

группе лиц с низким риском синдрома наряду с удлинением QTc на ЭКГ зарегистрирована брадикардия.

У детей неврологического профиля высокая вероятность синдрома удлиненного интервала QTc обнаружена у 2 (14,3 %) пациентов, умеренная — у 5 (35,7 %) детей, низкая — у 7 (50%) детей. Среди клинико-диагностических критериев у пациентов высокого риска преобладали удлинение QTc  $\geq 460$ –470 мс, нарушение процессов реполяризации в виде «засубрины» на зубце T по данным ЭКГ, а также синкопе, не связанное со стрессом, у пациентов с умеренным и низким риском синдрома выявлялось удлинение QTc  $\geq 460$ –470 мс и синкопальные состояния, не связанные со стрессом.

### **Выводы**

Среди детей с кардиологической и неврологической патологией одинаково часто выявлялись пациенты с ФУИQT. При этом удлинение интервала QTc чаще встречалось у лиц среднего школьного возраста с сердечно-сосудистыми заболеваниями у большинства пациентов старшего школьного возраста неврологического профиля.

По данным шкалы Шварца у большинства детей с кардиологической патологией выявлен умеренный риск СУИQT, у преобладающего большинства детей с неврологической патологией — низкий.

Шкалу Шварца рекомендовано применять в комплексном обследовании детей с выявленным ФУИQT с целью оценки риска развития потенциально опасного синдрома, связанного с развитием аритмий.

### **СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Бокерия, Л. А. Внезапная сердечная смерть у спортсменов / Л. А. Бокерия, О. Л. Бокерия // *Анналы аритмологии*. – 2009. – № 2. – С. 24.
2. Макаров, Л. М. Холтеровское мониторирование / Л. М. Макаров. – 3-е изд. – М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2011. – 456 с.
3. Диагностика врожденного синдрома удлиненного интервала QT у 16-летней девочки / Н. А. Скуратова [и др.] // *Проблемы здоровья и экологии*. – 2021. – Т. 18, № 2. – С. 126–130.

УДК 616.155.294-053.2-071

*С. А. Ходулева<sup>1</sup>, И. П. Ромашевская<sup>2</sup>, А. Н. Демиденко<sup>2</sup>,  
Е. Ф. Мицура<sup>2</sup>, И. А. Малишевская<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»,

<sup>2</sup>Государственное учреждение

«Республиканский научно-практический центр  
радиационной медицины и экологии человека»

г. Гомель, Республика Беларусь

### **ПЕРВИЧНАЯ ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ У ДЕТЕЙ**

### **Введение**

Иммунная тромбоцитопения (ИТП) — аутоиммунное заболевание, характеризующееся изолированной тромбоцитопенией при нормальном или повышенном со-

держании 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. Пороговым значением числа тромбоцитов для диагноза ИТП признано считать их уровень менее  $100 \times 10^9/\text{л}$  [1, 2, 3].

В качестве основного патофизиологического механизма ИТП рассматривается срыв периферической иммунологической толерантности с последующей активацией продукции В-лимфоцитами и плазматическими клетками антитромбоцитарных антител (АТ), основной мишенью которых являются гликопротеины мембраны тромбоцитов, прежде всего, гликопротеин Пб/Ша [4]. «Сенсибилизированные» АТ тромбоциты взаимодействуют с низкоаффинными Fc $\gamma$ RIIA- и Fc $\gamma$ RIIA-рецепторами и поглощаются макрофагами селезенки и, гораздо реже, печени или лимфоузлов, и подвергаются деструкции. Возможным механизмом деструкции тромбоцитов является комплементзависимый лизис. Лабораторные данные свидетельствуют также о воздействии АТ на мегакариоциты, что приводит к угнетению их тромбоцит-продуцирующей функции. Помимо иммунных механизмов существенную роль в патогенезе ИТП играет нарушение регуляции мегакариоцитопоэза эндогенным тромбопоэтином [3]. Единственным клиническим проявлением ИТП является синдром повышенной кровоточивости по микроциркуляторному типу. Между тяжестью тромбоцитопении и выраженностью геморрагического синдрома часто имеется корреляция, так спонтанная кровоточивость редко возникает при количестве тромбоцитов более  $50 \times 10^9/\text{л}$ , а при количестве тромбоцитов  $10\text{--}20 \times 10^9/\text{л}$  риск развития тяжелой кровоточивости максимален. Однако, у некоторых детей с низким количеством тромбоцитов кровотечения могут быть лишь незначительные и, напротив, значимые кровотечения могут возникать при отсутствии экстремально низких значений количества тромбоцитов. Другие индивидуальные факторы также могут предрасполагать к клинически выраженной кровоточивости. Летальность при ИТП составляет не более 1 %. Основной причиной неблагоприятного исхода является кровоизлияние в головной мозг [4]. Уровень тромбоцитов, требующий незамедлительного начала терапии вопрос дискуссионный в каждом конкретном случае. Актуальной проблемой остается выбор оптимального режима как первой, так и второй линий терапии ИТП. Особую сложность представляет лечение хронических непрерывно-рецидивирующих форм заболевания.

### ***Цель***

Оценка выраженности первичных клинических проявлений и эффективности стартовой терапии иммунной тромбоцитопении у детей.

### ***Материалы и методы исследования***

В анализ включены данные 262 пациентов с первичной ИТП в возрасте от 2-х месяцев до 18 лет. Средний возраст пациентов — 4,8 лет; 50,5 % в общей когорте составили мальчики. Диагноз ИТП основывался на: данных анамнеза, характерной клинической картине, показателях периферической крови и костного мозга. Для исключения вторичной ИТП использовали также гемостазиограмму, пробу Кумбса, тромбоцитометрию, биохимические показатели крови, иммунограмму, анализ крови на LE-клетки, антинуклеарный фактор и антицитрулированный протеин, антифосфолипидные антитела. Тщательный анализ данных клинико-гематологических исследований позволил полностью исключить симптоматическую (вторичную) ИТП. Проведена многофакторная оценка инициальных клинических проявлений ИТП с учетом возраста, пола, до диагностического периода, наличия этиологических факторов и сопутствующей патологии. Методами исследования проявлений геморрагического синдрома явились оценка гемостазиоло-

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

Оценка эффективности терапии проводилась по критериям ВОЗ (2009): полный тромбоцитарный ответ — количество тромбоцитов  $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$  при отсутствии кровоточивости; парциальный тромбоцитарный ответ — количество тромбоцитов  $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$  (или 2-кратное увеличение их базального количества) при отсутствии кровоточивости; резистентная ИТП — отсутствие ответа после одного (например, кортикостероидов) и более видов медикаментозной терапии, диктующее потребность в дополнительных или альтернативных терапевтических мероприятиях; рефрактерная ИТП — отсутствие непосредственного ответа на спленэктомия или потеря ответа после спленэктомии, сопровождающиеся тяжелой кровоточивостью и сохранением необходимости в проведении дальнейших медикаментозных видов терапии. Статистическая обработка материала проводилась с помощью программы «Statistica» 6.0.

#### ***Результаты исследования и их обсуждение***

Чаще болели дети в возрасте до 4-х лет (49,2 %), мальчики и девочки с одинаковой частотой. Обращает на себя внимание, что в возрастной группе 5–9 лет сохраняется преобладание мальчиков, а в возрастной группе 10–14 лет — девочек [2]. У 74,8 % детей от момента появления первичных клинических признаков до постановки диагноза прошло не более двух недель. Медиана до диагностического периода составила  $9,4 \pm 1,5$  дней. 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 %). 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. У двух пациентов (0,7 %) ИТП развилась на фоне противосудорожной терапии. Промежуток между экспозицией предполагаемого фактора и дебютом клинических проявлений ИТП составил в среднем 12 дней. Предполагаемую причину ИТП у 45 % случаев установить не представилось возможным.

Наиболее частыми клиническими проявлениями геморрагического синдрома при первичной диагностике были: кожные геморрагии (100 %); кровоточивость слизистых оболочек и носовые кровотечения (60,2 %); ювенильные маточные кровотечения у девочек пубертатного возраста (13,8 %). В единичных случаях наблюдения зарегистрированы другие проявления геморрагического синдрома: желудочно-кишечные, почечные кровотечения; параренальная гематома.

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

Впервые диагностированная (острая) ИТП (заболевание длительностью до 3-х месяцев от момента диагностики) наблюдалась у 39 % пациентов (n = 102); персистирующая (затяжная) ИТП (отсутствие спонтанной ремиссии или недостижение стабильного полного ответа на терапии между 3–12 месяцами от момента диагностики) — у 28,2 % (n = 74); хроническая ИТП (сохранение тромбоцитопении длительностью более 12-ти месяцев от момента диагностики) — у 32,8 % детей (n = 86). Возможные этиологические факторы выявлены у 55,4 % пациентов. Наибольший удельный вес среди них пришелся на острые вирусные инфекции (53 %).

У всех обследованных детей (n = 262) в гемограмме наблюдалась тромбоцитопения различной степени тяжести. Средний уровень тромбоцитов составил  $14,3 \pm 2,8 \times 10^9/\text{л}$  (от 0 до  $92 \times 10^9/\text{л}$ ). У большинства пациентов (74,4 %) содержание тромбоцитов в периферической крови не превышало  $20 \times 10^9/\text{л}$ . При этом, у 51,5 % детей уровень тромбоцитов инициально был менее  $10 \times 10^9/\text{л}$ , у 7,2 % —  $20\text{--}30 \times 10^9/\text{л}$  и у 18,3 % — более  $30 \times 10^9/\text{л}$ . Полученные результаты свидетельствуют, что у большинства пациентов наблюдалась тромбоцитопения тяжелой степени тяжести. Однако прямой корреляции между степенью тяжести геморрагического синдрома и количеством тромбоцитов в периферической крови не выявлено.

Выбор первичной терапии проводился с учетом критериев прогнозирования хронического течения. Данные критерии разработаны по результатам полученных нами ранее данных анализа клинико-лабораторных характеристик различных вариантов течения ИТП у детей. В качестве предикторов хронического течения рассматривались: длительность до диагностического периода более 17 дней, отсутствие возможного этиологического фактора, геморрагический синдром легкой степени тяжести, влажная форма заболевания у девочек, возраст старше 10 лет, при иммунофенотипировании - снижение цитотоксических CD8-позитивных клеток. В качестве инициальной терапии первой линии 182 пациента получали глюкокортикостероиды в стандартной дозе 1–2 мг/кг по преднизолону в течение 21 дня с последующей постепенной отменой. При отсутствии критериев прогноза хронического течения, терапией выбора у детей в возрасте до 10 лет, с впервые выявленной ИТП, индуцированной острой вирусной инфекцией явилось введение внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ) 1 г/кг однократно или ВВИГ в дозе 0,5 мг/кг однократно в сочетании с пульс-терапией солюмедролом в дозе 15–30 мг/кг в течение 3–7 дней.

Полный клинико-гематологический ответ на первую линию терапии получен у 80,4 % пациентов. Хронизация процесса в данной группе составила 15 %. Пациентам с предикторами хронического течения инициально проводилась терапия преднизолоном в стандартной дозе. Полный клинико-гематологический ответ наблюдался у 75 %, хронизация процесса отмечена в 24 %. Терапия рецидива хронической ИТП проводилась при снижении уровня тромбоцитов менее  $50 \times 10^9/\text{л}$  и наличии геморрагического синдрома. В качестве монотерапии использовались курсы ВВИГ, четырехдневные курсы дексаме-

тазона в дозе 0,5 мг/кг/сут в течение 4-х дней с интервалом 14–28 дней от 4 до 6 курсов, интерферон-альфа, пульс-терапия мелитпреднизолоном внутривенно. Ответы на терапию достигались в 84 % случаев, однако длительность достигнутой ремиссии колебалась от 2 недель до 6 месяцев. Терапия интерфероном- $\alpha$  в малых дозах (500 000 1000000 МЕ три раза в неделю проведена у 7 пациентов в качестве терапии второй линии. Полный ответ получен у 6 пациентов.

На сегодняшний день одним из перспективных методов терапии хронической ИТП является использование агонистов тромбopoэтиновых рецепторов. В нашем исследовании данная терапия проводилась двум пациентам с непрерывно-рецидивирующим хроническим течением ИТП, резистентным к терапии 1-й линии. Назначался револейд (эльтромбопаг) в суточной дозе 25–50 мг. Получен клинико-гематологический ответ. Спленэктомия в когорте наблюдения проведена у 12 пациентов (4,6 %) с хроническим непрерывно-рецидивирующим течением (14 %) и резистентных к консервативной терапии первой и второй линий. Эффективность спленэктомии составила 86 %, время наблюдения — от 3 до 15 лет. В одном случае ИТП (0,38 %) зарегистрирован неблагоприятный исход, обусловленный развитием системного аспергиллеза после спленэктомии.

### **Выводы**

Чаще ИТП развивалась в возрасте от 0 до 4-х лет. Мальчики и девочки болели с одинаковой частотой. В большинстве случаев начало заболевания носило острый характер; в среднем до диагностический период составил  $9,4 \pm 1,5$  дней. В 50,4 % случаев развитию ИТП предшествовала вирусная инфекция. Клиническая манифестация заболевания характеризовалась геморрагическим синдромом по микроциркуляторному типу. Преобладала 2-я степень тяжести геморрагического синдрома по шкале ВОЗ. Хронизация патологического процесса отмечена в 32,8 % случаев. Инициальные клинические характеристики и анамнестические данные во многом определяли персонализированный подход к стартовой терапии ИТП. Оптимальным методом терапии первой линии ИТП у детей является глюкокортикостероидная терапия в стандартной дозе по преднизолону 2 мг/кг. При отсутствии у пациентов предикторов хронического течения, у детей в возрасте до 3-х лет целесообразно использование ВВИГ в качестве монотерапии или в сочетании с пульс-терапией солюмедролом, что позволяет значительно сократить пребывание пациента в стационаре, улучшить качество жизни и избежать нежелательных побочных эффектов длительной гормонотерапии. Необходимо шире использовать применение агонистов тромбopoэтиновых рецепторов, препаратов интерферона в модифицированных дозах у стероидрезистентных пациентов. Следует категорически воздерживаться от спленэктомии у детей в возрасте до 6 лет, учитывая не оправдано высокий риск инфекционных осложнений.

### **СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Provan, D. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia / D. Provan // Blood. – 2010. – Vol. 115, №2. – P. 168–186.
2. Ходулева, С. А. Клиническая манифестация иммунной тромбоцитопении у детей / С. А. Ходулева, И. П. Ромашевская // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности», научно-практический журнал. – 2019. — № 1(21). — С. 150–155.
3. Масчан, А. А. Современные методы диагностики и лечения первичной иммунной тромбоцитопении (по итогам совещания совета экспертов) / А. А. Масчан // Вопросы гематологии и иммунологии в педиатрии. – 2010. — Т. 9, № 4. — С. 5–14.
4. Bădulescu1, O. Immune thrombocytopenic purpura: Correlations between thrombocytopenia severity and its clinical symptoms / O. Bădulescu1 // Archives of the Balkan Medical Union. – 2017. – Vol. 52, № 1. – P. – 9–14.