

О.М. Волженина<sup>1</sup>, Е.К. Панченко<sup>2</sup>, О.Б. Федерякина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, Тверь, Россия

Кафедра педиатрии педиатрического факультета

<sup>2</sup>ГБУЗ «Роддом № 5», Тверь, Россия

## СЛУЧАЙ ТЯЖЕЛОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ У НОВОРОЖДЕННОГО РЕБЕНКА

**Ключевые слова:** тромбоцитопения, геморрагический синдром, новорожденный, алгоритм диагностического поиска

**Резюме.** В настоящей статье представлено клиническое наблюдение течения изолированной тромбоцитопении тяжелой степени с умеренным геморрагическим синдромом у доношенного ребенка, родившегося в родильном доме районного центра Тверской области. Показан диагностический поиск причин развившейся тромбоцитопении в позднем неонатальном периоде и эффективность использования внутривенного иммуноглобулина.

**Введение.** Тромбоцитопения объединяет различные нозологические формы и синдромы, при которых наблюдается снижение количества тромбоцитов и/или развивается геморрагический синдром. Согласно клиническим рекомендациям, тромбоцитопения у детей – это снижение уровня тромбоцитов менее  $100 \times 10^9/\text{л}$  [3], по другим источникам тромбоцитопенией у новорожденных считается снижение тромбоцитов уже менее  $150 \times 10^9/\text{л}$  [1,5]. В периоде новорожденности тромбоцитопения регистрируется у 1-5% детей, но клинически тяжелые формы со снижением количества тромбоцитов менее  $50 \times 10^9/\text{л}$  встречаются только у 0,1-0,5% детей, в половине случаев развивается геморрагический синдром [1,4,6].

У новорожденных выделяют:

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

Все причины неонатальных тромбоцитопений объединяют в несколько групп [3,4,5]:

1. Иммунопатологические аспекты. У новорожденных наблюдается три основных формы первичных тромбоцитопений: иммунная, трансиммунная и изоиммунная (аллоиммунная). При этом происходит разрушение клеток антителами, которые формируются у матери и проходят через плаценту к плоду (трансиммунный вариант), либо вырабатываются у ребенка в случае возникновения изоиммунного конфликта по тромбоцитарным антигенам.

2. К патологическому снижению тромбоцитов приводят внутриутробные инфекции TORCH-комплекса и приобретенные заболевания, вызванные бактериальными или вирусными возбудителями. В редких случаях тромбоцитопения возникает у детей с врожденной ВИЧ-инфекцией.

3. Врожденная или генетическая патология. Тромбоцитопения и сопутствующие ей геморрагии характерны для анемии Фанкони, синдромов Казабаха-Меритта, Вискотта-Олдрича, Бернара-Сулье. Изредка патология наблюдается у новорожденных с хромосомными расстройствами – синдромами Дауна, Патау, Эдвардса, Шерешевского-Тернера.

4. Перинатальные заболевания. Снижение концентрации тромбоцитов встречается у младенцев с хронической внутриутробной гипоксией, признаками маловесности к сроку родов, респираторным дистресс-синдромом, некротическим энтероколитом. Риск развития патологии резко возрастает, если у матери был тяжелый гестоз в третьем триместре беременности. В данных ситуациях геморрагический синдром обусловлен тромбоцитопенией потребления.

Выделяют легкую ( $100-150 \times 10^9/\text{л}$ ), умеренную ( $50-100 \times 10^9/\text{л}$ ) и тяжелую (менее  $50 \times 10^9/\text{л}$ ) формы тромбоцитопении [6]. Клинически значимая тромбоцитопения, при которой развитие геморрагического синдрома считается вероятным, – это снижение тромбоцитов менее  $50 \times 10^9/\text{л}$ . При количестве тромбоцитов более  $50 \times 10^9/\text{л}$  тяжелые кровотечения случаются крайне редко, при  $20-50 \times 10^9/\text{л}$  – увеличивается риск возникновения кровотечений после травм и порезов, а при уровне тромбоцитов менее  $20 \times 10^9/\text{л}$  могут возникать спонтанные кровотечения. Если тромбоциты ниже  $5 \times 10^9/\text{л}$ , вероятность спонтанных кровотечений наиболее велика. В некоторых случаях, даже при показателе тромбоцитов менее  $10 \times 10^9/\text{л}$ , геморрагический синдром у пациентов может не проявляться [3].

По времени своего возникновения тромбоцитопении делятся на ранние (до 72 ч жизни) и поздние (после 72 ч жизни). Этот фактор необходимо учитывать при проведении дифференциального диагноза [6].

Клинически часто встречается кожно-геморрагический синдром. Возможны желудочно-кишечные кровотечения, которые проявляются кровавой рвотой и меленой, а также легочные, десневые, носовые геморрагии, кровотечения из мест инъекций. Зачастую определяется гепатоспленомегалия, патологическая желтуха. Серьезную угрозу для здоровья и жизни представляют внутричерепные кровоизлияния, которые поражают разные отделы головного мозга и мозговые оболочки [3,4,6].

Алгоритм диагностического поиска в случае выявления тромбоцитопении у новорожденного предусматривает тщательный сбор анамнеза, физикальное обследование, лабораторную диагностику: клинический и биохимический анализы крови, коагулограмму, прямой антиглобулиновый тест (прямая проба Кумбса), маркеры TORCH-инфекций, а также

инструментально-диагностические исследования [1,2,3,4,5,6]. При впервые установленном диагнозе пациентам с низким количеством тромбоцитов (как правило, ниже  $20-30 \times 10^9/\text{л}$ ) проводится терапия первой линии с использованием внутривенных иммуноглобулинов (ВИИГ) [3,6].

Клинический случай. Ребенок Т. (мальчик) в возрасте 24 дней поступил в отделение патологии новорожденных ГБУЗ «ДГКБ №1» г. Твери с диагнозом тромбоцитопения. Ребенок родился от здоровых родителей. Матери 25 лет, русская, группа крови АВ(IV) Rh положительный. Вредные привычки: курит с 12 лет, в том числе на протяжении всей беременности. Брак зарегистрирован, ребенок второй по счету. Возраст отца к моменту наступления беременности 49 лет, казах. Вредные привычки: курит.

Акушерский анамнез женщины отягощен. Предыдущие беременности: в первом браке I беременность закончилась срочными родами, II беременность – срочные роды (у ребенка расщелина губы и неба, атрезия ануса), III беременность – медицинский аборт, IV беременность – срочные роды (у ребенка расщелина губы), V-VI беременности – медицинский аборт. В настоящем браке: VII беременность – выкидыш в 8 недель (на фоне перенесенной Ковид-инфекции), VIII беременность – медицинский аборт, IX – настоящая. На ранних сроках (5-6 недель) данной беременности женщина перенесла коронавирусную инфекцию (Омикрон) с лихорадкой до  $38^0$ . С 8-12 недели беременности ранний токсикоз (тошнота, рвота), с 37 недели – отеки.

Роды IV физиологические при беременности 40 недель. Масса ребенка при рождении 4232 грамма, длина тела 54 см, окружность головы 37 см, окружность груди 38 см. Оценка по шкале Апгар 9/9 баллов. К груди приложен в 1-е сутки жизни. Проведена вакцинация против гепатита В, БЦЖ-М. Желтушный синдром развился с 3-го дня жизни, фототерапия не проводилась. Пуповинный остаток отпал на 4-е сутки. Выписан из роддома на 4-й день жизни с весом 3986 граммов. С 5-го по 10-й день жизни ребенок посапывал носом, данных за ОРВИ не найдено. У матери уже в роддоме выявлена гипогалактия, и ребенок начал докармливаться адаптированной смесью. После выписки из роддома мать самостоятельно меняла смеси.

В течение последней недели перед поступлением в стационар у ребенка на коже и слизистой полости рта отмечались спонтанные кровоизлияния. При амбулаторном обследовании в клиническом анализе крови выявлена тромбоцитопения с уровнем  $46 \times 10^9/\text{л}$ . Ребенок был направлен на госпитализацию.

При поступлении состояние ребенка средней тяжести, хорошо сосет из соски. Вес 4934,0 (+700,0г). Температура  $36,8^0$ , частота сердечных сокращений 140 в минуту, частота дыхания 48 в минуту. Признаков дыхательной и сердечной недостаточности нет. Уровень бодрствования – адекватный. Крик громкий, не раздраженный. В неврологическом статусе умеренная мышечная гипотония. Рефлексы новорожденного вызываются. Кожные покровы бледно-розовые с легкой желтушностью на лице. На коже боковой поверхности живота экхимоз 0,5 см в диаметре, единичные

петехии на волосистой части головы в левой теменной области. Других признаков повышенной кровоточивости нет. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Живот мягкий, доступен пальпации, безболезненный. Печень +2,5 см ниже реберного края, селезенка не пальпируется. Пупочная ранка эпителизировалась. Стул и мочеиспускание в норме.

Результаты обследования:

– клинический анализ крови по cito!: гемоглобин 147 г/л, эритроциты  $3,98 \times 10^{12}/л$ , тромбоцитопения  $14 \times 10^9/л$  со снижением до  $11 \times 10^9/л$  через 12 часов при контрольном исследовании. Лейкоциты и лейкоцитарная формула крови в пределах возрастной нормы.

– биохимический анализ крови: общий билирубин 88 мкмоль/л с преобладанием непрямой фракции, в динамике вырос до 107 мкмоль/л; глюкоза, общий белок, креатинин, мочевины, трансаминазы, тимоловая проба, щелочная фосфатаза, холестерин, уровень лактата, электролиты в пределах нормы.

– время свертывания по Сухареву не изменено.

– коагулограмма: АЧТВ 55 сек., фибриноген 1,8 г/л, протромбиновое время 5,2 сек., МНО 1,3 сек., протромбиновый индекс 84%, тромбиновое время 12,4 сек.

– группа крови ребенка А(II) Rh положительный, фенотип системы Резус С+с+Е+е+Сw-, фактор Kell отрицательный, фактор Челлано положительный.

– прямая проба Кумбса отрицательная.

– лактатдегидрогеназа 304 Е/л (норма до 460 Е/л).

Исключено течение острого инфекционного процесса, врожденной инфекции:

– СРБ 4,0 мг/л (норма до 6 мг/л).

Проведено обследование на инфекции перинатального периода.

– анализ крови на верификацию гепатитов: антител к вирусу гепатита С не обнаружено, антигена вируса гепатита В не обнаружено.

– анализ крови на антитела к ВИЧ: не обнаружены.

– анализ крови на внутриутробные инфекции:

антитела класса IgM к цитомегаловирусу (ЦМВ) не обнаружены,

антитела класса IgG к ЦМВ обнаружены – 5,271 РЕ/мл (норма 0-24 РЕ/мл);

индекс avidности антител класса IgG к ЦМВ – 52%, высокий;

IgM к капсидному вирусу Эпштейн-Барр (VCA) 0,04 РЕ/мл, отрицательный (норма до 0,8 РУ/мл);

Ig G к капсидному вирусу Эпштейн-Барр (VCA) 14,8 РЕ/мл (норма до 0,8 РЕ/мл);

Ig G к ядерному вирусу Эпштейн-Барр (EBNA) – обнаружен;

Ig G к раннему вирусу Эпштейн-Барр (EA) не обнаружены;

антитела класса G к парвовирусу В19 – 2,69 DU, отрицательный (норма < 9 DU);

антитела класса М к парвовирусу В19 – 0,82 DU, отрицательный (норма < 9 DU).

В процессе обследования консультирован врачом–генетиком, исключена болезнь Гоше: глюкоцереброзидаза – 5,32 мкмоль/л/час (норма > 1,98 мкмоль/л/час).

Осмотр гематолога: Тромбоцитопения, тяжелая, неуточненная.

Диагноз невролога: другие нарушения мышечного тонуса новорожденных.

Нейросонография: без видимой патологии.

По данным УЗИ органов брюшной полости была выявлена гепатомегалия. Переднезадний размер печени 75 мм, паренхима однородная, контуры ровные. Через 5 дней по данным УЗИ переднезадний размер печени уменьшился до 62 мм.

ЭКГ в пределах возрастной нормы.

ДО-ЭХОКГ: органической патологии не выявлено. Систолическая функция левого желудочка нормальная.

Офтальмолог: глазное дно без патологии.

Rg-графия органов грудной клетки – без патологии.

Учитывая данные анамнеза, клиническую картину заболевания, результаты обследования, было сделано заключение, что у ребенка тяжелая изолированная тромбоцитопения с незначительным геморрагическим синдромом, вероятнее всего, носит изоиммунный характер. Анализ на определение антитромбоцитарных антител в крови матери не проводился из-за позднего постнатального возраста ребенка (25 дней). С целью коррекции уровня тромбоцитов и профилактики развития тяжелых кровотечений/кровозлияний при неизвестной длительности существования тромбоцитопении начата терапия ВВИГ в дозе 0,225 г/кг. После первого введения ВВИГ отмечался подъем тромбоцитов до  $25 \times 10^9/\text{л}$ . После трехкратного использования ВВИГ в более высокой дозировке 0,73 г/л, уровень тромбоцитов повысился вначале до  $78 \times 10^9/\text{л}$ , а далее до  $94 \times 10^9/\text{л}$ . Общий курс лечения внутривенным иммуноглобулином составил 3 дня.

Принимая во внимание положительный ответ на терапию ВВИГ, проведение пункции костного мозга сочли нецелесообразным. Ребенок провел в отделении 8 дней и в возрасте 1 месяц 2 дня был выписан домой в удовлетворительном состоянии. Клинических проявлений геморрагического синдрома не было. Уровень общего билирубина снизился до 52 мкмоль/л. По данным УЗИ признаков гепатомегалии не определялось. Вес при выписке 5296,0 (+362 г за 8 дней пребывания в стационаре). Через день после выписки из отделения при амбулаторном обследовании уровень тромбоцитов составил  $115 \times 10^9/\text{л}$ .

Заключение. У ребенка в позднем неонатальном периоде имела место изолированная тяжелая тромбоцитопения с умеренным геморрагическим синдромом. Подъем тромбоцитов до  $94 \times 10^9/\text{л}$  после трех трансфузий ВВИГ подтверждал иммунный характер заболевания. Мы не исключаем того, что в данной ситуации нам встретилась неонатальная изоиммунная тромбоцитопения, возможно,

связанная с наличием РІА 1 и 2 антител. Клинические и лабораторные проявления данной тромбоцитопении обычно купируются в неонатальном периоде и не рецидивируют. Иммунологическое обследование матери не проводилось, так как материнские антитромбоцитарные антитела циркулируют в крови ребенка как правило 2-3 недели.

Дифференциальная диагностика строилась на исключении вторичных симптоматических тромбоцитопений. Несмотря на тяжелый характер тромбоцитопении ( $11 \times 10^9/\text{л}$ ), у ребенка клинически был только умеренный кожно-геморрагический синдром без тяжелых кровотечений. Данный клинический пример демонстрирует сложность интерпретации клинико-лабораторных показателей у детей периода новорожденности. Эффективность введения ВВИГ, механизм действия которого основан на подавлении активности антитромбоцитарных антител, не вызывает сомнения. 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 литературы:

1. Закиров И.И., Сафина А.И. Тромбоцитопении новорожденных. Клиническая лекция // Вестник современной клинической медицины. 2013. Т. 6, № 6. С. 102-107.
2. Заплатников А.Л., Карасева Л.Н., Подкопаев В.Н. и др. Иммунные тромбоцитопении у новорожденных детей: трудности диагностики и тактика ведения // Российский Медицинский Журнал. 2015. 22. С. 1360-1363.
3. Иммунная тромбоцитопения: клинические рекомендации, утверждены Минздравом РФ, 10 ноября 2021 г. // [https://itpurpura.ru/media/cqfllq1o/itp\\_deti\\_2021.pdf](https://itpurpura.ru/media/cqfllq1o/itp_deti_2021.pdf)
4. Никитина И.В., Ленюшкина А.А., Балашова Е.Н. и др. Тяжелое течение транссиммунной тромбоцитопении у новорожденного. Клиническое наблюдение // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2019. Т.7, № 4. С.45-52.
5. Чижкова А.Н. Дифференциальная диагностика тромбоцитопений // Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2015. Т.2. № 4. С 104-107.
6. Шулакова О.А., Карабанов А.М., Зырянов С. К., Гуревич К. Г. Неонатальная аллоиммунная тромбоцитопения и генетические синдромы: клинические случаи // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2018. Т. 7. № 1. С. 83-87.