пуповинной крови), внедрение биспецифических моноклональных антител, клеточная иммунотерапия с использованием химерных антигенных рецепторов [17].

Тромбогеморрагические синдромы представлены у новорожденных в первую очередь ДВС-синдромом (вариант декомпенсации гемостаза: рассеянная гиперкоагуляция и фибринообразование; блокада микроциркуляции; нарушение обмена клеток и синдром полиорганной недостаточности; истощение

гемостаза с коагулопатией потребления и тромбоцитопенией; кровотечения, анемия, некрозы и т. п.). Чаще всего ДВС-синдром в периоде новорожденности развивается при инфекциях и респираторном дистресс-синдроме (особенно на фоне полицитемии). Тромбоцитопения потребления характерна также для больших тромбозов и гигантских ангиом [13].

Синдромальная патология. При врожденном синдроме Казабаха–Меррита, включающем ангиому смешанного генеза и нарушение гемостаза, тромбоциты и факторы свертывания секвестрируются и повышено разрушаются в кавернозных сосудистых образованиях; нарушение коагуляции и геморагии (нередко мелена) выявляются в течение первых недель жизни ребенка или с рождения [6].

Для классической формы синдрома Вискотта–Олдрича характерен комплекс нарушений, в который входят повышенная кровоточивость, рецидивирующие бактериальные, вирусные и грибковые инфекции, а также кожная экзема. В анализе крови определяется микротромбоцитопения и нарушение агрегации тромбоцитов, в миелограмме отмечается нормальное количество неизмененных мегакариоцитов. Иммунологические дефекты у больных синдромом Вискотта–Олдрича являются результатом нарушения гомеостаза лимфоцитов [14, 18–19].

Медикаментозно-индуцированные тромбоцитопении могут быть следствием приема матерью нестероидных противовоспалительных препаратов (аспирин до 5 дней перед родами – аномальные кровотечения у новорожденных) или других препаратов (антибиотиков – карбенициллин, пенициллин; транквилизаторов, нитрофуранов, эстрогенов и др.). После введения индометацина недоношенным для закрытия открытого артериального протока – в течение 48 часов после окончания лечения ~ у ¼ пациентов возможны клинические кровотечения, обычно скрытая гематурия. Используемые в отделениях для новорожденных ампициллин, теofilлин, фуросемид подавляют функцию тромбоцитов *in vitro*. Также вызывает дисфункцию тромбоцитов гипербилирубинемия, но кровотечения тромбоцитарного типа у новорожденных с желтухой или получающих фототерапию редки [6, 8, 14, 18].

Тромбоцитопатии. Процесс, приводящий к прекращению кровотечения, включает адгезию, активацию и агрегацию тромбоцитов. Агрегат тромбоцитов стабилизируется фибрином и формирует гемостатическую пробку. Агрегация на адреналин у новорожденных значительно снижена, а на ристоцетин – увеличена из-за повышенного уровня фактора Виллебранда. У доношенных и недоношенных на другие агонисты агрегации (тромбин, коллаген, АДФ, тромбоксан) ответ достигает уровня взрослых к 5–9-му дням жизни; дисфункции тромбоцитов после 10-го дня жизни – индикатор патологии тромбоцитов. Качественные нарушения тромбоцитов сле-

дует подозревать у новорожденных с проявлениями кровотечений тромбоцитарного типа (петехии, пурпура, кровоточивость слизистых оболочек), но при нормальном числе тромбоцитов [8]. Тромбоцитопатии с нарушениями адгезии и агрегации тромбоцитов преобладают у девочек в летнее время года [20] и характеризуются развитием спонтанных и пост-травматических кожно-слизистых кровотечений [18].

Генетические нарушения, приводящие к дисфункции тромбоцитов, выявляются в периоде новорожденности редко. Тромбастения Гланцмана – ауто-сомно-рецессивное заболевание, характеризующееся неспособностью тромбоцитов к агрегации в ответ на любой из нормальных агонистов. Микроскопически тромбоциты имеют нормальные морфологические характеристики и их количество в крови соответствует норме. Врожденные нарушения их функции предполагаются в таких ситуациях, как кровотечение тромбоцитарного типа у новорожденных с нормальным количеством и морфологией тромбоцитов; когда не выявлены агенты, вызывающие приобретенную дисфункцию тромбоцитов, при наличии семейного анамнеза. Лечение новорожденных с тромбастенией Гланцмана проводится только трансфузиями тромбоцитов (при серьезных кровотечениях или необходимости хирургического вмешательства).

Синдром Бернара–Сулье с ауто-сомно-рецессивным наследованием проявляется сразу после рождения значительной кровоточивостью микроциркуляторного и смешанного типа. Его основные диагностические критерии: макротромбоцитопения (очень крупные тромбоциты), дефекты адгезии и отсутствие агрегации с ристоцетином. Синдром необходимо дифференцировать с тромбоцитарным типом болезни Виллебранда [18, 21].

Клиническое наблюдение № 1

Девочка Н. после рождения 04.12.2019 находилась в ОРИТ, затем – в ОПНиНД ОКПЦ г. Твери по 10.01.2020 с диагнозом: Неонатальная тромбоцитопения. Задержка внутриутробного развития по гипотрофическому типу. Перинатальное гипоксическо-ишемическое поражение ЦНС 2-й степени, синдром гипервозбудимости. Стриарная васкулопатия.

Ребенок от 4-й беременности с нарушением маточно-плацентарного кровообращения 3-й степени (вес 1-го ребенка 3200 г; 2-го – 2550 г; 3-й – выкидыш); хроническая внутриутробная гипоксия плода. Роды 3-и оперативные при сроке гестации 38–39 недель. Вес при рождении – 2320 г, рост – 48 см. Оценка по Апгар: 7/8 баллов. Однократное нетугое обвитие пуповины вокруг шеи. На передней поверхности грудной клетки обширная гематома, в динамике – множественная петехиальная сыпь в подмышечных впадинах, на конечностях, туловище, лице и слизистой рта. Вялая. Мышечный тонус диффузно снижен, рефлексы новорожденных нестойкие. В гемограмме изолированная тромбоцитопения $43 \times 10^9/\text{л}$, лейкоцитоз $21,9 \times 10^9/\text{л}$, формула лейкоцитов и показатели эритроидного ростка в норме (Hb 201 г/л).

По результатам НСГ и УЗИ органов брюшной полости патологии не выявлено. Налажена инфузионная терапия, введены цефазолин, викасол, из родильного зала ребенок переведен в ОРИТ. Назначено кормление адаптированной молочной смесью. При повторном определении в 1-е сутки жизни число тромбоцитов – $34 \times 10^9/\text{л}$, лейкоцитоз – $28,8 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилез – 77%. Продолжена инфузионная терапия в объеме физиологической потребности с элементами парентерального питания, антибактериальная терапия. В связи с гипокоагуляцией в 1-й фазе свертывания при нормальных показателях К-зависимых факторов протромбинового комплекса (ПТИ 79,7%, протромбин по Квику 72%, МНО 1,25) проводилась гемостатическая терапия – викасол 1% 0,25 мл, этамзилат 0,25 мл 4 раза в/в 3 дня, трансфузии одногруппной СЗП в дозе 15 мл/кг № 3. Гемодинамика стабильная. Самостоятельное дыхание адекватное без респираторной поддержки. Сатурация кислорода в крови SpO_2 96%. По КОС компенсирована. Электролиты и СРБ в норме. Рентгенография органов грудной клетки без патологии. Через сутки динамика коагулограммы положительная.

Данные анамнеза, клиническая картина и результаты проведенного обследования уже в 1-е сутки жизни позволили исключить сепсис и некротизирующий энтероколит, тромбгеморрагические синдромы, анемию Фанкони, синдромы фокомелии, Казабаха–Меррита, Вискотта–Олдрича и побочное действие медикаментов. Диагноз: неонатальная тромбоцитопения, тяжелая форма. Необходимо исключить TORCH-инфекции, ВИЧ, гепатит С. Оценить риск внутричерепного кровоизлияния у ребенка трудно. Учитывая появление на 2-е сутки жизни кровоизлияния в мягкие ткани в области спины (более 3 см диаметром), наличие выраженного ГС при рождении, петехий на слизистой рта и снижение числа тромбоцитов до $26 \times 10^9/\text{л}$, а также обнаружение при повторной НСГ диффузных изменений паренхимы головного мозга у ребенка с хронической внутриутробной гипоксией, отсутствие возможности лечения ВВИГ, была назначена терапия стандартной дозой преднизолона (1,5 мг/кг/сут), т. к. глюкокортикоиды в малых дозах обладают прямым вазопротективным эффектом и могут уменьшить риск кровотечений, особенно внутричерепного кровоизлияния [13–14]. Кроме того, не исключалась вероятность аллоиммунной НТ с конфликтом по тромбоцитарным антигенам НРА (причина трети внутричерепных кровоизлияний у новорожденных).

Результаты исследования на внутриутробные инфекции – отрицательные. Осмотр окулиста – без патологии. НСГ 17.12.19 – признаки стриарной васкулопатии. Геморрагии «отцветали», но сохранялось стабильно низкое число тромбоцитов ($20\text{--}30 \times 10^9/\text{л}$, менее $50 \times 10^9/\text{л}$). Наличие крупных тромбоцитов в мазках периферической крови и ГС смешанного типа при рождении заставило исключить у пациентки возможность синдрома Бернара–Сулье, тромбоцитарного типа болезни Виллебранда (содержание

фактора Виллебранда в норме, коагулограмма исследована в лаборатории гемостаза ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России) и гипопролиферативной мак-ротромбоцитопении (исключена исследованием миелограммы 13.12.19). В миелограмме: пунктат костного мозга умеренно клеточный. Мегакариоцитарный росток сохранен. Мегакариоциты 1–2–8 в поле зрения, функционирующих 20% с единичным отщипыванием тромбоцитов. Нейтрофильный, моноцитарный, лимфоидный ростки сохранены. Встречаются клетки митоза белого и красного ростков (рис. 1).

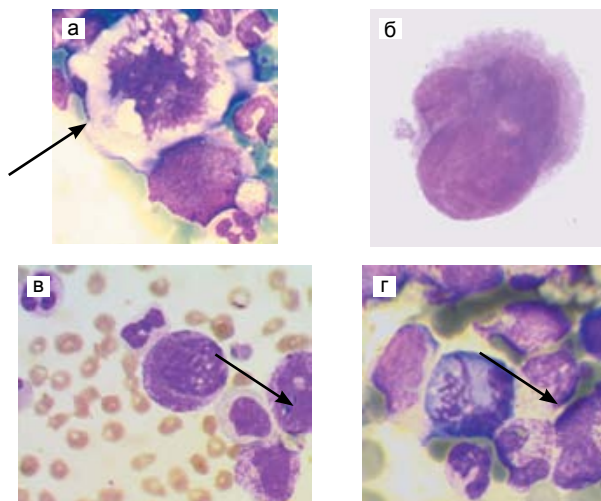


Рис. 1. Микрофотографии мазков аспиратов костного мозга больной Н., 9 дней. Окраска по Гимзе, $\times 900$: а – митоз мегакариоцита, ниже справа промегакариоцит; б – мегакариоцит с отщипывкой единичного тромбоцита слева; в – клетка митоза белого ростка; г – клетка митоза красного ростка

С 17.12.19 г. начато кормление грудным молоком матери. Преднизолон получала 14 дней, 23.12.19 г. впервые число тромбоцитов превысило $50 \times 10^9/\text{л}$.

К моменту выписки гемограмма без патологии с числом тромбоцитов $167 \times 10^9/\text{л}$. Состояние удовлетворительное, кожа чистая, рефлексы новорожденных вызываются все. Вес – 3530 г. При амбулаторном осмотре гематологом 25.02.2020 – здорова, число тромбоцитов $368 \times 10^9/\text{л}$ (морфология их нормальная, данных за синдром Бернара–Сулье нет).

Известно, что у большинства детей с впервые выявленной иммунной НТ возможна спонтанная ремиссия с восстановлением числа тромбоцитов до нормы в течение первых двух месяцев. Пациентка, вероятно, перенесла иммунную НТ. Раздражение мегакариоцитарного ростка костного мозга и вялая «отщиповка» тромбоцитов мегакариоцитами также свидетельствуют в пользу этого диагноза.

Клиническое наблюдение № 2

Мальчик П., родившийся 11.01.2020 г., находился в ОРИТ, затем ОПНиНД ОКПЦ по 03.02.2020 с диагнозом: Врожденная двусторонняя пневмония. Недоношенность 36 недель. Задержка внутриутробного развития по гипотрофическому типу.

Неонатальная тромбоцитопения. Перинатальное гипоксически-ишемическое поражение ЦНС 2-й степени, синдром мышечной гипотонии. Двусторонняя пиелозктазия. Тяжелая асфиксия в родах.

Мальчик от 1-й беременности с анемией, плацентарными нарушениями 2 ст. Роды 1-е оперативные по жизненным показателям со стороны плода. Масса тела при рождении – 1700 г, длина – 44 см. Оценка по Ангар: 3/6 баллов. При осмотре – экхимозы на плечах. В родильном зале проведена интубация трахеи, ИВЛ. Рентгенологически выявлена врожденная пневмония. НСГ – ишемические изменения паренхимы головного мозга. УЗИ – пиелозктазия, ишемия паренхимы почек. В гемограмме показатели эритроидного роста в норме, лейкоцитоз – $34,8 \times 10^9/\text{л}$; тромбоцитопения – $97 \times 10^9/\text{л}$ в 1-е сутки, затем $34\text{--}26 \times 10^9/\text{л}$ и 16.01.2020 – $21 \times 10^9/\text{л}$. Антитромбоцитарные антитела – отрицательны. Гематологом диагностирована НТ инфекционного генеза, назначено внутривенное введение ВВИГ из расчета 1г/кг/курс (17–18.01.2020). При исследовании 19.01.2020 число тромбоцитов – $144 \times 10^9/\text{л}$, 23.01.2020 – $193 \times 10^9/\text{л}$, к выписке – $284 \times 10^9/\text{л}$. Получал викасол и этамзилат (3 дня); инфузионную и антибактериальную терапию; элькар. К выписке НСГ, УЗИ органов брюшной полости, рентгенография легких – без патологии. Вскармливание смешанное. Выписан под наблюдение педиатра и реабилитолога в удовлетворительном состоянии массой 2250 г (+550 г).

Клиническое наблюдение № 3

Света Е. от 3-й беременности, во 2-й половине которой дважды бронхит, второй раз в тяжелой форме, потребовавший стационарного лечения. Девочка доношенная, родилась в состоянии полицитемии с $\text{Hb } 250 \text{ г/л}$, $\text{Ht } 0,73 \text{ л/л}$, $\text{Le } 19 \times 10^9/\text{л}$, число тромбоцитов – $156 \times 10^9/\text{л}$. Через 15 часов жизни дважды обильное носовое кровотечение, мелена, умеренный кожный ГС. Время свертывания по Сухареву 8'30". На 3-и сутки жизни ребенок переведен в ОПИТ ДОКБ. Показатели коагулограммы исключают геморрагическую болезнь новорожденных (протромбиновый индекс 72% и 78,9%) и подтверждают наличие связанного с полицитемией ДВС-синдрома (резкое удлинение времени свертывания, тромбинового времени, уменьшение фибриногена, снижение ретракции кровяного сгустка). С 4-х суток жизни тромбоцитопения потребления (число тромбоцитов – $27 \times 10^9/\text{л}$). Диагностирована перинатальная энцефалопатия, в ликворе эритроциты 500 в 1 мкл, свободный $\text{Hb } +$. На фоне терапии инфузионной, гемостатической (СЗП, дицинон в/в) и симптоматической геморрагические проявления не возобновлялись, к концу 4-й недели жизни в гемограмме: $\text{Hb } 123 \text{ г/л}$, $\text{Le } 9 \times 10^9/\text{л}$, число тромбоцитов – $358 \times 10^9/\text{л}$. Ликвор без патологии. Выписана в удовлетворительном состоянии.

Клиническое наблюдение № 4

Мальчик А. (беременность на фоне гипотиреоза, флеботромбоза глубоких вен нижних конечностей

с лечением до 31-й недели курантилом, аспирином, флебодиа в 18–35 недель) от 3-х родов. Масса тела – 3600 г, оценка по Ангар: 8/9 баллов. В гемограмме $\text{Hb } 224 \text{ г/л}$, $\text{Ht } 0,67 \text{ л/л}$, $\text{Le } 19,8 \times 10^9/\text{л}$, число тромбоцитов $43 \times 10^9/\text{л}$, время свертывания по Сухареву 4', длительность кровотечения по Дуге 45". Желтуха появилась к концу 1-х суток, не нарастала. Привит против ВГВ, в месте введения вакцины экхимоз $1,5 \times 1,0 \text{ см}$; ВСГ-М – не проводилось. С 1-х суток на коже туловища, конечностей, лица полиморфная петехиальная сыпь. На 2-е сутки жизни переведен в ОПН ДОКБ, где находился 8 дней с диагнозом: Неонатальная тромбоцитопения медикаментозного генеза. Перинатальное гипоксически-ишемическое поражение ЦНС 2 ст., синдром гипервозбудимости. Получал инфузионную терапию, фототерапию, этамзилат, симптоматические средства. Геморрагическая сыпь угасла на 7-е сутки, экхимоз на левом бедре уменьшился. По органам без особенностей. Выписан с $\text{Hb } 173 \text{ г/л}$, $\text{Le } 13,7 \times 10^9/\text{л}$, числом тромбоцитов – $273 \times 10^9/\text{л}$. Масса тела – 3810 г.

Заключение

Приведенные клинические примеры демонстрируют сложность интерпретации клинико-лабораторных показателей у детей периода новорожденности. При развитии тромбоцитопении у новорожденного необходимо проводить дифференциальную диагностику с целым рядом патологических состояний, не забывая о том, что в основе НТ могут лежать и иммунные механизмы. Только четкий алгоритм диагностического поиска позволит врачу достаточно быстро оценить клиническую ситуацию с учетом возможностей конкретного лечебного учреждения и назначить адекватную терапию различных форм НТ.

Литература/References

1. Володин, Н.Н. Неонатология. Национальное руководство. Краткое издание / Н.Н. Володин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 869 с. – Текст: непосредственный. Volodin, N.N. Neonatologija. Nacional'noe rukovodstvo. Kratkoje izdanie / N.N. Volodin. – М.: GJeOTAR-Media, 2013. – 869 s. – Tekst: neposredstvennyj.
2. Nelson Textbook of Pediatrics, 19th Edition / R.M. Kliegman, B.M. Stanton, J.S. Geme [et al.]. – New York; London: Elsevier Inc, 2014. – 2680 p. – Text: visual.
3. Иммунные тромбоцитопении у новорожденных детей: трудности диагностики и тактика ведения / А.Л. Заплатников, Л.Н. Карасева, В.Н. Подкопаев [и др.] – Текст: непосредственный // Русский медицинский журнал. – 2015. – Т. 22. – С. 1360–1363. Immunnye trombotocitopenii u novorozhdennyh detej: trudnosti diagnostiki i taktika vedenija / A.L. Zaplatnikov, L.N. Karaseva, V.N. Podkopaev [i dr.] – Tekst: neposredstvennyj // Russkij medicinskij zhurnal. – 2015. – Т. 22. – С. 1360–1363.
4. Масчан, А.А. Иммунно-опосредованные тромбоцитопении новорожденных: дифференциальный диагноз и принципы терапии / А.А. Масчан, А.Г. Румянцев. – Текст: непосредственный // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2010. – Т. 9. – № 3. – С. 13–18. Maschan, A.A. Immunno-oposredovannye trombotocitopenii novorozhdennyh: differencial'nyj diagnost i prin-

сипу terapii / A.A. Maschan, A.G. Rumjancev. – Tekst: neposredstvennyj // Voprosy gematologii/onkologii i imunopatologii v pediatrii. – 2010. – Т. 9. – № 3. – С. 13–18.

5. *Закиров, И.И.* Тромбоцитопении новорожденных / И.И. Закиров, А.И. Сафина. – Текст: непосредственный // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – № 6. – С. 102–107.

Zakirov, I.I. Trombocitopenii novorozhdennyh / I.I. Zakirov, A.I. Safina. – Tekst: neposredstvennyj // Vestnik sovremennoj klinicheskoj mediciny. – 2013. – № 6. – С. 102–107.

6. *Шейбак, Л.Н.* Тромбоцитопении у новорожденных / Л.Н. Шейбак. – Текст: непосредственный // Проблемы здоровья и экологии. – 2017. – Т. 51. – № 1. – С. 20–25.

Shejbak, L.N. Trombocitopenii u novorozhdennyh / L.N. Shejbak. – Tekst: neposredstvennyj // Problemy zdorov'ja i jekologii. – 2017. – Т. 51. – № 1. – С. 20–25.

7. Диагностические маркеры и предикторы неонатальной иммунной тромбоцитопении / С.Г. Хаспекова, О.Н. Шустова, Л.Л. Головкина, А.В. Мазуров. – Текст: непосредственный // Гематология и трансфузиология. – 2019. – Т. 64. – № 2. – С. 198–210.

Diagnosticcheskie markery i prediktory neonatal'noj immunnoj trombocitopenii / S.G. Haspekova, O.N. Shustova, L.L. Golovkina, A.V. Mazurov. – Tekst: neposredstvennyj // Gematologija i transfuziologija. – 2019. – Т. 64. – № 2. – С. 198–210.

8. *Выхристюк, Ю.В.* Патология тромбоцитарного звена гемостаза у новорожденных (обзор литературы) / Ю.В. Выхристюк, О.В. Куликова, О.А. Майорова. – Текст: непосредственный // Вопросы гематологии / онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2003. – № 2. – С. 38–43.

Vyhristjuk, Ju.V. Patologija trombocitarnogo zvena gemostaza u novorozhdennyh (obzor literatury) / Ju.V. Vyhristjuk, O.V. Kulikova, O.A. Majorova. – Tekst: neposredstvennyj // Voprosy gematologii/onkologii i imunopatologii v pediatrii. – 2003. – № 2. – С. 38–43.

9. Prevalence and outcomes of thrombocytopenia in a neonatal intensive care unit / D.I. Ayadi, B.E. Hamida, A. Youssef [et al.]. – Text: visual // Tunis Med. – 2016. – Vol. 94. – № 4. – P. 305–308.

10. *Шабалов, Н.П.* Неонатология. Учебное пособие. Т. 2 / Н.П. Шабалов. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 640 с. – Текст: непосредственный.

Shabalov, N.P. Neonatologija. Uchebnoe posobie. T. 2 / N.P. Shabalov. – M.: MEDpress-inform, 2004. – 640 s. – Tekst: neposredstvennyj.

11. *Чижкова, А.Н.* Дифференциальная диагностика тромбоцитопений у новорожденных / А.Н. Чижкова. – Текст: непосредственный // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2015. – № 4. – С. 104–107.

Chizhkova, A.N. Differencial'naja diagnostika trombocitopenij u novorozhdennyh / A.N. Chizhkova. – Tekst: neposredstvennyj // Rossijskij zhurnal detskoj gematologii i onkologii. – 2015. – № 4. – С. 104–107.

12. *Бутина, Е.В.* Методы диагностики иммунной тромбоцитопении плода и новорожденного / Е.В. Бутина, Г.А. Зайцева. – Текст: непосредственный // Клиническая лабораторная диагностика. – 2016. – Т. 61. – № 10. – С. 715–719.

Butina, E.V. Metody diagnostiki immunnoj trombocitopenii ploda i novorozhdennogo / E.V. Butina, G.A. Zajceva. – Tekst: neposredstvennyj // Klinicheskaja laboratornaja diagnostika. – 2016. – Т. 61. – № 10. – С. 715–719.

13. Клинические рекомендации. Детская гематология / Под ред. А.Г. Румянцева, А.А. Масчана, Е.В. Жуковской. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 656 с. – Текст: непосредственный.

Klinicheskie rekomendacii. Detskaja gematologija / Pod red. A.G. Rumjanceva, A.A. Maschana, E.V. Zhu-

kovskoj. – M.: GJeOTAR-Media, 2015. – 656 s. – Tekst: neposredstvennyj.

14. Тяжелое течение транссиммунной тромбоцитопении у новорожденного. Клиническое наблюдение / И.В. Никитина, А.А. Ленишюкина, Е.Н. Балашова [и др.]. – Текст: непосредственный // Неонатология: нов сти, мнения, обучение. – 2019. – Т. 7. – № 4. – С. 45–52.

Tjazheloe techenie transimmunnoj trombocitopenii u novorozhdennogo. Klinicheskoe nabljudenie / I.V. Nikitina, A.A. Lenjushkina, E.N. Balashova [i dr.]. – Tekst: neposredstvennyj // Neonatologija: novosti, mnenija, obuchenie. – 2019. – Т. 7. – № 4. – С. 45–52.

15. Случай вторичной тромбоцитопении у новорожденного / А.В. Моргун, Е.В. Анциферова, Л.Н. Карпова [и др.]. – Текст: непосредственный // Сибирское медицинское обозрение. – 2019. – № 4. – С. 94–98.

Sluchaj vtorighnoj trombocitopenii u novorozhdennogo / A.V. Morgun, E.V. Anciferova, L.N. Karpova [i dr.]. – Tekst: neposredstvennyj // Sibirskoe medicinskoje obozrenie. – 2019. – № 4. – С. 94–98.

16. Опыт лечения иммунной тромбоцитопении в отделении онкогематологии Воронежской областной детской клинической больницы № 1 / Н.Б. Юдина, М.В. Белянская, М.А. Соловьева [и др.]. – Текст: непосредственный // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2019. – Т. 6. – № 1. – С. 28–38.

Opyt lechenija immunnoj trombocitopenii v otdelenii onkogematologii Voronezhskoj oblastnoj detskoj klinicheskoj bol'nicy № 1 / N.B. Judina, M.V. Beljanskaja, M.A. Solov'eva [i dr.]. – Tekst: neposredstvennyj // Rossijskij zhurnal detskoj gematologii i onkologii. – 2019. – Т. 6. – № 1. – С. 28–38.

17. *Добрен'ков, К.В.* Инновационные достижения в области онкологии / К.В. Добрен'ков. – Текст: непосредственный // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2017. – № 3. – С. 10–16.

Dobren'kov, K.V. Innovacionnyje dostizhenija v oblasti onkologii / K.V. Dobren'kov. – Tekst: neposredstvennyj // Rossijskij zhurnal detskoj gematologii i onkologii. – 2017. – № 3. – С. 10–16.

18. *Демина, И.А.* Тромбоцитопатии / И.А. Демина, М.А. Кумскова, М.А. Пантелеев. – Текст: непосредственный // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2015. – № 1. – С. 54–60.

Demina, I.A. Trombocitopatii / I.A. Demina, M.A. Kumskova, M.A. Panteleev. – Tekst: neposredstvennyj // Rossijskij zhurnal detskoj gematologii i onkologii. – 2015. – № 1. – С. 54–60.

19. *Buchbinder, D.* Wiskott-Aldrich syndrome: diagnosis, current management, and emerging treatments / D. Buchbinder, D.J. Nugent, A.H. Fillipovich. – Text: visual // Appl Clin Genet. – 2014. – Vol. 7. – P. 55–66.

20. *Исаева, Б.Э.* Тромбоцитопатии у детей с нарушением адгезии и агрегации тромбоцитов / Б.Э. Исаева, Э.К. Макимбетов. – Текст: непосредственный // Научное обозрение. – 2020. – № 2. – С. 26–29.

Isaeva, B.Je. Trombocitopatii u detej s narusheniem adgezii i agregacii trombocitov / B.Je. Isaeva, Je.K. Makimbetov. – Tekst: neposredstvennyj // Nauchnoje obozrenie. – 2020. – № 2. – С. 26–29.

21. *Andrews, R.K., Berndt M.C.* Bernard-Soulier syndrome: an update / R.K. Andrews, M.C. Berndt. – Text: visual // Semin Thromb Hemost. – 2013. – Vol. 39. – P. 656–662.

Кривошеина Елена Леонидовна (контактное лицо) – д. м. н., профессор кафедры поликлинической педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России; 170100, Тверь, ул. Советская, д. 4; Тел. 8-906-552-75-73; e-mail: elk1941@yandex.ru.