

## ОТ РЕДАКЦИИ



**Анастасия Николаевна Чижкова** родилась 25 марта 1985 г. в поселке Ручьи Пинежского района Архангельской области. В 2002 г. окончила Вилегодскую среднюю школу. В 2008 г. с отличием окончила педиатрический факультет Северного государственного медицинского университета. В 2008–2009 гг. проходила интернатуру по специальности «педиатрия», в 2009–2010 гг. – по специальности «эндокринология» на базе Кировской государственной медицинской академии. С 2010 г. работает в ГУ «Республиканская детская больница» г. Сыктывкара (ГУ «РДБ») в качестве врача-педиатра и врача-эндокринолога. В 2011 г. прошла первичную специализацию по гематологии, после чего работала врачом-гематологом в отделении онкологии ГУ «РДБ», с 2012 г. – заведующая отделением онкологии. Увлекаюсь хоровым пением.

## Дифференциальная диагностика тромбоцитопений у новорожденных

**А.Н. Чижкова**

ГУ «Республиканская детская больница»; Россия, Республика Коми, 167004, Сыктывкар, ул. Пушкина, 116/6

**Контактные данные:** Анастасия Николаевна Чижкова onco85@mail.ru

В статье рассмотрены причины и механизмы развития тромбоцитопений у новорожденных, описан алгоритм диагностического поиска в случае выявления тромбоцитопении, приведен пример клинического наблюдения новорожденного с диагнозом «болезнь Виллебранда».

**Ключевые слова:** геморрагический синдром, изоиммунная тромбоцитопеническая пурпура, болезнь Виллебранда, лабораторная диагностика, новорожденный, диагностический поиск

DOI: 10.17650/2311-1267-2015-2-4-104-107

**The differential diagnosis of thrombocytopenia in neonates**

**A.N. Chizhkova**

Republican Children's Hospital; 116/6 Pushkina St., Syktyvkar, 167004, Republic of Komi, Russia

The article discusses the causes and mechanisms of development of thrombocytopenia in neonates, the algorithm of diagnostic search in case of thrombocytopenia, is an example of clinical observation of the newborn diagnosed with "von Willebrand disease".

**Key words:** hemorrhagic syndrome, isoimmune thrombocytopenic purpura, von Willebrand disease, laboratory diagnostics, neonate, diagnostic search

К тромбоцитопениям относят состояния, при которых количество тромбоцитов периферической крови составляет менее  $150 \times 10^9/\text{л}$ . Это довольно частый гематологический синдром в неонатальном периоде.

Причины тромбоцитопений у новорожденных весьма вариабельны:

- первичные тромбоцитопении, в основе которых лежат иммунопатологические процессы;
- вторичные (симптоматические) тромбоцитопении возникают на фоне различных состояний, среди которых чаще встречаются вирусные или бактериальные инфекции, тяжелые гипоксические проявления, иммунодефицитные состояния, синдром внутрисосудистого свертывания крови и др.

Механизмы развития тромбоцитопений в неонатальном периоде различны. Среди них выделяют следующие.

1. Повышенное разрушение тромбоцитов — в результате иммунных процессов:

а) изоиммунная (аллоиммунная) тромбоцитопеническая пурпура. Развитие данного заболевания схоже с гемолитической болезнью, однако иммунологический конфликт обусловлен несовместимостью плода и матери по тромбоцитарным антигенам. Аллоиммунная тромбоцитопения развивается в том случае, когда у матери нет PLA-антигена, а у плода есть. В sensibilized материнском организме появляются антитромбоцитарные антитела, которые, проникая через плаценту, вызывают разрушение тромбоцитов у плода. Изосенсибилизация может быть как при повторной, так и при первой беременности. Встречается с частотой 1 случай на 1000 новорожденных;

б) трансиммунная тромбоцитопеническая пурпура развивается у детей, родившихся от матерей, страдающих аутоиммунной тромбоцитопенией. Это бывает при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре, системной красной волчанке, аутоиммунном тиреоидите, синдроме Эванса и др. Аутоантитела матери проникают через плаценту и вызывают разрушение тромбоцитов у плода. Поскольку после рождения ребенка проникновение антител от матери к ребенку прекращается, то данная форма заболевания имеет благоприятный прогноз.

2. Повышенное потребление тромбоцитов бывает при синдроме внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром). Механическое разрушение тромбоцитов в результате повышенного их потребления в кавернозных сосудистых образованиях встречается при синдроме Казабаха—Мерритта.

3. Недостаточная продукция тромбоцитов — гипопластические тромбоцитопенические пурпурсы встречаются очень редко, обусловлены изолированной гипоплазией мегакариоцитарного ростка костного мозга (ТАR-синдром) либо всех ростков гемопоэза (апластическая анемия, врожденный лейкоз).

Механизм развития тромбоцитопений при внутриутробных инфекциях довольно сложен и связан с недостаточной продукцией тромбоцитов костным мозгом, угнетением мегакариоцитарного ростка токсинами возбудителя, гиперспленизмом, ДВС-синдромом.

Развитию тромбоцитопении новорожденных способствует и ряд токсических и лекарственных форм, употребляемых беременными женщинами. В их числе — алкоголь, тиазидные препараты, гидралазин, сульфаниламиды, фуразолидон, эстрогены, гепаринотерапия и др.

Кроме этого, тромбоцитопении встречаются при некоторых коагулопатиях. Например, при болезни Виллебранда ПВ типа. Механизм развития тромбоцитопении при этом заболевании связан с тем, что аномальный WF связывается с GPIb тромбоцитов спонтанно, что вызывает их активацию и агрегацию, что клинически проявляется тромбоцитопенией. Следует отметить, что при диагностике болезни Виллебранда подтипа ПВ могут возникать затруднения, так как он сходен с тромбоцитопениями и псевдоблезнью Виллебранда.

Также тромбоцитопенией сопровождаются иммунодефицитные состояния, например синдром Вискотта—Олдрича.

Алгоритм дифференциальной диагностики в случае выявления тромбоцитопении у новорожденного предусматривает:

1) сбор анамнестических данных:

- у матери — наличие аутоиммунных заболеваний (идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, системная красная волчанка, аутоиммунный тиреоидит, синдром Эванса и др.); аномалий плаценты (хориоангиоматоз, отслойка, тромбоз); сведений о применении лекарственных препаратов;

- у новорожденного — преморбидный фон (гипоксические состояния, недоношенность, задержка внутриутробного развития, наличие основного заболевания (внутриутробная инфекция, иммунодефицитные состояния, гигантская гемангиома и т. д.);

2) определение характера тромбоцитопении — первичная или вторичная;

3) изучение клинических данных: геморрагический синдром в первые дни жизни ребенка в виде кожных проявлений (петехии, экхимозы), кровотечений из микроциркуляторного русла (носовые, десневые и проч.), кровотечения из пуповинного остатка, мелена. Для геморрагического синдрома при тромбоцитопениях характерны спонтанность, несимметричность, полиморфность и полихромность. При трансиммунной форме проявления геморрагического синдрома постепенно исчезают, поскольку поступление антитромбоцитарных антител к ребенку от матери прекращается, и разрушения тромбоцитов не происходит. В случае

вторичных тромбоцитопений геморрагии развиваются на фоне основного заболевания. Выраженность геморрагического синдрома у новорожденных при TORCH-инфекциях зависит не только от возбудителя, но и от гестационного возраста, в котором плод подвергся действию инфекционного агента;

4) оценку лабораторных показателей. О наличии тромбоцитопении свидетельствуют:

- число тромбоцитов в периферической крови менее  $150 \times 10^9/\text{л}$  на фоне нормальных других ее показателей;
- увеличение продолжительности кровотечения по Дукке более 4 мин;
- снижение ретракции кровяного сгустка менее 60 %;
- гиперплазия мегакариоцитарного ростка (более 54–114 в 1 мкл) в миелограмме;
- отсутствие отклонений в лабораторных тестах, характеризующих коагуляционное звено гемостаза.

Обнаружение антитромбоцитарных антител подтверждает иммунный характер заболевания. Выявление диагностически значимого повышения титра антител к какому-либо возбудителю (цитомегаловирусу (ЦМВ), вирусу Эпштейна–Барр (ЭБВ), вирусу краснухи, простого герпеса и др.). Удлинение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) может свидетельствовать о коагулопатиях.

Привожу клинический случай, связанный со сложностью дифференциальной диагностики тромбоцитопении у ребенка первого года жизни.

**Ребенок Ш., 2014 г.р., поступил в отделение онкогематологии ГУ «РДБ» без жалоб.**

**Анамнез жизни.** Ребенок от 7-й по счету беременности (I беременность 1994 г., ребенок здоров; II и III беременности — маточные/аборты; IV беременность 2006 г., ребенок здоров; V беременность 2008 г. — внематочная; VI беременность — маточная/аборт), протекавшей на фоне железодефицитной анемии средней степени тяжести, аднексита, хронического пиелонефрита в стадии ремиссии, с 26-й недели — угроза прерывания, задержки внутриутробного развития плода.

Роды в 39–40 нед путем кесарева сечения, вес при рождении — 2360 г, рост — 46 см, по шкале Апгар — 8/8 баллов.

**Анамнез заболевания.** С 7-го дня жизни появилась мелкая папулезная сыпь на коже головы, распространившаяся на подбородочную область с появлением везикулопустулезной сыпи. В анализе крови на 7-е сутки лейкоцитоз со сдвигом влево, тромбоцитопения — 54–59 тыс.

Находился в отделении патологии новорожденных Детской городской больницы г. Воркуты с 7.04 по 11.06.2014. Уровень тромбоцитов колебался в пределах 46–60 тыс., лечения не получал.

Далее ребенок переведен в отделение патологии новорожденных ГУ «РДБ».

**Обследование при поступлении:**

- общий анализ крови: гемоглобин — 111 г/л; эритроциты — 4,02; цветовой показатель — 0,85; тромбоциты — 28 тыс.; лейкоциты — 8,0; сегментоядерные — 48; лимфоциты — 39; скорость оседания эритроцитов — 8;
- простая проба Кумбса — отрицательная;
- адгезия тромбоцитов — 67 %;
- миелограмма: бласты — 2,2 %; миелокариоциты —  $50,7 \times 10^9$ ; мегакариоциты —  $59,37 \times 10^9$ . Клеточность костного мозга в норме, представлены все ростки кроветворения. Мегакариоциты в пределах нормы;
- IgM — 0,6 мг/л (норма — 0,6–2,4 мг/л); IgG — 1,0 г/л (норма — 7–16 г/л); IgA — 0,18 мг/л (норма — 0,7–4,0 мг/л);
- анализ крови на IgM к вирусу герпеса 1-го и 2-го типа, ЭБВ, ЦМВ — отрицательно; на IgG к вирусу герпеса 1-го и 2-го типа, ЭБВ, ЦМВ — положительно;
- анализ крови на IgM и G к токсоплазме — отрицательно;
- анализ крови на поверхностный антиген гепатита В, антитела к вирусу гепатита С — отрицательно;
- анализ крови на вирус иммунодефицита человека — отрицательно;
- реакция Вассермана — отрицательно;
- коагулограмма от 15.06.2014: протромбиновый индекс (ПТИ) — 94 %, АЧТВ — 49 с, тромбиновое время — 15 с, фибриноген — 2,43 г/л;
- коагулограмма от 05.08.2014: ПТИ — 34 %, АЧТВ — не сворачивается, тромбиновое время — не сворачивается, фибриноген — 2,36 г/л.

На всем протяжении госпитализации у ребенка отмечались повторные инфекционные эпизоды в виде клиники обструктивного бронхита, энтерита.

С учетом снижения уровня IgG, наличия дерматита в анамнезе, тромбоцитопении, удлинения АЧТВ и тромбинового времени ребенку проводилась дифференциальная диагностика между болезнью Виллебранда и синдромом Вискотта–Олдрича.

Проведено дополнительное обследование в ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. При анализе (1÷12) экзонов гена WASP и прилегающих к ним участков интронов мутаций, приводящих к изменению аминокислотной последовательности, не выявлено.

Кроме этого, в лаборатории НИИ гематологии и переливания крови г. Кирова проведено обследование уровня факторов свертывания крови: выявлено снижение уровня фактора VIII — 2,5 %, фактора IX — 35 %, снижение активности фактора Виллебранда — 37 %. У ребенка заподозрена коагулопатия.

В виду невозможности дообследования в условиях ГУ «РДБ» ребенок был направлен в ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, где при обследовании выявлены:

- снижение активности фактора Виллебранда;
- отсутствие агрегации с низкой концентрацией ристоцетина;

- анализ мультимерного состава фактора Виллебранда: выявлено снижение уровня содержания высокомолекулярных изоформ фактора Виллебранда;

- выявлены мутации в 28-м экзоне гена VWF.

Таким образом, на основании дообследования ребенку был установлен диагноз «болезнь Виллебранда, ПВ тип».

В настоящее время ребенок получает заместительную терапию препаратом Гемате, геморрагический синдром отсутствует.

## Выводы

Данный клинический пример демонстрирует сложность интерпретации клинико-лабораторных показателей у детей периода новорожденности. Лабораторная диагностика тромбоцитопений сложна и только четкий алгоритм диагностического поиска позволит врачу достаточно быстро оценить все многообразие причин, приводящих к развитию тромбоцитопении, и правильно назначить адекватную терапию.

## СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Масчан А.А., Румянцев А.Г. Иммуноопосредованные тромбоцитопении новорожденных: дифференциальный диагноз и принципы терапии (обзор литературы). Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2010;9(3):13–8. [Maschan A.A., Rumyantsev A.G. Immunity-mediated thrombocytopenia of the neonates: differential diagnosis and management (Review of literature). Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2010;9(3):13–8. (In Russ.)].
2. Пшеничная К.И. Врожденные тромбоцитопатии у детей: особенности диагностики, симптоматики и лечения. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2002. 28 с. [Pshenichnaya K.I. Congenital thrombocytopenia in children: diagnosis, symptoms and treatment. Dissert. D. Sci. Saint-Petersburg, 2002. 28 p. (In Russ.)].
3. Шабалов Н.П. Неонатология. Учебное пособие. Т. 2. М.: МЕДпресс-информ, 2004. 640 с. [Shabalov N.P. Neonatology. Manual for physicians. Vol. 2. M.: MEDpress-inform, 2004. 640 p. (In Russ.)].
4. Durand-Zaleski I., Schlegel N., Blum-Boisgard C. et al. Screening primiparous women and newborns for fetal/neonatal alloimmune thrombocytopenia: a prospective comparison of effectiveness and costs. Immune Thrombocytopenia Working Group. Am J Perinatol 1996;13(7):423–31.
5. Головки О.К., Линчевский Г.Л., Воробьева О.В. Клинические аспекты иммунных тромбоцитопений в неонатологии. Здоровье ребенка 2006;2(2):115–22. [Golovko O.K., Linchevskiy G.L., Vorobieva O.V. Clinical aspects of immune thrombocytopenia in neonatology. Zdorovie rebenka = Child Health 2006;2(2):115–22. (In Russ.)].
6. Алексеев Н.А. Гематология и иммунология детского возраста. СПб.: Гиппократ, 2009. 1044 с. [Alekseev N.A. Hematology and immunology childhood. Saint-Petersburg: Hippocrates, 2009. 1044 p. (In Russ.)].
7. Гематология/онкология детского возраста. Под ред. А.Г. Румянцева и Е.В. Самочатовой. М.: Медпрактика-М, 2004. [Pediatric hematology/oncology. Ed.: Rumyantsev A.G., Samochatova E.V. M.: Medpraktika-M, 2004. (In Russ.)].