

paralysis after surgical ligation of patent ductus arteriosus. *Lancet*. 1977; 2 (8035): 461.

94. Kozlov Y, Novozhilov V. Thoracoscopic Plication of the Diaphragm in Infants in the First 3 Months of Life. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques*. 2015; 25: 342-347.

95. Марасина А.В., Захарова М.Л., Павлов П.В., Саулина А.В., Мостовой А.В., Карпова А.Л., Алексеева Н.П., Иевков С.А. Левосторонний парез гортани у недоношенных детей после хирургического лечения открытого артериального протока. *Педиатр*. 2014; 5 (1): 26-32.

96. Jabbour J, Martin T, Beste D, Robey T. Pediatric vocal fold immobility: natural history and the need for long-term follow-up. *JAMA. Otolaryngol. Head Neck. Surg.* 2014; 140: 428-433.

97. Clement WA, El-Hakim H, Phillios EZ, Cote JJ. Unilateral Vocal Cord Paralysis Following Patent Ductus Arteriosus Ligation in Extremely Low-Birth-Weight Infants. *Arch. Otolaryngol. Head Neck. Surg.* 2008; 134: 28-33.

98. Strychowsky JE, Rukholm, Gupta MK, Reid D. Unilateral Vocal Fold Paralysis After Congenital Cardiothoracic Surgery: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2014; 133: 1708-1723.

99. Jabbour J, Robey T. Resolution of vocal fold immobility in preterm infants. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2017; 103: 83-86.

100. Smith ME, King JD, Elsharif A, Muntz HR, Park AH, Kouretas PC. Should All Newborns Who Undergo Patent Ductus Arteriosus Ligation Be Examined for Vocal Fold Mobility? *The Laryngoscope*. 2009; 119: 1606-1609.

101. Spanos WC, Brookes JT, Smith MC, Burkhart HM, Bell EF, Smith RJ. Unilateral vocal cord paralysis in premature

infants after ligation of patent ductus arteriosus: vascular clip versus suture ligation. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 2009; 118: 750-753.

102. Matsuo S, Takahashi G, Konishi A, Sai S. Management of Refractory Chylothorax After Pediatric Cardiovascular Surgery. *Pediatr. Cardiol.* 2013; 34: 1094-1099.

103. Çakır U, Kahvecioğlu D, Yıldız D, Alan S, Erdeve Ö, Atasay B, Arsan S. Report of a case of neonatal chylothorax that responded to long-term octreotide treatment and review of the literature. *Turk. J. Pediatr.* 2015; 57: 195-197.

104. Андреев Д.Ф., Вербин Ц.И. Хилоторакс у детей. Бюллетень Волгоградского научного центра РАМН. 2009; 4: 55-58.

105. Schild HH, Strassburg CP, Welz A, Kalff J. Therapieoptionen beim Chylothorax. *Deutsches Ärzteblatt*. 2013; 48: 819-826.

106. Yeh J, Brown ER, Kellog KA, Donohue JE, Yi S, Gaies MG, Fifer CG, Hirsch J, Aiyagri R. Utility of clinical practice guideline in treatment of chylothorax in postoperative congenital heart patient. *Ann. Thorac. Surg.* 2013; 96: 930-937.

107. Clark ME, Woo RK, Johnson SM. Thoracoscopic pleural clipping for the management of congenital chylothorax. *Pediatr. Surg. Int.* 2015; 31 (12): 1133-1137. DOI 10.1007/s00383-015-3760-6.

108. Malleke DT, Yoder BA. Congenital chylothorax treated with oral sildenafil: a case report and review of the literature. *Journal of Perinatology*. 2015; 35: 384-386.

109. Emmel M, Urbach P, Herse B, Dalichau H, Haupt WF, Schumann D, Mennicken U. Neurogenic Lesions After Posterolateral Thoracotomy in Young Children. *Thorac. Cardiovasc. Surgeon.* 1996; 44: 86-91.

© Коллектив авторов, 2018

DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-2-157-165
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-2-157-165>

А.А. Масчан, Л.А. Хачатрян, Е.В. Сунцова, Г.А. Новичкова

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ И ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ТРОМБОЦИТОПЕНИЙ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО МЕСЯЦА ЖИЗНИ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ, Москва, РФ



Тромбоцитопения – снижение содержания тромбоцитов в крови $<150 \cdot 10^9/\text{л}$, является одной из самых частых гематологических аномалий в неонатальном периоде, и ее этиологический спектр уникален. Экстенсивное гематологическое обследование требуется лишь небольшой части пациентов. У недоношенных самыми частыми причинами ранних (до 72 ч жизни) тромбоцитопений являются фетоплацентарная недостаточность и асфиксия, в то время как причиной поздних (после 72 ч жизни) – сепсис и некротизирующий энтероколит. Вероятность тяжелых кровотечений у недоношенных превышает 20%, поэтому порог трансфузий тромбоцитов у недоношенных существенно выше, чем для здоровых доношенных и составляет $30-50 \cdot 10^9/\text{л}$. У здоровых доношенных новорожденных в структуре тромбоцитопений доминируют неонатальные/фетальные аллоиммунные тромбоцитопении (НФАИТ), вызванные проникновением через плаценту материнских антител к НРА1а и НРА5а антигенам тромбоцитов. Самым эффективным методом повышения числа тромбоцитов при НФАИТ является трансфузия НРА1а- и НРА5а-

Контактная информация:

Масчан Алексей Александрович – д.м.н., проф., зам. генерального директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ
Адрес: Россия, 117997, г. Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1
Тел.: (495) 287-65-70, E-mail: amaschan@mail.ru
Статья поступила 14.02.18, принята к печати 6.06.18.

Contact Information:

Maschan Alexey Alexandrovich – MD., prof., deputy director general of National Scientific-Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev
Address: Russia, 117997, Moscow, Samora Mashel str., 1
Tel.: (495) 287-65-70, E-mail: amaschan@mail.ru
Received on Feb. 14, 2018, submitted for publication on Jun. 6, 2018.

негативных тромбоцитов. При персистенции необъяснимой тромбоцитопении свыше 14 дней необходимо исключить редкие этиологические факторы.

Ключевые слова: аллоиммунная и неонатальная тромбоцитопении, новорожденные дети.

Цит.: А.А. Масчан, Л.А. Хачатрян, Е.В. Сунцова, Г.А. Новичкова. Дифференциальный диагноз и подходы к лечению тромбоцитопений у детей первого месяца жизни. *Педиатрия*. 2019; 98 (2): 157–165.

A.A. Maschan, L.A. Khachatryan, E.V. Suntsova, G.A. Novichkova

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS AND APPROACHES TO THE TREATMENT OF THROMBOCYTOPENIA IN CHILDREN OF THE FIRST MONTH OF LIFE

National Scientific-Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev, Moscow, Russia

Thrombocytopenia – a decrease in platelet count in the blood $<150 \cdot 10^9/l$, is one of the most frequent hematological abnormalities in the neonatal period and its etiological spectrum is unique. An extensive hematological examination is required only for a small part of the patients. In premature infants the most common causes of early (before 72 hours of life) thrombocytopenia are fetoplacental insufficiency and asphyxia, while the causes of late (after 72 hours of life) are sepsis and necrotizing enterocolitis. The probability of severe bleeding in prematurity exceeds 20%, therefore the threshold of platelet transfusions in preterm patients is significantly higher than for healthy term infants and is $30\text{--}50 \cdot 10^9/l$. In healthy full-term infants, in thrombocytopenia structure dominate neonatal/fetal alloimmune thrombocytopenias (NFAIT), caused by placental penetration of maternal antibodies to HPA1a and HPA5a platelet antigens. The most effective method of increasing platelets in NFAIT is transfusion of HPA1a- and HPA5a-negative platelets. With persisted unexplained thrombocytopenia for more than 14 days, it is necessary to exclude rare etiological factors.

Keywords: alloimmune and neonatal thrombocytopenia, newborn children.

Quote: A.A. Maschan, L.A. Khachatryan, E.V. Suntsova, G.A. Novichkova. *Differential diagnosis and approaches to the treatment of thrombocytopenia in children of the first month of life. Pediatrics*. 2019; 98 (2): 157–165.

Тромбоцитопения – снижение содержания тромбоцитов (Тр) в крови менее нижнего порога нормальных колебаний – является одной из самых частых гематологических аномалий в неонатальном периоде. У детей старше 30 дней встречаемость тромбоцитопении резко падает и ее этиологическая палитра принципиально отличается от этиологии неонатальных тромбоцитопений. В отечественной медицинской литературе данный вопрос освещен крайне скудно и в основном представлен обзорами литературы. В данной публикации мы кратко остановимся на разборе причин и подходах к коррекции тромбоцитопении в неонатальном периоде.

Определение тромбоцитопении

Число Тр более $150 \cdot 10^9/l$ достигается плодом уже в конце I триместра внутриутробного развития, повышаясь к 40-й неделе гестации до $274 \cdot 10^9/l$ [1, 2]. Лишь 2% доношенных здоровых новорожденных имеют число Тр менее $150 \cdot 10^9/l$ на момент рождения [3], поэтому так же как и у детей более старшего возраста и взрослых тромбоцитопенией у новорожденных считается любое снижение содержания Тр ниже $150 \cdot 10^9/l$. В зависимости от исследуемых групп пациентов частота неонатальной тромбоцитопении среди новорожденных, требующих госпитализации, составляет около 4% и варьирует в очень широ-

ких пределах – от 1 до 80% [4–6], будучи особенно высокой среди пациентов неонатальных отделений интенсивной терапии.

Риск кровотечений и показания к трансфузиям препаратов тромбоцитов

Риск серьезных кровотечений у новорожденных с тромбоцитопенией хотя и зависит от числа Тр, не поддается точной оценке. Очевидно, однако, что единого «порога опасности» тяжелых кровотечений в зависимости от тяжести тромбоцитопении не существует, и индивидуальный риск кровотечения определяется комбинацией множества дополнительных факторов – степенью недоношенности, наличием сепсиса, коагулопатии и дисфункции Тр. Особенно высок риск кровотечений у недоношенных экстремально низкого веса, а также при неонатальной/фетальной аллоиммунной тромбоцитопении. Необходимо подчеркнуть, что вероятность кровотечения при одном и том же содержании Тр у новорожденных выше, чем у детей более старшего возраста, вследствие чего трансфузии Тр обычно назначаются при падении Тр ниже $30 \cdot 10^9/l$ и даже $50 \cdot 10^9/l$ – уровня, который у более старших детей считается абсолютно безопасным в отношении риска спонтанных кровотечений [7–9]. Показания к трансфузиям Тр у новорожденных приведены в табл. 1. Следует

Показания к трансфузиям тромбоконцентрата у новорожденных (Gibson et al., 2004 [38])

| Количество тромбоцитов | Клинические показания |
|---|---|
| $<20 \cdot 10^9/\text{л}$ | Все новорожденные |
| $20 \cdot 10^9/\text{л} - 30 \cdot 10^9/\text{л}$ | Вес <1 кг в первые 7 дней жизни Нестабильность артериального давления Предшествующее внутричерепное кровотечение Наличие коагулопатии Минорная кровоточивость (петехии, кровотечение из мест инъекций) Необходимость заменного переливания крови |
| $30 \cdot 10^9/\text{л} - 50 \cdot 10^9/\text{л}$ | Висцеральное кровотечение |

отметить, что концентрат Тр должен быть получен от CMV (-) донора, лейкодеплементирован и облучен в дозе 25 Гр.

Диагностика неонатальных тромбоцитопений

Специальное гематологическое обследование (миелограмма, трепанобиопсия костного мозга, цитогенетическое исследование костного мозга) редко требуется при неонатальных тромбоцитопениях, поскольку чаще всего их причина не имеет отношения к аномалиям тромбоцитопоэза и гемопоэза в целом. Значительно большее значение имеют знание акушерского анамнеза матери, клинические симптомы, бактериологические и вирусологические данные, а также данные высокоспециализированных иммунологических тестов, таких как выявление аллоиммунных антитромбоцитарных антител (АТ), поскольку подавляющее большинство неонатальных тромбоцитопений обусловлено повышенной периферической деструкцией/потреблением Тр. Необходимо подчеркнуть важность тесного взаимодействия между акушерами-гинекологами, неонатологами и гематологами. В то же время при персистенции тромбоцитопении свыше 7–14 дней и отсутствии частых причин,

объясняющих снижение Тр, путь к правильному диагнозу может занимать много месяцев и даже лет. Алгоритм диагностики неонатальных тромбоцитопений представлен на рис. 1.

Неонатальные тромбоцитопении у недоношенных

Этиология неонатальных тромбоцитопений существенно различается у доношенных и недоношенных детей, а также в зависимости от сроков их развития по отношению к моменту рождения. Различают раннюю (в первые 72 ч) и позднюю (после 72 ч от рождения) тромбоцитопении недоношенных.

Ранняя тромбоцитопения недоношенных.

У недоношенных первых 72 ч жизни тромбоцитопения чаще всего связана с хронической плацентарной недостаточностью и фетальной гипоксией в рамках синдромов преэклампсии, HELLP и задержки внутриутробного развития [10, 11]. Как правило, тромбоцитопения у этих новорожденных не тяжелая, редко достигает порога $<50 \cdot 10^9/\text{л}$ и очень редко осложняется тромбоцитопеническим геморрагическим синдромом. Типичным является снижение числа Тр в течение первых 7 дней с последующей спонтан-

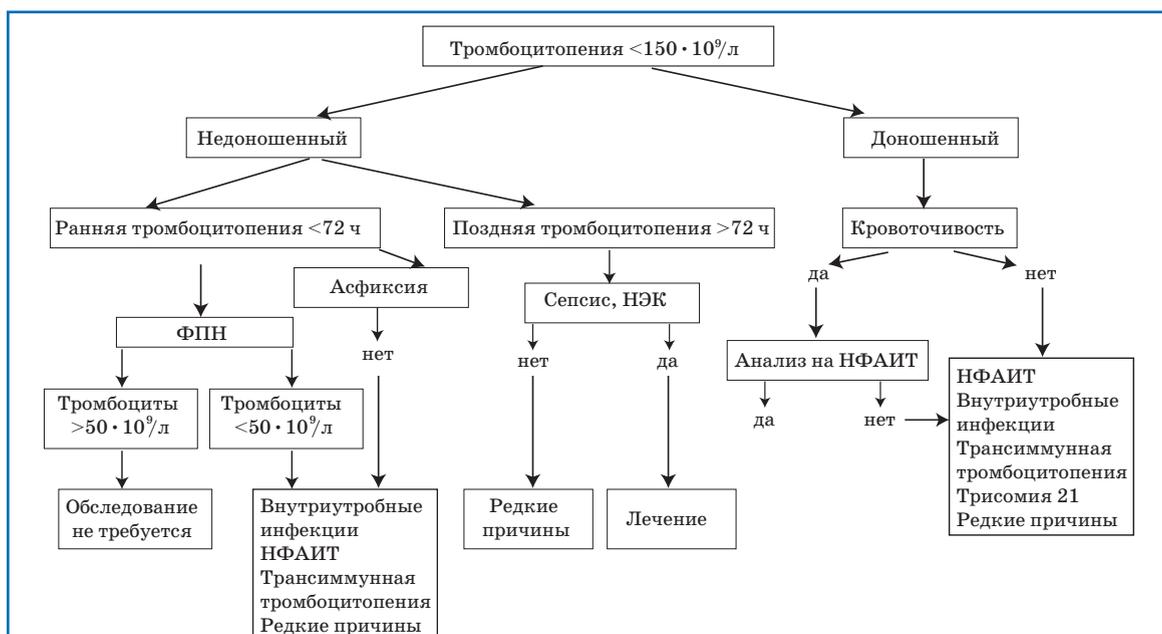


Рис. 1. Дифференциальная диагностика неонатальных тромбоцитопений (модифицировано S. Chakravorty, I. Roberts, 2012 [48]).

ФПН – фетоплацентарная недостаточность, НЭК – некротизирующий энтероколит, НФАИТ – неонатальная/фетальная аллоиммунная тромбоцитопения.

ной нормализацией в районе 10-го дня жизни. Соответственно, тяжелая тромбоцитопения, сопровождающаяся геморрагическими проявлениями и не подвергшаяся обратному развитию в течение первых 2 недель жизни, не может быть только следствием патологии плаценты.

Исследователи, изучавшие этот вид ранней неонатальной тромбоцитопении, отмечают, что она часто сочетается с другими гематологическими аномалиями – нейтропенией, повышенным содержанием циркулирующих эритробластов, а также повышением гемоглобина и гематокрита [12–14].

Второй по частоте причиной тромбоцитопении недоношенных в течение первых 72 ч жизни является асфиксия в родах с последующим развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС). Показано, что частота развития тромбоцитопении у детей с перинатальным гипоксическим поражением ЦНС составляет 31–51% и коррелирует с удлинением протромбинового времени и уровнем лактата, т.е. маркерами ДВС-синдрома. Самые низкие цифры Тр достигаются к 3-му дню (медиана $75 \cdot 10^9/\text{л}$) и восстанавливаются к 19–21-му дню; спонтанная кровоточивость наблюдается редко [15, 16].

Сепсис, вызванный кишечной палочкой и стрептококком группы В, формирует третью по частоте этиологическую группу ранних неонатальных тромбоцитопений недоношенных. У этих пациентов тромбоцитопения выявляется с частотой около 50–60% и никогда не является единственным симптомом, сопровождая множественные проявления, свойственные тяжелому острому инфекционному процессу. Частота развития тяжелой тромбоцитопении ($<50 \cdot 10^9/\text{л}$) при неонатальном сепсисе составляет около 20% и ее вероятность выше при сепсисе, вызванном грамотрицательными возбудителями, чем грамположительными. У 15% пациентов с тромбоцитопенией менее $50 \cdot 10^9/\text{л}$ течение сепсиса осложняется внутричерепным кровоизлиянием или диффузным легочным кровотечением. Механизмом развития тромбоцитопении является повышенное потребление Тр с повышением уровня тромбозетина; медиана интервала восстановления Тр при успешной терапии составляет 6 дней [17–19].

Четвертой по частоте группой неонатальных тромбоцитопений недоношенных являются аллоиммунные и ауто(транс)иммунные тромбоцитопении. В отличие от доношенных новорожденных, у которых проникающие через плаценту аутоиммунные или аллоиммунные АТ к Тр являются самой частой причиной развития тромбоцитопений, у недоношенных, рожденных от матерей с нормальным числом Тр и без анамнеза иммунной тромбоцитопении (ИТП) или семейного анамнеза неонатальной/фетальной или аллоиммунной тромбоцитопении (НФАИТ), поиск антигематогенных АТ или/и типирование тромбоцитарных антигенов матери и ребенка необходимы только после исключения более частых причин тромбоцитопении.

Поздняя тромбоцитопения недоношенных. Ведущей причиной тромбоцитопении у недоношенных, наступающей после 72 ч постнатальной жизни, являются инфекции прежде всего бактериальной этиологии или грибковый сепсис, а также некротизирующий энтероколит (НЭК). При бактериальном сепсисе тромбоцитопения существенно чаще развивается при грамотрицательной этиологии (*Klebsiella*, *Enterobacter*) – около 60%, чем при грамположительной – порядка 30%, однако наивысшая частота тромбоцитопении присуща смешанным инфекциям, вызванным грамотрицательной флорой и грибами – около 90% [20, 21]. В то же время в других исследованиях частота тромбоцитопении при позднем сепсисе недоношенных существенно ниже и не коррелирует с типом возбудителя [22]. В любом случае, у недоношенных пациентов с сепсисом развитие глубокой тромбоцитопении является фактором риска летального исхода [19, 23].

Еще в 1976 г. была отмечена высокая частота (около 90%) тромбоцитопении $<150 \cdot 10^9/\text{л}$ при НЭК у недоношенных. При этом у 35% пациентов с тромбоцитопенией развились кровотечения [24]. Причина развития тромбоцитопении при НЭК идентична таковой при грамотрицательной бактериемии – эндотоксемии с развитием сепсиса и повышенным потреблением Тр [25], причем снижение Тр ниже $100 \cdot 10^9/\text{л}$ и быстрое их падение в ходе заболевания являются предикторами летального исхода [26].

Группу редких причин, как ранних, так и отсроченных (>72 ч от рождения) неонатальных тромбоцитопений недоношенных формируют врожденные синдромы костномозговой недостаточности (амегакариоцитарная тромбоцитопения, анемия Фанкони, врожденный дискератоз, TAR-синдром), вирусные инфекции (цитомегаловирус, герпес, краснуха, Коксаки В, парвовирус), врожденные миелоидные лейкозы, иммунодефицитные синдромы (синдром Вискотта–Олдрича), транзиторный аномальный миелопоэз (ТАМ) при синдроме Дауна, некоторые аминоацидурии и синдром Казабаха–Мерритт (см. ниже).

Следует отметить, что за исключением случаев иммунного клиренса Тр (аллоиммунная, ауто(транс)иммунная) и врожденной амегакариоцитарной тромбоцитопении изолированная тромбоцитопения в неонатальном периоде у недоношенных практически не встречается, т.е. тромбоцитопения является вторичной по отношению к основному клиническому синдрому и сопровождается другими клиническими симптомами и гематологическими аномалиями.

Тромбоцитопения у доношенных новорожденных

Неонатальная/фетальная аллоиммунная тромбоцитопения. Самой частой причиной тромбоцитопении у доношенных новорожденных является неонатальная/фетальная аллоиммунная тромбоцитопения (НФАИТ), которая встречается у 1 из 1000 новорожденных.

Она обусловлена аллосенсибилизацией матери отсутствующими у нее антигенами Тр плода в результате фетоматеринской микротрансфузии, синтезом антитромбоцитарных АТ, проникновением их через плаценту и клиренсом Тр плода. В настоящее время идентифицировано 37 полиморфных антигенов Тр, из них 36 хотя бы у одного пациента служили мишенью при НФАИТ [27]. В то же время доминирующим иммуногеном (74% всех случаев НФАИТ в белой популяции) является антиген тромбоцитов 1 (НРА-1) [28, 29]. Этот антиген расположен на бета-цепи комплекса Ib/IIIa и имеет два аллельных главных антигенных варианта – НРА-1а и НРА-1б. При этом генотипы НРА-1а/НРА-1а и НРА-1б/НРА-1б представлены у 98% белой популяции, а генотип НРА-1б/НРА-1б – у 2% и аллосенсибилизация к антигену НРА-1а встречается у гомозигот по НРА-1б достаточно часто. Вторым по частоте антигеном Тр, вовлеченным в патогенез НФАИТ (15% всех случаев), является антиген НРА-5, который экспрессируется на альфа-цепи гликопротеина GPIIb/IIIa Тр и существует в двух аллельных вариантах НРА-5а и НРА-5б. Несмотря на достаточно высокую вероятность несовместимости матери и плода по различным тромбоцитарным антигенам (примерно 1:50), частота развития НФАИТ существенно ниже. Объяснением этого несоответствия является необходимость определенных генотипов НЛА для эффективного представления тромбоцитарных антигенов Т-лимфоцитам. Так, вероятность аллосенсибилизации к НРА-1а и продукция АТ соответствующей специфичности с наибольшей вероятностью происходят при наличии у беременной аллеля $\text{DRB3}^*01:01$ (ранее DRw52a) [30]. Недавно на мышиных моделях было продемонстрировано, что может существовать прямая связь между аллоиммунизацией к тромбоцитарным антигенам плода и фетоплацентарной недостаточностью с задержкой внутриутробного развития и невынашиванием беременности. Повреждение плаценты в этой экспериментальной системе опосредовалось активированными НК-клетками [31].

При отсутствии специфического лечения вероятность развития тяжелых кровотечений у новорожденного, в частности внутричерепного кровоизлияния, при НФАИТ составляет 10–20% [32]. Более того, внутричерепное кровоизлияние может произойти внутриутробно, начиная с 20-й недели беременности [33], поскольку Тр начинают экспрессировать НРА-1 антиген, начиная с 18-й недели гестации [34].

Типичным проявлением НФАИТ является глубокая ($<50 \cdot 10^9/\text{л}$, чаще $<20 \cdot 10^9/\text{л}$) изолированная тромбоцитопения, которая не объяснима другими причинами (асфиксия, сепсис, внутриутробные инфекции) и развивается в первые 24–48 ч после рождения. Доказывается НФАИТ обнаружением АТ соответствующей специфичности в крови матери методом МАРА [35], однако в России этот тест в широкой практике не доступен, равно как недоступно и серологиче-

ское и молекулярное типирование антигенов Тр, которое может косвенно подтвердить наличие НФАИТ.

Естественное течение НФАИТ может быть вариабельным и тромбоцитопения может персистировать вплоть до 8–12-й недели жизни, хотя чаще всего нормализация или повышение числа Тр до безопасных цифр наступают к концу 1-й недели. Необходимо отметить, что тяжесть НФАИТ в типичных случаях нарастает с каждой последующей беременностью с нарастанием риска внутримозгового кровоизлияния на этапе внутриутробного развития. Именно при НФАИТ необходимо проведение кордоцентеза для контроля наличия тромбоцитопении и внутриутробных трансфузий Тр [36].

Сразу после рождения ребенка с возможной или доказанной НФАИТ необходимо взятие крови из вены (не из пятки и не из пуповинной крови) с подсчетом количества Тр, а также выполнение транскраниального УЗИ с целью выявления внутричерепного кровоизлияния. Прогноз у детей с НФАИТ при наличии внутричерепного кровоизлияния крайне серьезен, и летальность может превышать 50% [37]. При наличии кровоизлияния независимо от количества Тр необходимо переливание концентрата Тр, не несущих соответствующего антигена, т.е. НРА-1а и НРА-5а. Если кровоточивости нет, то переливание Тр показано при снижении Тр менее $50 \cdot 10^9/\text{л}$ [38, 39]. К сожалению, отсутствие широких возможностей типирования тромбоцитарных антигенов делает эту задачу в России невыполнимой [40]. Логичным решением представляется трансфузия тромбоконцентрата от матери, однако, согласно данным нашего экспресс-опроса, этот терапевтический маневр практически не применяется (И.Г. Солдатова). В этих условиях прагматичным подходом является проведение терапии высокодозным иммуноглобулином (ВВИГ, 1000 мг/кг в сутки в течение 2 дней) в сочетании с трансфузией тромбоконцентрата. Повышение количества Тр после терапии ВВИГ может быть отсрочено до 36–48 ч, поэтому единственным эффективным вмешательством для немедленной коррекции являются именно трансфузии тромбоконцентрата [41, 42]. Глюкокортикоиды при НФАИТ неэффективны.

Следует еще раз подчеркнуть, что тяжесть тромбоцитопении при НФАИТ нарастает с каждой последующей беременностью, что делает абсолютно необходимой четкую диагностику этого синдрома у первого ребенка для решения вопроса о ведении последующих беременностей. Также надо отметить, что даже интенсивное лечение беременной высокодозным иммуноглобулином (1000 мг/кг 1 раз в неделю) недостаточно эффективно по сравнению с кордоцентезом и трансфузиями НРА-совместимых Тр.

Трансиммунная тромбоцитопения (неонатальная аутоиммунная тромбоцитопения)

В отличие от новорожденных с НФАИТ, развитие трансиммунной тромбоцитопении можно

Сравнительная характеристика НФАИТ и трансиммунной тромбоцитопении новорожденных

| Показатели | НФАИТ | Трансиммунная тромбоцитопения |
|--|---|---|
| Причина | Аллосенсибилизация к тромбоцитарным антигенам | Проникновение через плаценту аутоАТ при первичной или вторичной иммунной тромбоцитопении |
| Тяжесть | Тяжелая | Чаще нетяжелая |
| Вероятность внутричерепного кровоизлияния (ВЧК) | 10–20%, в т.ч. внутриутробно, летальность при ВЧК > 50% | Низкая |
| Нарастание тяжести при последующих беременностях | Типично | Нет |
| Естественное разрешение | Чаще к концу 1-й недели, может персистировать до 8–12 недель | |
| Диагностика | МАИРА, генотипирование НРА-антигенов (первые роды), кордоцентез и подсчет Тр (последующие беременности) | Анамнез ИТП или вторичной иммунной тромбоцитопении у матери |
| Лечение антенатально | Внутриутробные трансфузии НРА-совместимых Тр | Лечение матери при необходимости повышения числа Тр (глюкокортикоиды, спленэктомия, ВВИГ) |
| Мониторинг постнатально | Анализ крови, взятой венепункцией, с подсчетом Тр (не из пятки и не из пуповинной крови) при рождении и через 24 ч после рождения | |
| Транскраниальная ультрасонография при рождении | Обязательно | Только при тромбоцитопении $< 30 \cdot 10^9/\text{л}$ |
| Лечение постнатально | Трансфузии НРА-1а (-) и НРА-5а (-) Тр при кровоточивости или снижении Тр ниже $50 \cdot 10^9/\text{л}$ без кровоточивости ВВИГ | ВВИГ при снижении Тр ниже $30 \cdot 10^9/\text{л}$ |

предсказать и у детей, рожденных от I беременности. Основой диагностики является сбор анамнеза у беременной на предмет наличия ИТП (в т.ч. и в давнем анамнезе, анализ крови с подсчетом Тр и скрининг на наличие аутоиммунных заболеваний, в частности системной красной волчанки). Важно подчеркнуть, что вероятность и тяжесть развития тромбоцитопении у новорожденного не зависят от числа Тр у матери [43]. Соответственно, у новорожденных, находящихся в группе риска по развитию трансиммунной тромбоцитопении, необходим подсчет Тр после рождения (кровь необходимо брать путем венепункции). При нормальном содержании Тр ($> 150 \cdot 10^9/\text{л}$) дальнейшего мониторинга не требуется, поскольку вероятность клинически значимого снижения числа Тр в дальнейшем является практически нулевой. Однако при любой степени тромбоцитопении необходимо повторение анализа через 2–3 дня, когда число Тр обычно достигает надира. При тромбоцитопении $< 30 \cdot 10^9/\text{л}$ в 1-ю неделю жизни и $< 20 \cdot 10^9/\text{л}$ в дальнейшем показано проведение терапии ВВИГ в дозе 1000 мг/кг массы тела в сутки, с повторением на следующий день при отсутствии повышения количества Тр более $50 \cdot 10^9/\text{л}$ [44]. При естественном течении подъем числа Тр обычно начинается на 2-й неделе жизни, однако, как и при НФАИТ, тромбоцитопения может персистировать вплоть до 12

недель [45, 46]. Не исключено, что длительная тромбоцитопения в этих случаях опосредуется секреторными антиглотромбоцитарными АТ класса IgA, содержащимися в материнском молоке [47]. Важнейшие дифференциально-диагностические критерии НФАИТ и трансиммунной тромбоцитопении приведены в табл. 2.

Редкие и очень редкие причины неонатальных тромбоцитопений

К редким и очень редким причинам неонатальных тромбоцитопений относятся тромбоцитопении, развивающиеся в рамках синдромов костномозговой недостаточности (ТАR-синдром, врожденная амегакариоцитарная тромбоцитопения), при транзитном аномальном миелопоэзе у пациентов с синдромом Дауна, при врожденных лейкозах, иммунодефицитах (синдром Вискотта–Олдрича, первичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз) и при тромбоцитопении потребления при гемангиоэндотелиомах, а также генетически обусловленных макротромбоцитопениях, связанных с мутациями в гене тяжелой цепи гладкомышечного миозина (табл. 3).

При многих из этих синдромов тромбоцитопения не является изолированным признаком и сопровождается другими клиническими, гематологическими и органными аномалиями – лихорадкой, анемией, гиперлейкоцитозом,

Редкие причины неонатальных тромбоцитопений

| Важнейшие редкие причины неонатальных тромбоцитопений |
|---|
| Первичные иммунодефицитные синдромы Синдром Вискотта–Олдрича и X-сцепленная тромбоцитопения Первичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз |
| Врожденные синдромы костномозговой недостаточности Врожденная амегакариоцитарная тромбоцитопения Тромбоцитопения с отсутствием лучевой кости (TAR-синдром) Анемия Фанкони Конгенитальный дискератоз |
| Врожденные лейкозы |
| Предлейкемические синдромы Транзиторный аномальный миелопоэз при синдроме Дауна Семейная тромбоцитопения/тромбоцитопатия с риском трансформации в лейкоз (гетерозиготные мутации в генах <i>RUNX1</i> , <i>ETV6</i> , <i>ANKRD26</i>) |
| Макротромбоцитопении Мутации в гене <i>MUN9</i> |
| Аминоацидурии Пропионовая и метилмалоновая |

высоким содержанием бластных клеток и незрелых предшественником эритропоэза в периферической крови, а также увеличением печени, селезенки или периферических лимфатических узлов. Иногда у таких пациентов диагноз можно установить сразу – например, при транзитном аномальном гемопоэзе при синдроме Дауна, но чаще требуются исследование костного мозга и выполнение цитогенетических и молекулярно-генетических исследований.

В случаях изолированной тромбоцитопении путь к правильному диагнозу иногда занимает не одну неделю и может в конечном итоге потребовать проведения секвенирования таргетных панелей генов или полноэкзомного секвенирования.

В нашей практике мы отмечаем, что существенные трудности отмечаются при диагностике тромбоцитопении в рамках синдрома Вискотта–Олдрича, при котором новорожденные часто заболевают цитомегаловирусной инфекцией и тромбоцитопения трактуется именно как проявление ЦМВ-болезни. Кроме того, мы наблюдали несколько пациентов с глубокой тромбоцитопенией в результате массивного потребления Тр (синдром Казабаха–Мерритт) при висцеральной локализации гемангиом. При локализации гемангиом в печени или селезенке без каких-либо проявлений на коже, в подкожной жировой клетчатке или мышцах для диагностики необходимо проводить направленные визуализационные исследования с внутривенным контрастированием (рис. 2). Важной «подсказкой» для диагностики синдрома Казабаха–Мерритт является сопутствующая коагулопатия.

Заключение

Тромбоцитопении у детей первого месяца жизни встречаются часто и могут являться непростым диагностическим вызовом. У большинства пациентов с тромбоцитопениями диагноз устанавливается в процессе междисциплинарного взаимодействия акушеров, неонатоло-



Рис. 2. МРТ-исследование с контрастным усилением: диссеминированный ангиоматоз печени с синдромом Казабаха–Мерритт у ребенка с изолированной тромбоцитопенией.

гов и гематологов с применением ограниченного набора диагностических тестов. К сожалению, в нашей стране точная диагностика самой частой и опасной патологии, поражающей доношенных новорожденных – неонатальной/фетальной аллоиммунной тромбоцитопении, не является повсеместно доступной, так же как не является широко доступной практика антенатального контроля количества Тр у плода с решением вопроса о внутриутробных трансфузиях. Это, несомненно, резко увеличивает как риск смерти плода и новорожденного, так и тяжелых неврологических последствий в результате внутричерепных кровоизлияний и, учитывая частоту встречаемости, должно стать одним из приоритетов развития перинатальной медицины. Для этого необходимо внедрить хорошо отработанные и зарекомендовавшие себя алгоритмы [41]. В то же время выявление редких причин тромбоцитопений новорожденных трудно описать диагностическими алгоритмами и требует

прежде всего высокого уровня настороженности и эффективного междисциплинарного подхода, поскольку ранняя диагностика позволяет принять правильные терапевтические решения и предотвратить тяжелые последствия.

Финансовая поддержка и конфликт интересов:
работа выполнена без финансовой поддержки, авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов.
Maschan A.A.  0000-0002-0016-6698
Novichkova G.A.  0000-0002-2322-5734

Литература

1. Van den Hof MC, Nicolaidis KH. Platelet count in normal, small, and anemic fetuses. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1990; 162: 735–739.
2. Forestier F, Daffos F, Catherine N, Renard M, Andreux J-P. Developmental hematopoiesis in normal human fetal blood. *Blood*. 1991; 77: 2360–2363.
3. Ulusoy E, Tüfekçi O, Duman N, Kumral A, Irken G, Oren H. Thrombocytopenia in neonates: causes and outcomes. *Ann. Hematol*. 2013; 92 (7): 961–967.
4. Burrows RF, Kelton JG. Thrombocytopenia at delivery: a prospective survey of 6715 deliveries. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1990; 162: 731–734.
5. Castle V, Andrew M, Kelton J, Giron D, Johnston M, Carter C. Frequency and mechanism of neonatal thrombocytopenia. *Journal of Pediatrics*. 1986; 108: 749–755.
6. Sainio S, Jarvenpää AL, Renlund M, Riikonen S, Teramo K, Kekomäki R. Thrombocytopenia in term infants: a population-based study. *Obstetrics and Gynecology*. 2000; 95: 441–446.
7. Murray NA, Howarth LJ, McCloy MP, Letsky EA, Roberts IA. Platelet transfusion in the management of severe thrombocytopenia in neonatal intensive care unit patients. *Transfus. Med*. 2002; 12: 35–41.
8. Andrew M, Vegh P, Caco C, Kirpalani H, Jefferies A, Ohlsson A, Watts J, Saigal S, Milner R, Wang E. A randomized, controlled trial of platelet transfusions in thrombocytopenic premature infants 2. *J. Pediatr*. 1993; 123: 285–290.
9. Josephson CD, Su LL, Christensen RD, Hillyer CD, Castillejo MI, Emory MR, Lin Y, Hume H, Easley K, Poterjoy B, Sola-Visner M. Platelet transfusion practices among neonatologists in the United States and Canada: results of a survey. *Pediatrics*. 2009; 123: 278–285.
10. Litt JS, Hecht JL. Placental pathology and neonatal thrombocytopenia: lesion type is associated with increased risk. *J. Perinatol*. 2014; 34 (12): 914–916.
11. Zook KJ, Mackley AB, Kern J, Paul DA. Hematologic effects of placental pathology on very low birthweight infants born to mothers with preeclampsia. *J. Perinatol*. 2009; 29 (1): 8–12.
12. Murray NA, Roberts IA. Circulating megakaryocytes and their progenitors in early thrombocytopenia in preterm neonates. *Pediatric Research*. 1996; 40: 112–119.
13. Kush ML, Gortner L, Harman CR, Baschat AA. Sustained hematological consequences in the first week of neonatal life secondary to placental dysfunction. *Early Hum. Dev*. 2006; 82 (1): 67–72.
14. Axt-Flüedner R, Hendrik HJ, Schmidt W. Nucleated red blood cell counts in growth-restricted neonates with absent or reversed-end-diastolic umbilical artery velocity. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol*. 2002; 29 (4): 242–246.
15. Christensen RD, Baer VL, Yaish HM. Thrombocytopenia in late preterm and term neonates after perinatal asphyxia. *Transfusion*. 2015; 55 (1): 187–196.
16. Boutaybi N, Steggerda SJ, Smits-Wintjens VE, van Zwet EW, Walther FJ, Lopriore E. Early-onset thrombocytopenia in near-term and term infants with perinatal asphyxia. *Vox Sang*. 2014; 106 (4): 361–367.
17. Ree IMC, Fustolo-Gunnink SF, Bekker V, Fijnvandraat KJ, Steggerda SJ, Lopriore E. Thrombocytopenia in neonatal sepsis: Incidence, severity and risk factors. *PLoSOne*. 2017; 12 (10): e0185581.
18. Eissa DS, El-Farrash RA. New insights into thrombopoiesis in neonatal sepsis. *Platelets*. 2013; 24 (2): 122–128.
19. Bolat F, Kılıç ŞÇ, Oflaz MB, Gülhan E, Kaya A, Güven AS, Aygüneş U, Içağasıoğlu D, Gültekin A. The prevalence and outcomes of thrombocytopenia in a neonatal intensive care unit: a three-year report. *Pediatr. Hematol. Oncol*. 2012; 29 (8): 710–720.
20. Charoo BA, Iqbal JI, Iqbal Q, Mushtaq S, Bhat AW, Nawazi I. Nosocomial sepsis-induced late onset thrombocytopenia in a neonatal tertiary care unit: a prospective study. *Hematol. Oncol. Stem. Cell Ther*. 2009; 2 (2): 349–353.
21. Torkaman M, Afsharpaiman SH, Hoseini MJ, Moradi M, Mazraati A, Amirjalali S, Kavehmanesh Z. Platelet count and neonatal sepsis: a high prevalence of *Enterobacter spp.* *Singapore Med. J*. 2009; 50 (5): 482–485.
22. Manzoni P, Mostert M, Galletto P, Gastaldo L, Gallo E, Agriesti G, Farina D. Is thrombocytopenia suggestive of organism-specific response in neonatal sepsis? *Pediatr. Int*. 2009; 51 (2): 206–210.
23. Rastogi S, Olmez I, Bhutada A, Rastogi D. Drop in platelet counts in extremely preterm neonates and its association with clinical outcomes. *J. Pediatr. Hematol. Oncol*. 2011; 33 (8): 580–584.
24. Hutter JJ Jr, Hathaway WE, Wayne ER. Hematologic abnormalities in severe neonatal necrotizing enterocolitis. *J. Pediatr*. 1976; 88 (6): 1026–1031.
25. Scheifele DW, Olsen EM, Pendray MR. Endotoxemia and thrombocytopenia during neonatal necrotizing enterocolitis. *Am. J. Clin. Pathol*. 1985; 83 (2): 227–229.
26. Ververidis M, Kiely EM, Spitz L, Drake DP, Eaton S, Pierro A. The clinical significance of thrombocytopenia in neonates with necrotizing enterocolitis. *J. Pediatr. Surg*. 2001; 36 (5): 799–803.
27. Curtis BR, McFarland JG. Human platelet antigens. *Vox Sanguinis*. 2013; 106: 93–102.
28. Davoren A, Curtis BR, Aster RH, McFarland JG. Human platelet antigen-specific alloantibodies implicated in 1162 cases of neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Transfusion*. 2004; 44: 1220–1225.
29. Newman PJ, Derbes RS, Aster RH. The human platelet alloantigens, PLA1 and PLA2, are associated with a leucine33/proline33 amino acid polymorphism in membrane glycoprotein IIIa, and are distinguishable by DNA typing. *Journal of Clinical Investigation*. 1989; 83: 1778–1781.
30. Decary F, L'Abbe D, Tremblay L, Chartrand P. The immune response to the HPA-1a antigen: association with HLA-DRw52a. *Transfusion Medicine (Oxford, England)*. 1991; 1: 55–62.
31. Yougbaré I, Tai WS, Zdravic D, Oswald BE, Lang S, Zhu G, Leong-Poi H, Qu D, Yu L, Dunk C, Zhang J, Sled JG, Lye SJ, Brkić J, Peng C, Höglund P, Croy BA, Adamson SL, Wen XY, Stewart DJ, Freedman J, Ni H. Activated NK cells cause placental dysfunction and miscarriages in fetal alloimmune thrombocytopenia. *Nat. Commun*. 2017; 8 (1): 224–236.
32. Gruel Y, Boizard B, Daffos F, Forestier F, Caen J, Wautier JL. Determination of platelet antigens and glycoproteins in the human fetus. *Blood*. 1986; 68: 488–492.
33. Bussel JB, Primiani A. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: progress and ongoing debates. *Blood. Reviews*. 2008; 22: 33–52.
34. Giovannardi Y, Daffos F, Kaplan C, Forestier F, Mac Aleese, Moirrot M. Very early intracranial haemorrhage in alloimmune fetal thrombocytopenia. *Lancet*. 1990; 336: 310.
35. Kiefel V, Santoso S, Weisheit M, Mueller-Eckhardt C. Monoclonal antibody – specific immobilization of platelet antigens (MAIPA): a new tool for the identification of platelet-reactive antibodies. *Blood*. 1987; 70: 1722–1726.
36. Bussel J, Berkowitz R, McFarland J, Lynch L, Chithara U. In-utero platelet transfusion for alloimmune thrombocytopenia. *Lancet*. 1988; 2 (8623): 1307–1308.
37. Delbos F, Bertrand G, Croisille L, Ansart-Pirenne H, Bierling P, Kaplan C. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: predictive factors of intracranial hemorrhage. *Transfusion*. 2016; 56 (1): 59–66.
38. Gibson BE, Todd A, Roberts I, Pamphilon D, Rodeck C, Bolton-Maggs P, Burbin G, Duguid J, Boulton F, Cohen H, Smith N, McClelland DB, Rowley M, Turner G. Transfusion guidelines for neonates and older children. *British Journal of Haematology*. 2004; 124: 433–453.
39. Kiefel V, Bassler D, Kroll H, Paes B, Giers G, Ditomasso J, Alber H, Berns M, Wiebe B, Quenzel EM, Hoch J, Greinacher A. Antigen-positive platelet transfusion in neonatal alloimmune thrombocytopenia (NAIT). *Blood*. 2006; 107: 3761–3763.
40. Минеева Н.В., Заварзина О.А., Сумская Г.Ф., Гавровская С.В. Выявление антитромбоцитарных антител у беременных и новорожденных. *Medline.ru*. 2012; 13 (3): 771–779.
41. Symington Paes B. Fetal and neonatal alloimmune

thrombocytopenia: harvesting the evidence to develop a clinical approach to management. American Journal of Perinatology. 2011; 28: 137–144.

42. Allen D, Verjee S, Rees S, Murphy MF, Roberts DJ. Platelet transfusion in neonatal alloimmune thrombocytopenia. Blood. 2007; 109: 388–389.

43. Barbui T, Cortelazzo S, Viero P, Buelli M, Casarotto C. Idiopathic thrombocytopenic purpura and pregnancy. Maternal platelet count and antiplatelet antibodies do not predict the risk of neonatal thrombocytopenia. Ric. Clin. Lab. 1985; 15 (2): 139–144.

44. Ballin A, Andrew M, Ling E, Perlman M, Blanchette V. High-dose intravenous gammaglobulin therapy for neonatal autoimmune thrombocytopenia. J. Pediatr. 1988; 112 (5): 789–792.

45. Gill KK, Kelton JG. Management of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy. Semin. Hematol. 2000; 37 (3): 275–289.

46. van der Lugt NM, van Kampen A, Walther FJ, Brand A, Lopriore E. Outcome and management in neonatal thrombocytopenia due to maternal idiopathic thrombocytopenic purpura. Vox Sang. 2013; 105 (3): 236–243.

47. Hauschner H, Rosenberg N, Seligsohn U, Mendelsohn R, Simmonds A, Schiff Y, Schachter Y, Aviner S, Sharon N. Persistent neonatal thrombocytopenia can be caused by IgA antiplatelet antibodies in breast milk of immune thrombocytopenic mothers. Blood. 2015; 126 (5): 661–664.

48. Chakravorty S, Roberts I. How I manage neonatal thrombocytopenia. Br. J. Haematol. 2012; 156 (2): 155–162.

© Сафина А.И., 2019

DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-2-165-170
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-2-165-170>

А.И. Сафина

ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ И ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ

Кафедра педиатрии и неонатологии КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, г. Казань, РФ



В статье дается представление о вирус-ассоциированных поражениях почек у детей. Рассматриваются основные клинические и морфологические варианты поражения почек при цитомегаловирусной инфекции, парвовирусной и Эпштейна–Бarr-вирусной инфекции. Обсуждаются вопросы лечения с позиции современных международных исследований и российских клинических рекомендаций.

Ключевые слова: дети, вирусные инфекции, вирус Эпштейна–Бarr, цитомегаловирус, парвовирус B19, поражение почек, гломеруллопатия, тубулоинтерстициальный нефрит.

Цит.: А.И. Сафина. Вирусные инфекции и поражения почек у детей. Педиатрия. 2019; 98 (2): 165–170.

A.I. Safina

VIRAL INFECTIONS AND KIDNEY LESIONS IN CHILDREN

Pediatrics and Neonatology Department, Kazan State Medical Academy – branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russia

The article describes virus-associated kidney lesions in children. It considers main clinical and morphological variants of kidney lesions caused by cytomegalovirus infection, parvovirus and Epstein–Barr virus infection; discusses treatment issues from the perspective of modern international research and Russian clinical guidelines.

Keywords: children, viral infections, Epstein–Barr virus, cytomegalovirus, parvovirus B19, kidney lesion, glomerulopathy, tubulointerstitial nephritis.

Quote: A.I. Safina. Viral infections and kidney lesions in children. Pediatrics. 2019; 98 (2): 165–170.

Контактная информация:

Сафина Асия Ильдусовна – д.м.н., проф., зав. каф. педиатрии и неонатологии КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ
Адрес: Россия, 420034, г. Казань, ул. Декабристов, 125А
Тел.: (909) 308-20-25, E-mail: safina_asia@mail.ru
Статья поступила 30.01.19, принята к печати 20.03.19.

Contact Information:

Safina Asiya Ildusovna – MD., prof., head of Pediatrics and Neonatology Department, Kazan State Medical Academy – branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
Address: Russia, 420034, Kazan, Dekabristov str., 125A
Tel.: (909) 308-20-25, E-mail: safina_asia@mail.ru
Received on Jan. 30, 2019, submitted for publication on Mar. 20, 2019.