

КЛИНИЧЕСКАЯ МАНИФЕСТАЦИЯ ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ У ДЕТЕЙ

¹УО «Гомельский государственный медицинский университет», г.Гомель, Беларусь;

²ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека», г.Гомель, Беларусь.

В статье излагаются результаты проведенного многофакторного анализа инициальных клинических проявлений иммунной тромбоцитопении (ИТП) у детей. Всего обследовано 109 детей в возрасте от 0 до 15 лет. Средний возраст составил $4,3 \pm 1,4$ года. Чаще заболевание диагностировалось в возрастной группе от 0 до 4 лет независимо от пола. Медиана до диагностического периода составила $11,2 \pm 1,8$ дней. Предшествующие этиологические факторы были выявлены у 54,1% детей. Лидировали среди них острые вирусные инфекции (50,4%). Больше чем у половины детей ИТП манифестировала геморрагическим синдромом 2-й степени тяжести по шкале ВОЗ. Достоверной положительной корреляционной зависимости между степенью тяжести геморрагического синдрома и уровнем тромбоцитов в периферической крови не выявлено. Инициальные клинические характеристики и анамнестические данные во многом определяют персонализированный подход к стартовой терапии ИТП у детей.

Ключевые слова: иммунная тромбоцитопения, дети, геморрагический синдром, тромбоцитопения

Введение

Иммунная тромбоцитопения (ИТП) – аутоиммунное заболевание, характеризующееся изолированной тромбоцитопенией при нормальном или повышенном содержании мегакариоцитов в костном мозге. ИТП наиболее часто является причиной кровоточивости в педиатрической практике и регистрируется с частотой от 1,6 до 5,3 на 100 000 детей в возрасте до 15 лет [1]. Термин иммунной тромбоцитопении введен в 2009 году международной группой признанных экспертов в ходе нескольких согласительных конференций, взамен ранее используемого термина «идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура». Пороговым значением числа тромбоцитов для диагноза ИТП признано считать их уровень менее $100 \times 10^9/\text{л}$. Это связано с тем, что только у 6-7% пациентов, у которых число тромбоцитов колеблется в интервале $100-150 \times 10^9/\text{л}$, в дальнейшем тромбоциты снижаются до уровня $<100 \times 10^9/\text{л}$ [2, 3].

Патогенез ИТП обусловлен несколькими механизмами: иммунная дисрегуляция; синтез антител, направленных к гликопротеинам мембраны тромбоцитов; дефекты клеточного иммунитета и изменение продукции тромбоцитов мегакариоцитами костного мозга [4]. Клинические проявления ИТП характеризуются синдромом повышенной кровоточивости по микроциркуляторному типу. Выраженность геморрагического синдрома разнообразна, но чаще всего без тяжелых осложнений [5]. Уровень тромбоцитов, требующий незамедлительного начала терапии, вопрос дискуссионный в каждом конкретном случае. Принятие решения о назначении специфической терапии ИТП у детей должно быть взвешенным и персонализированным с учетом возраста пациента, предшествующего этиологического фактора, сопутствующей патологии и выраженности геморрагического синдрома. В клинической практике у детей с ИТП наблюдается тяжелый геморрагический синдром на фоне умеренной

тромбоцитопении, что может объясняться иммунной тромбоцитопатией, обусловленной блокадой рецепторов тромбоцитов аутоантителами [6,7]. Учитывая выше сказанное, оценка инициальных клинических проявлений ИТП у детей важна для обоснованности терапии в целом.

Цель работы: оценить клинические проявления иммунной тромбоцитопении у детей при ее инициальной диагностике.

Материал и методы исследования

Проведено клиничко-лабораторное обследование 109 детей с впервые выявленной ИТП (54 мальчика и 55 девочек) в возрасте от 0 до 15 лет. Диагноз ИТП основывался на данных анамнеза, характерной клинической картине и показателях периферической крови и костного мозга. Для верификации диагноза использовали также гемостазиограмму, пробу Кумбса, тромбоцитометрию, биохимические показатели крови, иммунограмму, анализ крови на LE – клетки, антинуклеарный фактор и антицитрулированный протеин. Тщательный анализ данных клиничко-гематологических исследований позволил полностью исключить симптоматическую (вторичную) ИТП. Проведена многофакторная оценка инициальных клинических проявлений ИТП с учетом возраста, пола, додиагностического периода, наличия этиологических факторов и сопутствующей патологии. Методами исследования проявлений геморрагического синдрома явились оценка гемостазиологического анамнеза ребенка и клиническая оценка объективных данных. Клиническая оценка геморрагического синдрома осуществлялась путем объективного осмотра пациентов, производимого в момент постановки диагноза. Для определения степени тяжести геморрагического синдрома использована соответствующая шкала ВОЗ: 1-я степень – петехии и экхимозы (единичные); 2-я степень – незначительная потеря крови; 3-я степень – выраженная потеря крови [2]. С целью проведения анализа совокупности полученных клинических данных, результатов клиничко-лабораторных

методов исследования были разработаны анкеты с включением сведений характеристики анамнеза жизни и болезни, индивидуального гемостазиологического анамнеза, а также результатов проведенных клиничко-лабораторных исследований.

Математическая обработка полученных данных проводилась методом вариационной статистики с вычислением среднеарифметической величины, среднеквадратичного отклонения, ошибки средней величины. Для оценки статистических связей использовали метод непараметрической статистики и корреляционного анализа.

Результаты исследования

Средний возраст обследованных детей с впервые выявленной ИТП составил $4,3 \pm 1,4$ года. Для выяснения возрастного периода как этиологического момента, проведено распределение детей на три возрастные группы. Выбор возрастных групп был обусловлен несколькими причинами. Во-первых, различием в состоянии иммунной системы и гормонального статуса ребенка. Во-вторых, присутствием имеющих факторов этиологии заболевания (наличие вакцинации в возрасте 0-4 года, пре- и пубертатный период в возрастной группе 10-14 лет). В таблице 1 представлено распределение детей в различных возрастных группах в зависимости от пола.

Как видно из представленных данных, чаще болели дети в возрасте до 4-х лет (49,5%), мальчики и девочки с одинаковой частотой. Обращает на себя внимание, что в возрастной группе 5-9 лет преобладали мальчики, а в возрастной группе 10-14 лет – девочки. У 75% детей от момента по-

Таблица 1 – Распределение обследованных детей в зависимости от возрастной группы и пола (Абс. (%))

Пол	Возрастные группы (лет)			Всего
	0-4	5-9	10-14	
М.	26 (23,8)	19 (19,3)	9 (7,3)	54 (49,5)
Ж.	28 (24,8)	13 (11,9)	14 (12,9)	55 (50,5)
Всего	54 (49,5)	32 (29,4)	23 (21,1)	109 (100)

явления первичных клинических признаков до постановки диагноза прошло не более двух недель. Однако у 2% детей додиагностический период был более трех месяцев, а у 12% и 11% – от 2-х недель до одного месяца и от 1 до 3-х месяцев соответственно. Медиана додиагностического периода составила $11,2 \pm 1,8$ дней.

Для прогнозирования рецидивов ИТП и планирования противорецидивной терапии важным является выявление сезонности заболеваемости детей данной патологией. Согласно полученным нами данным, чаще всего (32,1%) заболевание было диагностировано в летний период. Предшествующие этиологические факторы были выявлены у 54,1% детей. Наибольший удельный вес среди возможных этиологических факторов пришелся на острые вирусные инфекции (50,4%): ОРВИ (грипп, аденовирусная инфекция) (39%); ветряная оспа (6,8%); герпетическая инфекция (3,4%); инфекционный мононуклеоз (1,2%). Вторым по частоте этиологическим фактором были острые бактериальные инфекции (20,6%), в структуре которых следует отметить острый бронхит (15,3%). Развитию ИТП у 16,9% детей предшествовала вакцинация. При этом 80% детей, имеющих в анамнезе вакцинацию как предполагаемый триггерный фактор, были в возрасте до 2 лет (таблица 2). Промежуток между экспозицией предполагаемого фактора и дебютом клинических проявлений ИТП составил в среднем 12 дней. Предполагаемую причину ИТП у 45,9% случаев установить не представилось возможным.

Сопутствующие заболевания были выявлены у 54,2% детей из группы наблюдения. В их структуре лидировали острые инфекции (52,6%), среди которых ОРВИ в 20,3% случаев, что вызвало некоторые затруднения в оценке этиологического фактора. Следует отметить также острый бронхит (10,2%) и инфекцию мочевыводящих путей (ИМП) (10,2%), которые сопутствовали течению ИТП, требовали проведения антибактериальной терапии, усугубляли тромбоцитопению, а также удлиняли время наступления ремиссии (таблица 3).

Таблица 2 – Предполагаемые этиологические факторы и их частота (абс. ч. (%)) у детей с ИТП

Тип этиологического фактора		Частота	Всего
Вирусные инфекции	ОРВИ	23 (39)	30 (50,4)
	Ветряная оспа	4 (6,8)	
	Герпетическая инфекция	2 (3,4)	
	Инфекционный мононуклеоз	1 (1,2)	
Бактериальные инфекции	Ангина	4 (6,8)	16 (26,7)
	Острый бронхит	9 (15,3)	
	Острый гнойный гайморит	2 (3,4)	
	Дизентерия	1 (1,2)	
Прием лекарственных препаратов		3 (5,1)	3 (5)
Вакцинация		10 (16,9)	10 (16,9)
Всего		59 (54,1)	59 (100)

Патология желудочно-кишечного тракта и гепато-билиарной системы имела место у 45,9% детей с сопутствующими заболеваниями. Особое внимание следует обратить на наличие у 15,3% детей кишечного дисбиоза. Чаще данная проблема наблюдалась у детей в возрасте до 3-х лет. В этой ситуации основным направлением в лечении было назначение специфических бактериофагов [8, 9].

Очаги хронической инфекции были выявлены у 24,7% детей и расценены как предрасполагающие факторы. По частоте ведущее место среди них занимали заболевания ротоносоглотки: хронический компенсированный тонзиллит (37,0%), хронический декомпенсированный тонзиллит, аденоиды II-III степени (25,9%), множественный кариес зубов (29,6%), хронический гайморит (7,5%).

Учитывая значительную роль аллергической настроенности организма, как предрасполагающего фактора к развитию ИТП, на наш взгляд, важным являлся тщательно собранный аллергоанамнез, позволяющий выявить имеющийся или бывший ранее аллергический синдром, нуждающийся в лечении. Углубленное изучение истории заболевания позволило установить, что у 27,5% детей в анамнезе име-

Таблица 3 – Частота (абс. (%)) и структура сопутствующих заболеваний у детей с ИТП

Сопутствующие заболевания		Частота	Всего, %
Вирусные инфекции	ОРВИ	12 (20,3)	23,7
	Ветряная оспа	1 (1,7)	
	Герпетическая инфекция	1 (1,7)	
Бактериальные инфекции	Острый бронхит	6 (10,2)	28,9
	Острый гнойный отит	2 (3,4)	
	Острый гнойный гайморит	2 (3,4)	
	Острый пиелонефрит	1 (1,7)	
	ИМП	6 (10,2)	
Патология ЖКТ	Дискинезия желчевыводящих путей	5 (8,5)	45,9
	Хронический гастродуоденит	6 (10,2)	
	Дисбактериоз кишечника	9 (15,3)	
	Гепатит	7 (11,9)	
Аллергические заболевания	Атопический дерматит	7 (11,9)	20,4
	Поллиноз	5 (8,5)	
Прочие	Вегетососудистая дистония	4 (6,8)	11,9
	Детский церебральный паралич	2 (3,4)	
	Контагиозный моллюск	1 (1,7)	

лись различные аллергические заболевания. В структуре сопутствующей патологии на аллергические заболевания (поллиноз, атопический дерматит) в момент постановки диагноза пришлось 20,4%. Наличие в анамнезе пищевой аллергии отмечено у 14,7% детей. У 8,3% детей имелась наследственная отягощенность по аллергии.

Анализ клинических проявлений ИТП у детей показал, что в 100% случаев заболевание дебютировало геморрагическим синдромом по микроциркуляторному типу. Самыми частыми симптомами были кожные геморрагии (у 100% детей), носовые крово-

Таблица 4 – Геморрагические проявления у детей с ИТП

Геморрагические проявления	Частота	
	Абс.ч.	%
Кожная пурпура	109	100
Слизистая пурпура (энантемы)	29	26,6
Носовые кровотечения	32	29,4
ЖКТ кровотечения	1	0,9
Гематурия	4	3,7
Ювенильные маточные кровотечения (у девочек пубертатного возраста)	2	14,3
Кровоизлияния в склеру	5	2,6
Параренальная гематома	1	0,9

Таблица 5 – Распределение детей с ИТП в зависимости от степени тяжести геморрагического синдрома

Степень выраженности геморрагического синдрома	Абс.ч.	%
3-я степень (тяжелая)	19	17,4%
2-я степень (средняя)	58	53,2%
1-я степень (легкая)	32	29,4%

течения (29,4%) и энантемы (26,6%). Другие проявления геморрагического синдрома встречались значительно реже (таблица 4).

Степень выраженности геморрагического синдрома была вариабельной: от единичных экхимозов, мелкоочечной геморрагической сыпи на коже нижних конечностей и редких эпизодов носовых кровотечений до распространенной сыпи на коже, слизистых полости рта, склере и упорных тяжелых почечных, маточных кровотечений. Было проведено распределение обследованных детей с учетом степени тяжести геморрагического синдрома по шкале ВОЗ (таблица 5).

Больше чем у половины детей наблюдался геморрагический синдром 2-й степени тяжести, проявившийся умеренно выраженными кожными геморрагиями, эпизодами носовых кровотечений и энантемами. У 29,4% детей ИТП дебютировала с минимальных геморрагических проявлений в виде единичных экхимозов и петехий на коже туловища и конечностей. Геморрагический синдром 3-й степени отме-

чен у 17,4% детей, характеризовался упорными носовыми кровотечениями, тяжелыми почечными кровотечениями, ЖКТ кровотечениями и обильными маточными кровотечениями у девочек.

У всех обследованных детей ($n=109$) в гемограмме наблюдалась тромбоцитопения различной степени тяжести. Средний уровень тромбоцитов составил $19,8 \pm 3,2 \times 10^9/\text{л}$ (от 0 до $92 \times 10^9/\text{л}$). У большинства пациентов (74,3%) содержание тромбоцитов в периферической крови не превышало $20 \times 10^9/\text{л}$. При этом у 51,4% детей уровень тромбоцитов инициально был менее $10 \times 10^9/\text{л}$, у 7,3 % – $20-30 \times 10^9/\text{л}$ и у 18,4% – более $30 \times 10^9/\text{л}$. Полученные результаты свидетельствуют, что у большинства пациентов наблюдалась тромбоцитопения тяжелой степени. Однако проведенный индивидуальный и корреляционный анализ между степенью тяжести геморрагического синдрома и количеством тромбоцитов в периферической крови не выявил положительной достоверной корреляционной зависимости между этими показателями.

Кроме геморрагического синдрома как основного проявления заболевания, у 47,4% детей в момент постановки диагноза ИТП была выявлена реактивная микролимфаденопатия и умеренная спленомегалия (26,7%). По нашему мнению, присутствие этих симптомов можно объяснить с одной стороны участием лимфоидной системы в патогенезе ИТП, с другой – предшествующей инфекцией.

Выводы

В 50,4% случаев развитию ИТП у детей предшествовала вирусная инфекция. У детей до двух лет возможными этиологическими факторами явились иммунизация и кишечный дисбиоз. ИТП у детей манифестировала с геморрагического синдрома по микроциркуляторному типу различной степени выраженности, преобладала 2-я степень тяжести по шкале ВОЗ. Степень выраженности геморрагического синдрома не зависела от степени тяжести тромбоцитопе-

нии. Инициальные клинические характеристики и анамнестические данные во многом определяют персонализированный подход к стартовой терапии ИТП у детей.

Библиографический указатель.

1. Ходулева, С.А. Распространенность и структура заболеваемости идиопатической тромбоцитопенической пурпуры у детей Гомельской области Республики Беларусь / С.А. Ходулева, Т.И. Козарезова // Гематология и трансфузиология. – 2005. – Т. 50, № 2. – С. 25-28.

2. Rodeghiero, F. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group / F. Rodeghiero, R. Stasi, T. Gernsheimer // Blood. – 2009. – Vol.113, №4. – P. 2386-2393.

3. Provan, D. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia / D. Provan, R. Stasi, A.C. Newland // Blood. – 2010. – Vol.115, №2. – P.168-186.

4. Масчан, А.А. Современные методы диагностики и лечения первичной иммунной тромбоцитопении (по итогам совещания совета экспертов) / А.А. Масчан, Л.Г. Ковалева, А.Г. Румянцев // Вопросы гематологии и иммунологии в педиатрии. – 2010. – Т. 9, № 4. – С. 5-14.

5. Bădulescu, O. Immune thrombocytopenic purpura: Correlations between thrombocytopenia severity and its clinical symptoms / O. Bădulescu, M. Bădescu, M. Ciocoiu // Archives of the Balkan Medical Union. – 2017. – Vol.52, №1. – P. 9-14.

6. Bladel, E. Functional platelet defects in children with severe chronic ITP as tested with 2 novel assays applicable for low platelet counts / E. Bladel, A. Laarhoven, L. Heijden // Blood. – 2014. – Vol.123, №4. – P. 1556-1563.

7. Frelinger, A. Platelet function tests, independent of platelet count, are associated with bleeding severity in ITP/ A. Frelinger, R. Grace, A. Gerrits // Blood. – 2015. – Vol. 126, №6. – P.873-879.

8. Ходулева, С.А. Лечение иммунной тромбоцитопенической пурпуры у детей в возрасте до трех лет / С.А. Ходулева, И.П. Ромашевская // Современные проблемы радиационной медицины: от науки к практике: материалы междунар. науч.-практ. конф., Гомель, 20-21 апреля 2017 г. / Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека; под общей ред.: А.В.Рожко. – С. 189.

9. Ходулева, С.А. Роль инфекционного агента в развитии иммунной тромбоцитопенической пурпуры у детей / С.А. Ходулева, И.П. Ромашевская // Современные проблемы радиационной медицины: от науки к практике: материалы междунар. науч.-практ. конф., Гомель, 24 апреля 2015 г. / Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека; под общей ред.: А.В.Рожко. – С. 165-167.

S.A. Khoduleva, I.P. Romashevskaya, A.N. Demidenko, E.F. Mitsura

CLINICAL MANIFESTATION OF IMMUNE THROMBOCYTOPENIA IN CHILDREN

The article presents the results of a multivariate analysis of the initial clinical manifestations of immune thrombocytopenia (ITP) in children. The total number of examined children from 0 to 15 years old is 109. The average age was $4,3 \pm 1,4$ years old. More often the disease was diagnosed in the age group from 0 to 4 years old regardless of gender. The median before diagnostic period was $11,2 \pm 1,8$ days. Previous etiological factors were detected in 54,1% of children. Acute viral infections (50,4%) prevailed within them. In more than half of the children, ITP manifested in the form of hemorrhagic syndrome of the 2nd degree according to the WHO scale. No significant positive correlation was found between the severity of the hemorrhagic syndrome and the level of platelets in the peripheral blood. The initial clinical characteristics and anamnestic data largely determine the personalized approach to starting ITP therapy in children.

Key words: *immune thrombocytopenia, hemorrhagic syndrome, thrombocytopenia, children*

Поступила 18.03.2019