

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования "Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Кафедра педиатрии ИПО

Зав. кафедрой: д.м.н, проф. Таранушенко Т. Е.

Проверил: к.м.н., асс. Моргун А. В.

Реферат

«Тромбоцитопении у новорожденных».

*Отлично, замечаний нет
асс Моргун*

Выполнил: врач-ординатор Душанина М. О.

*М. О. Душанина
с.м. ф.с.с.
Уф*

Красноярск
2018 г.

Список сокращений.

АДФ – аденозиндифосфат

АЛТ – аланинаминотрансфераза;

АСТ – аспаратаминотрансфераза;

АТП - аллоиммунная тромбоцитопения

АФ - анемия Фанкони

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время;

ВВИГ - внутривенный иммуноглобулин

ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека;

ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота;

ЗВУР – задержка внутриутробного развития

ИТП – идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура

НРА - Human Platelet Antigen

ЦМВИ – цитомегаловирусная инфекция

ПВ - протромбинового времени

САМТ - врожденная амегакариоцитарная тромбоцитопения

СКВ - системная красная волчанка;

ТТП - транссиммунные тромбоцитопении

TAR-синдром - тромбоцитопения с отсутствием радиальной кости

ЭНМТ – экстремально низкая масса тела

Тромбоцитопения объединяет различные нозологические формы и синдромы, при которых наблюдается снижение количества тромбоцитов менее 150×10^9 /л и/или развивается геморрагический синдром [1]. В неонатальном периоде «нормативные» показатели тромбоцитов не отличаются от детей других возрастных групп, хотя на момент рождения младенцы часто демонстрируют «нормально» низкий уровень тромбоцитов — $100\text{—}200 \times 10^9$ /л, с последующим снижением на 4—5-й день жизни до $50\text{—}100 \times 10^9$ /л и с восстановлением уровня тромбоцитов на 7—10-й день. Естественно, «нормально» низкий уровень кровяных пластинок часто встречается у недоношенных детей, так как в данной группе пациентов нередко регистрируются негативные факторы, ухудшающие созревание тромбоцитов. Однако риск возникновения кровотечения у клинически стабильного недоношенного ребенка минимален, если число тромбоцитов превышает 50×10^9 /л. В периоде новорожденности тромбоцитопения регистрируется у 1—5% детей, но клинически тяжелые формы со снижением количества тромбоцитов менее 50×10^9 /л встречаются только у 0,1—0,5% детей, и у половины из них развивается геморрагический синдром [1].

Повышенная кровоточивость у детей относится к одному из наиболее распространенных патологических состояний, требующих в каждом отдельном случае установления точной причины и адекватной лечебной тактики.

Наличие тромбоцитопатий создает неблагоприятный фон для других видов патологических состояний, обуславливает особенности их течения. На это указывает анализ перинатальных нарушений у детей с наследственными гемостазопатиями [2].

Причины тромбоцитопений у новорожденных весьма вариабельны [1]. Это могут быть первичные тромбоцитопении, в основе которых, как правило, лежат иммунопатологические процессы. Вторичные (симптоматические) тромбоцитопении возникают на фоне различных состояний, среди которых чаще вирусные или бактериальные инфекции, тяжелые гипоксические проявления, иммунодефицитные состояния, синдром внутрисосудистого свертывания крови и др. Все формы тромбоцитопенической пурпуры по механизму возникновения являются приобретенными, даже в случаях рождения ребенка с клинической картиной тромбоцитопенической пурпуры.

Механизмы развития тромбоцитопений в неонатальном периоде различны. **Среди них выделяют:**

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 (чаще всего по PLA1-антигену, который

отсутствует у матери). В сенсibilизированном 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) транссиммунная 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.

Механическое разрушение тромбоцитов в результате повышенного их потребления в кавернозных сосудистых образованиях встречается при синдроме Казабаха–Мерритта.

2. Повышенное потребление тромбоцитов при синдроме внутрисосудистого свертывания крови, искусственной вентиляции легких, гемолитико-уремическом синдроме.

3. Недостаточная продукция тромбоцитов — а-, гипомегакариоцитозы. Выделяют исключительно амегакариоцитарные тромбоцитопении, которые не сочетаются с какими-либо другими видами патологии. Гипомегакариоцитозы — сочетаются или с синдромом отсутствия лучевой кости (ТАР-синдром), или с другими костными и органическими дефектами и дисплазиями. Панцитопении — когда а-, гипомегакариоцитоз сочетается с аплазией других ростков кроветворения, с различными нарушениями пигментации, врожденными аномалиями скелета, глаз, ушей, сердца.

Помимо вышеперечисленных механизмов и форм заболевания выделяют гетероиммунные тромбоцитопении, при которых антитела вырабатываются против чужого антигена, расположенного на поверхности тромбоцитов. Примером чужеродного антигена являются лекарства, вирусы. Также возможно развитие тромбоцитопении в результате изменения антигенной структуры тромбоцитов, под влиянием вирусного воздействия. После выведения лекарства из организма или выздоровления от вирусной инфекции признаки болезни исчезают и больной выздоравливает.

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

Механизм развития тромбоцитопений при внутриутробных инфекциях довольно сложен и связан с недостаточной продукцией

тромбоцитов костным мозгом, угнетением мегакариоцитарного ростка токсинами возбудителя, гиперспленизмом, ДВС-синдромом.

Алгоритм диагностического поиска в случае выявления тромбоцитопении у новорожденного предусматривает [1]:

1. Анамнестические данные.

У матери — наличие аутоиммунной тромбоцитопении (идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, системная красная волчанка, аутоиммунный тиреоидит, синдром Эванса и др.), аномалий плаценты (хориоангиоматоз, отслойка, тромбоз), применение лекарственных препаратов. У новорожденного ребенка — отягощенный преморбидный фон (внутриутробная гипоксия плода, недоношенность, задержка внутриутробного развития, переносимость и т.д.); наличие основного заболевания (внутриутробная инфекция, иммунодефицитное состояние, гигантская гемангиома и т.д.).

2. Клинические данные.

Геморрагический синдром в первые дни жизни ребенка в виде кожных проявлений (петехии, экхимозы), кровоточивости слизистых оболочек. Геморрагические проявления возникают спонтанно, характеризуются несимметричностью, полиморфностью и полихромностью. При транзиторной форме геморрагический синдром постепенно идет на спад, так как поступление антитромбоцитарных антител к ребенку от матери прекращается и разрушения тромбоцитов не происходит. При вторичных тромбоцитопениях эти явления развиваются на фоне основного заболевания. Следует помнить, что характер и выраженность геморрагического синдрома у новорожденных при внутриутробных инфекциях зависит не только от возбудителя, но и от гестационного возраста, в котором плод подвергся действию инфекционного агента. Характерным признаком синдрома Казабаха—Мерритта у новорожденных детей является истинная мелена. При синдроме Вискотта—Олдрича присоединяются повторные гнойные инфекции (гнойные отиты), экзема, спленомегалия.

3. Тромбоцитопения.

О наличии тромбоцитопении свидетельствует число тромбоцитов в периферической крови менее 150×10^9 /л, увеличение продолжительности кровотечения, снижение ретракции кровяного сгустка менее 60%, гиперплазия мегакариоцитарного ростка (более 54—114 в 1 мкл) в костном мозге, снижение адгезии, нарушение агрегации к АДФ, тромбину, коллагену, отсутствие отклонений в лабораторных тестах, характеризующих коагуляционное звено гемостаза.

4. Другие лабораторные проявления:

- наличие высоких титров специфических IgG, IgM и положительной ДНК-полимеразной цепной реакции при TORCH-инфекциях;

- обнаружение антитромбоцитарных антител (при иммунных формах):
1) выявление материнских антител к тромбоцитам ребенка, большое количество IgG на поверхности тромбоцитов матери (аутоиммунная тромбоцитопения); 2) наличие антитромбоцитарных антител в сыворотке крови матери при нормальном количестве IgG на ее тромбоцитах, агглютинация тромбоцитов ребенка сывороткой крови матери (аллоиммунная тромбоцитопения);

- лимфопения, снижение уровня IgM, повышение IgA и IgE, нормальный или повышенный уровень IgG, нарушение агрегации тромбоцитов (при синдроме Вискотта—Олдрича);

- снижение уровней V, VIII коагуляционных факторов и фибриногена, анемия (при синдроме Казабаха—Мерритта).

5. Изменения в миелограмме.

Увеличение количества бластных клеток (более 30%), угнетение мегакариоцитарного и эритроцитарного ростков (при гемобластозе); панцитопения, отсутствие ретикулоцитов, ускорение СОЭ, тотальная аплазия костного мозга (апластическая анемия) [2]

Классификация тромбоцитопении у новорожденных по времени возникновения (Roberts, Murray, 2003)

Время возникновения тромбоцитопении	Наиболее частые причины	Более редкие причины
Внутриутробный период	1. Аллоиммунная тромбоцитопения. 2. Внутриутробная инфекция (токсоплазмоз, краснуха, ЦМВИ). 3. Хромосомные болезни (например, трисомии 18, 13, 21, или триплоидии). 4. Аутоиммунная тромбоцитопения (ИТП, СКВ)	1. Тяжелый резус-конфликт. 2. Врожденные заболевания: синдром Вискотта—Олдрича
Раннее проявление тромбоцитопении (< 72 ч)	1. Плацентарная недостаточность (например, ЗВУР, сахарный диабет). 2. Асфиксия во время родов.	1. Врожденная инфекция (ЦМВИ, токсоплазма, краснуха). 2. Тромбоз (например, аорты, почечной

	3. Аллоимунная тромбоцитопения. 4. Аутоиммунная тромбоцитопения	вены). 3. Врожденный лейкоз. 4. Синдром Казабаха—Мерритта. 5. Нарушение обмена веществ (например, пропионовая и метилмалоновая ацидемия). 6. Врожденные заболевания (TAR-синдром)
Позднее проявление тромбоцитопении (>72 ч)	1. Сепсис новорожденных. 2. Некротизирующий энтероколит	1. Врожденная инфекция (например, ЦМВ, токсоплазма, краснуха). 2. Аутоиммунная тромбоцитопения. 3. Синдром Казабаха—Мерритта. 4. Нарушение обмена веществ (например, пропионовой и метилмалоновая ацидемия). 5. Врожденные заболевания (TAR-синдром, анемия Фанкони)

Аллоиммунная тромбоцитопения (АТП).

Причиной АТП является несовместимость антигенной структуры тромбоцитов матери и плода. По современным представлениям наиболее распространенными тромбоцитарными антигенами, обнаруживаемые у пациентов с АТП, являются НРА-1a и НРА-5b (Human Platelet Antigen — антиген тромбоцитов человека), которые регистрируются в около 80—90% случаев. К примеру, антиген НРА-1a был зарегистрирован у 98% женщин США, что позволяет примерно просчитать количество детей, относящихся к группе риска по развитию АТП. В действительности частота возникновения АТП во время беременности значительно ниже и составляет 1 на 1500—2000 случаев [2]. При АТП материнские антитела против тромбоцитов плода могут циркулировать с 17-й недели беременности, на 20-й неделе

беременности возможно развитие тромбоцитопении. Во время первой беременности геморрагический синдром, как правило, диагностируется после рождения ребенка в виде петехии, экхимозов, кровоточивости слизистых оболочек и внутричерепных кровоизлияний. Частота возникновения внутричерепных осложнений составляет 10—30%, и примерно половина из них возникает еще внутриутробно. В данной группе новорожденных детей частота летальных исходов достигает 10%, неврологических осложнений — 25%. В ходе последующих беременностей плод также подвержен риску развития заболевания в аналогичной или более тяжелой форме, если тромбоциты содержат целевой антиген. Реакция кроветворной системы плода на АТП бывает разной и может включать в себя компенсаторный экстрамедуллярный гемопоэз. В редких случаях развивается водянка плода. Также может появиться анемия плода без конфликта по резус-фактору или АВО-системе.

Диагностический поиск при АТП включает:

1. При сборе анамнеза обращают внимание на повторные выкидыши, мертворождения, геморрагический синдром у старших детей в раннем неонатальном периоде.
2. Объективный осмотр — дородовые или послеродовые внутричерепные кровоизлияния, мелена, легочное или пупочное кровотечение, гематомы в местах инъекций и т.д. Типична умеренная спленомегалия.
3. Низкие показатели тромбоцитов в момент рождения ребенка с последующим снижением в течение нескольких первых часов и дней после рождения.
4. Тромбоциты у матери остаются в пределах нормы. Через 2—3 недели после того, как антитела выводятся из организма, концентрация тромбоцитов начинают возрастать, с полной нормализацией к 4—12-й неделям жизни.
5. Возможно удлинение времени кровотечения. Показатели протромбинового времени (ПВ) и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) не изменены.
6. Диагноз подтверждается постановкой реакции тромбоагломинации тромбоцитов ребенка в сыворотке крови матери.

Терапевтическая тактика:

1. В первые 2—3 недели жизни ребенка кормить донорским молоком или молочными смесями.
2. Показаниями для назначения медикаментозной терапии является снижение тромбоцитов менее чем на $20\text{—}30 \times 10^9 / \text{л}$, или наличие кровотечения. В остальных случаях применяют выжидательную тактику, поскольку заболевание заканчивается спонтанным выздоровлением через 3—4 мес.

3. Если число тромбоцитов новорожденного находится $< 30 \times 10^9 / \text{л}$, а количество материнских тромбоцитов в пределах нормы, то методом выбора является срочное переливание отмытых (без аллоантител) тромбоцитов матери из расчета 10 мл/кг. В качестве альтернативного выбора тромбоцитарной массы могут быть отмытые тромбоциты антигена НРА-1а негативного донора, но при индивидуальном подборе по антигенной совместимости.

Показания для переливания тромбоцитарной массы у новорожденных детей

Количество тромбоцитов в крови у новорожденного ребенка $\times 10^9 / \text{л}$	Терапевтическая тактика
Менее 30	Переливать тромбоцитарную массу
30—49	Переливать, если есть кровотечения у детей: 1) Рожденных с ЭНМТ ($< 1000 \text{г}$) и в возрасте < 7 дней; 2) Клинически нестабильных (например, колебания АД); 3) В анамнезе имели кровотечения (например, ВЖК 3—4-й степени, легочное кровотечение); 4) Имеют текущие незначительные кровотечения; 5) С сочетанием тромбоцитопении и коагулопатии; 6) Требующих хирургического вмешательства или обменного переливания крови
50—99	Переливать при кровотечении
Более 99	Не переливать

4. Если антиген-отрицательные тромбоциты отсутствуют, используется внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ) из расчета 0,8 г/кг в сут ежедневно в течение 5 сут или 1 г/кг в сут 1 раз в двое суток, 2—3 внутривенных вливаний.

5. Возможно использование системных кортикостероидов: преднизолон 1—2 мг/кг/сут в течение 3—5 дней.

При организации профилактики АТП необходимо помнить:

1. Риск последующей беременности с развитием АТП составляет 100%, если отец является гомозиготным по реагирующим антигенам, и 50%, если он гетерозиготен по данным антигенам.

2. Наличие или отсутствие тяжелой формы тромбоцитопении и внутричерепного кровотечения у первого ребенка оказывает влияние и на результат последующих беременностей. Во время последующей беременности генотип плода можно также определить с использованием околоплодной жидкости или крови матери уже на 18-й неделе беременности.

3. Дородовая терапия при последующих беременностях включает внутриутробное переливание тромбоцитов, использование ВВИГ и стероидов.

Иммунная тромбоцитопения.

Иммунная тромбоцитопения является самой частой иммунной гемопатией встречается у детей и взрослых с частотой регистрации 16-32 случая на 1 миллион в год.

Аутоантитела к тромбоцитам, которые вступают в реакцию с собственными тромбоцитами пациента, а также и с тромбоцитами донора или плода, являются еще одной серьезной причиной возникновения доброкачественной тромбоцитопении у плода и новорожденного ребенка [3].

Международная рабочая группа по стандартизации терминологии в ИТП определила содержание тромбоцитов $100 \times 10^9 / \text{л}$, как пороговое для постановки диагноза.

Первичная ИТП остается диагнозом исключения, в связи с этим диагностические исследования должны быть направлены на исключение неиммунных причин тромбоцитопении: псевдотромбоцитопении, МДС, тромботических микроангиопатий, спленомегалии, или наследственной тромбоцитопении и вторичных иммунных причин.

Согласно достигнутому международной группой экспертов консенсусу, при изолированной тромбоцитопении (т.е. нормальном количестве эритроцитов и нейтрофилов) и нормальной морфологии лейкоцитов и тромбоцитов на мазке периферической крови, а также отсутствии клинических признаков, указывающих на наличие злокачественной гемопатии, выполнение костномозговой пункции не рекомендуется.

При необходимости лечения, определяемой только индивидуальным риском жизнеугрожающего кровотечения, методом выбора является введение высоких доз иммуноглобулина. Лечение глюкокортикоидами не должно превышать 2-х недель. У многих детей с ИТП количество тромбоцитов находится на уровне $> 30 \times 10^9 / \text{л}$ и они не требуют лечения. В отношении хронической ИТП необходимо придерживаться принципа минимизации медикаментозного лечения и главной целью является

поддержание максимально приближенного к нормальному качества жизни пациента

Шкала кровоточивости и рекомендации по подходу к терапии [3]

Кровоточивость/качество жизни	Лечебный подход
Степень 1. Минорная кровоточивость, < 5 мелких синяков (<100 петехий и/или < 5 мелких синяков (<3 см в диаметре); отсутствие кровоточивости слизистых)	Наблюдение
Легкая кровоточивость. Множественные петехии > 100; и/или > 5 крупных синяков (>3 см в диаметре); отсутствие кровоточивости слизистых	Наблюдение или, у некоторых пациентов, лечение
Степень 3. Умеренная кровоточивость. Наличие кровоточивости слизистых, «опасный» стиль жизни	Лечение для некоторых пациентов
Степень 4. Кровоточивость слизистых или подозрения на внутреннее кровотечение	Лечение у всех пациентов

Трансиммунные тромбоцитопении (ТТП) встречаются у новорожденных от матерей, страдающих аутоиммунной тромбоцитопенической пурпурой (АТП), системной красной волчанкой (СКВ), лимфопролиферативными расстройствами, болезнью Грейвса. Материнские антитела при этих заболеваниях направлены против собственных антигенных структур тромбоцитов — гликопротеинов IIb/IIIa или Ib/IX. В основе неонатальной тромбоцитопении лежит трансплацентарный переход материнских антитромбоцитарных антител к плоду. Риск возникновения трансиммунной неонатальной тромбоцитопении может достигать 35—75%. Нет четкой корреляции между тяжестью течения иммунной тромбоцитопении матери и степенью выраженности заболевания у новорожденного ребенка. Однако при выраженных клинических проявлениях АТП у матери риск развития ТТП у ребенка возрастает [1].

Клинические варианты течения ТТП в неонатальном периоде:

1. Бессимптомный — наличие только тромбоцитопении, повышение уровня тромбоцитов без лечения к 3-й неделе жизни.
2. Ранняя манифестация геморрагического синдрома. Появление с первых суток жизни распространяющихся петехиальных элементов на коже, реже могут быть легочные, кишечные, почечные кровотечения,

внутричерепные кровоизлияния. Пурпура у детей может высыпать на коже через несколько часов после рождения, но чаще через 2—3 дня. Чем позднее после рождения появилась кровоточивость, тем легче протекает болезнь. Длительность тромбоцитопении — около 1,5—2 месяцев, но с двухнедельного возраста тяжесть геморрагического синдрома резко ослабевает.

3. Поздняя манифестация заболевания на 7—20-е сутки жизни. Клинические проявления в виде кожных геморрагий развиваются параллельно снижению тромбоцитов. Протекает легко, но характерно длительное волнообразное течение до 2—3-месячного возраста с рецидивами геморрагических высыпаний.

Диагностические критерии ТТП:

1. Сбор анамнеза: мать страдает АТП или СКВ, или медикаментозной аллергией.

2. Клинические данные: кожный геморрагический синдром в первые минуты, часы жизни, чаще через 2—3 дня. Внутричерепные кровоизлияния, легочные, кишечные кровотечения наблюдаются крайне редко; чем позднее после рождения появляется кровоточивость, тем легче протекает болезнь.

3. Выраженная тромбоцитопения, достигающая низких цифр после рождения; держится до 1,5—2 мес.

4. Костно-мозговая пункция: число мегакариоцитов нормальное.

5. Иммунологические данные: обнаруживаются антитромбоцитарные антитела и IgG на поверхности тромбоцитов у матери.

Терапевтическая тактика:

1. Кормить донорским молоком или молочными смесями.

2. Медикаментозная терапия показана только при выраженном геморрагическом синдроме. Применяют иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения (0,8 г/кг 1—3 раза) или преднизолон из расчета 1—2 мг/кг/сут. В тяжелых случаях схема лечения полностью совпадает с таковой при аллоиммунной тромбоцитопении новорожденного [1].

Профилактика:

1. Мать с наличием тромбоцитопении или предыдущим диагнозом ИТП должна пройти обследование на наличие антител к тромбоцитам в сыворотке крови. Отсутствие антител в организме беременной женщины обычно говорит о наличии тромбоцитопении, вызванной другими факторами, и позволяет высказать предположение о том, что плод или новорожденный не находится в группе риска.

2. В то же время мать с наличием тяжелой формы тромбоцитопении и петехиями или другими признаками кровотечений, вызванных антителами, должна пройти такое же лечение, как и не беременная женщина с ИТП.

Гестоз у матери.

Тяжелый гестоз матери может привести к развитию внутриутробной тромбоцитопении, и величина снижения тромбоцитов обычно коррелирует с тяжестью токсикоза. Среди новорожденных данная форма тромбоцитопении регистрируется у 1% детей, с увеличением частоты среди недоношенных детей. Количество тромбоцитов может снижаться к 4-му дню жизни до 50×10^9 /л, с восстановлением до нормального уровня к 7—10-м сут жизни. Механизм неонатальной тромбоцитопении, связанной с тяжелым поздним токсикозом, не ясен, хотя в последнее время данные указывают на возможное нарушение созревания клеток-предшественников мегакариоцитопоэза [1].

Инфекционный процесс.

При любых видах тромбоцитопении у новорожденных детей со снижением количества тромбоцитов менее 50×10^9 /л необходимо исключать инфекционный процесс. При бактериальном сепсисе снижение тромбоцитов происходит за счет развития синдрома внутрисосудистого свертывания (ДВС); повреждения эндотелия сосудов с последующей агрегацией тромбоцитов и уменьшением трофической функции интимы сосудов; иммунного повреждения кровяных клеток; активации агрегации путем бактериального повреждения мембран тромбоцитов; кроме того, многие микроорганизмы способны прямо или опосредованно подавить активность костного мозга.

В перинатальном периоде вирусные инфекции могут приводить к тяжелой тромбоцитопении в результате повреждения сialовых кислот мембран тромбоцитов вирусной нейраминидазой, активацией внутрисосудистого свертывания, снижением продукции мегакариоцитов в костном мозге и вследствие спленомегалии. Тромбоцитопения иногда является начальным проявлением ВИЧ-инфекции, но это обычно происходит через несколько месяцев после рождения, и только в редких случаях — в неонатальном периоде.

Терапия тромбоцитопении при инфекционных заболеваниях.

Специального лечения обычно не требуется. Необходима адекватная терапия основного заболевания. При тяжелых кровотечениях и уровня тромбоцитов менее 20×10^9 /л показана заместительная терапия тромбоцитарной массы (10—30 мл/кг).

Хромосомные расстройства, такие как трисомия по 13-й, 18-й или 21-й хромосомам и синдром Шерешевского—Тернера проявляются неонатальной тромбоцитопенией. Эти нарушения признаны индивидуальными клиническими особенностями.

Синдром Казабаха—Мерритта — врожденный синдром, включающий ангиому смешанного типа и нарушение свертывания крови. Ангиома глубоко залегающая, больших размеров, может сопровождаться ассоциацией мелких более поверхностных ангиом. Локализация: грудь, шея, проксимальные отделы конечностей, голова. Синдром Казабаха—Мерритта

описан у детей с множественными мелкими ангиомами, а также с висцеральными и ретроперитонеальными ангиомами в сочетании с ангиомой кожи. Ангиоматозные поражения обычно присутствуют с рождения. Нарушение коагуляции крови выявляется в течение первых недель жизни ребенка или с рождения. Нарушение свертываемости крови проявляется кровотечениями как в полость кавернозных ангиом, так и в окружающие зоны в виде экхимозов и петехий. В результате быстрое увеличение размеров ангиомы может привести к сдавлению соседних органов и летальному исходу. Геморрагии при синдроме Казабаха—Мерритта являются следствием тромбоцитарной секвестрации и обеднения свертывающими факторами сосудистых структур ангиом [1].

Лекарственная тромбоцитопения. Многие лекарственные препараты способны вызвать нарушения в системе гемостаза. Гематологические нарушения, включая нейтропению, анемию, тромбоцитопению, развитие тромбозов и коагулопатии. Клиницисту не всегда удастся провести дифференциальную диагностику причин гематологических расстройств. Учитывая широкое разнообразие вызываемых лекарствами побочных эффектов, врачи в дифференциальном плане всегда должны рассматривать применяемые лекарственные средства как потенциальные этиологические факторы гематологической дисфункции. Ниже представлен список некоторых лекарственных препаратов, способных вызвать тромбоцитопению: аллопуринол, аминоглутетимид, амфотерицин, антибиотики группы В-лактамов, вальпроевая кислота, ванкомицин, ганцикловир, гепарин, гепарины низкомолекулярные, гидроксихлорохин, гидрохлоротиазид, дезипрамин, диазепам, дигитоксин, дизопирамид, изониазид, имипенем-циластатин, интерферон, карбамазепин, пенициллин, прокаинамид, рифабутин, сульфаниламиды, тиклопидин, триметоприм, фенитоин, фенотиазины, флуконазол, фуросемид, хлоротиазид, циметидин [2].

Недостаточная продукция тромбоцитов — а(гипо)мегакариоцитозы. Среди них выделяют «чистые» или собственно амегакариоцитарные тромбоцитопении, не сочетающиеся с другими видами патологии; гипомегакариоцитозы, сочетающиеся с синдромом отсутствия лучевой кости (TAR-синдром) и другими костными и органами дефектами и дисплазиями; панцитопении (типа синдрома Фанкони и др.), при которых а(гипо)мегакариоцитоз сочетается с аплазией других ростков кроветворения, а в ряде форм — с различными нарушениями пигментации и врожденными аномалиями скелета, глаз, ушей, сердца [2]. К этой же группе могут быть отнесены и формы, связанные с инфильтрацией костного мозга, путем замещения его опухолевой тканью при врожденных гемобластозах, ретикулоэндотелиозах, мукополисахаридозах и врожденной гранулематозной болезни; врожденная костно-мозговая дисфункция при синдромах Дауна и Вискотта—Олдрича.

Врожденная амегакариоцитарная тромбоцитопения (САМТ) — тромбоцитопения у детей вследствие амегакариоцитоза. Этиология заболевания точно не установлена, наследуется по аутосомно-рецессивному признаку, с нарушением эмбриогенеза на 7—9-й неделе гестации. Геморрагический синдром проявляется обычно в первые дни жизни ребенка и характеризуется кровоточивостью микроциркуляторного типа. При анализе крови определяются выраженная тромбоцитопения, часто анемия, нарушение агрегационной функции тромбоцитов. Костно-мозговая пункция выявляет гипоплазию или аплазию мегакариоцитарного аппарата. Прогноз заболевания неблагоприятный. Чаще всего причиной смерти бывает кровоизлияние в головной мозг.

САМТ подразделяется на:

- тип I - характеризуется ранним началом заболевания с тяжелой панцитопенией, в том числе и тромбоцитопенией, снижением активности костного мозга;
- тип II протекает более мягко и характеризуется скоротечным увеличением числа тромбоцитов почти до нормальных значений в течение первого года жизни, снижение мегакариоцитов в костном мозге проявляется в возрасте 3 лет и позже [1].

Тромбоцитопения с отсутствием радиальной кости (TAR-синдром) является редким аутосомно-рецессивным наследственным заболеванием. Частота заболевания не превышает 1 на 100 000 новорожденных. Клиническая картина характеризуется тромбоцитопенией и агенезией радиальных костей. Отсутствие лучевых костей сопровождается наличием большого пальца, что отличает TAR-синдром от других синдромов, проявляющихся отсутствием лучевых костей (синдром Холта—Орама, анемия Фанкони, синдром Робертса). К внескелетным проявлениям относятся врожденные пороки развития сердца (дефект межпредсердной перегородки, или аномалия Фалло) и мочеполовой системы.

Все дети с TAR-синдромом рождаются с низким количеством тромбоцитов, что приводит к типичному геморрагическому синдрому по «синячковому» типу. Наиболее распространенными формами являются кровотечения из носа, ротовой полости, легочные и желудочно-кишечные кровотечения. Наиболее тяжелые кровотечения на первом году жизни. К концу первого года жизни количество тромбоцитов увеличивается, риск развития геморрагического синдрома уменьшается [4].

Анемия Фанкони (АФ) является генетической формой апластической анемии с различными врожденными аномалиями развития. Тромбоцитопения является частым гематологическим проявлением в периоде новорожденности, как правило, без развития клинических проявлений. Характерна пренатальная гипотрофия (масса при рождении ниже 2500 г). У всех больных анемией Фанкони имеются врожденные аномалии развития: аплазия и гипоплазия большого пальца на руках, полидактилия,

микроцефалия, микрофтальмия, страбизм, гипоспадия, крипторхизм, врожденные пороки сердца. Отмечается бронзовокоричневая пигментация кожи. В периферической крови — панцитопения, нормохромная анемия, анизоцитоз, пойкилоцитоз, ретикулоциты не выше 2—3%. Стойкая лейкопения. Тромбоцитопения достигает до единичных тромбоцитов в мазке. Скорость оседания эритроцитов ускоряется [4].

Синдром Вискотта—Олдрича. Данный синдром наследуется по рецессивному типу, сцепленному с X-хромосомой, при этом имеет место дефект WASp гена, низкая экспрессия сиалогликопротеина CD43, нарушение созревания стволовой клетки. Болеют мальчики. Синдром Вискотта—Олдрича является комбинированным (Т- и В-клеточным) иммунодефицитным состоянием. Ключевые симптомы:

1) снижение концентрации IgM, нормальный уровень IgG, повышение концентрации IgA, IgE в сыворотке крови;

2) прогрессирующее с возрастом снижение числа и функций Т-клеток;

3) тромбоцитопения, экзема, повторные гнойные инфекции.

Заболевание в периоде новорожденности манифестирует геморрагическими проявлениями, обусловленными тромбоцитопенией. В более поздние возрастные периоды присоединяются экзема, повторные бактериальные инфекции, спленомегалия, иммунологические нарушения [4].

Диагностика причин снижения тромбоцитов у новорожденных детей

Группа новорожденных детей	Нозологические формы, протекающие тромбоцитопенией
Новорожденные, в том числе и недоношенные дети, рожденные от матерей с отягощенным акушерским анамнезом и имеющие отклонения в состоянии здоровья на момент рождения	1. Хроническая внутриутробная гипоксия плода. 2. Тяжелый токсикоз у матери. Бактериальные инфекции (в том числе сепсис). 3. Врожденные вирусные инфекции (цитомегаловирус, краснуха и т.д.). 4. ДВС-синдром. 5. Респираторный дистресс-синдром. 6. Персистирующая легочная гипертензия. Некротический энтероколит. 7. Тромбозы в периоде новорожденности (ДВС-синдром, сосудистые катетеры). Обменное переливание крови. 8. Опухоли (лейкоз, нейробластома)

	или другие твердые опухоли)
Новорожденные с аномалиями развития	1. TAR-синдром. 2. Анемия Фанкони. 3. Хромосомные нарушения в связи с трисомией 13-й, 18-й или 21-й хромосомами и синдром Шерешевского—Тернера. 4. Синдром Казабаха—Мерритта
Дети, не имеющие отклонения в здоровье на момент рождения, с дебютом заболевания в постнатальном периоде	1. Острые инфекции. 2. Аутоиммунная тромбоцитопения Аллоиммунная тромбоцитопения новорожденных. 3. Амегакариоцитарная тромбоцитопения. Синдром Вискотта—Олдрича

Диагностические критерии наследственных тромбоцитопений

Название заболевания	Диагностические критерии
Аномалия Мея – Хегглина	1. Тромбоцитопения появляется у детей старше 6 месяцев; 2. Клинические проявления развиваются редко; 3. Гигантские тромбоциты в мазке крови (6 – 7 мкм); 4. Лейкопения в ОАК.
Синдром Вискотта – Олдрича	1. Проявляется в первые недели жизни ребенка; 2. Выраженная тромбоцитопения (до 5 000 в 1 микролитре); 3. Маленькие тромбоциты в мазке крови (1 мкм); 4. Лейкопения; 5. Экзема.
Синдром Бернара – Сулье	1. Гигантские тромбоциты в мазке крови (6 – 8 мкм); 2. Время свертывания крови более 5 минут.

Врожденная амегакариоцитарная тромбоцитопения	1. Размеры тромбоцитов нормальные; 2. Уменьшение количества мегакариоцитов в костном мозге.
TAR – синдром	1. Врожденная тромбоцитопения; 2. Уменьшение количества мегакариоцитов в костном мозге; 3. Отсутствие лучевых костей у новорожденного.

Список литературы:

1. Закиров И. И. Тромбоцитопении новорожденных / И. И. Закиров, А. И. Сафина // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – Т6, № 6. – С.102 – 107.
2. Шейбак Л. Н. Тромбоцитопении у новорожденных детей / Л. Н. Шейбак // Проблемы здоровья и экологии. – 2017. – 1 (51). – С.20-25.
3. Румянцев А.Г., Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с иммунной тромбоцитопенией / А.Г. Румянцев, А. А. Масчан // Москва, 2014
4. Дёмина И. А. Тромбоцитопатии / И.А. Дёмина, М.А. Кумскова, М.А. Пантелеев // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2015. - № 1. – С.54-60.
5. Чижикова А. Н. Дифференциальная диагностика тромбоцитопений у новорожденных / А. Н. Чижикова // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2015. - № 1. – С.104-107.
6. Отто Н. Ю. Симптом кровоточивости у детей: структура, генез // Н. Ю. Отто, Г.Р. Сагитова, М.Я. Ледяев, Х.П. Нураденов, А.И. Отто, Д.М. Фараджова // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2018. – 2 (66). – С.81-85.
7. Вайнштейн Н.П. Синдром Вискотта-Олдрича: взгляд неонатолога / Н.П. Вайнштейн, Е.А. Британишская, Н.А. Кривова, Ю.Ю. Митина, Т.В. Матвеева. – 2018. – Т6, №2. – С.115-124.