

Благодарность: авторы статьи выражают признательность Ю.Л. Крутиковой за помощь в проведении систематизации данных и статистической обработки.

Kotlukova N.P.  0000-0001-6776-2614

Mosin I.M.  0000-0001-8257-2464

Konstantinova N.K.  0000-0002-5774-2115

Lavrova T.R.  0000-0002-8968-778X

Osmanov I.M.  0000-0003-3181-9601

Gavelya E.Yu.  0000-0002-3902-7257

Belysheva T.S.  0000-0001-5911-553X

Литература

1. Dickison P, Christou E, Wargon O. A prospective study of infantile hemangiomas with a focus on incidence and risk factors. *Pediatr. Dermatol.* 2011; 28: 663–669.

2. Luu M, Freiden IJ. Hemangioma: clinical course, complications and management. *Brit. J. Dermatol.* 2013; 169: 20–30.

3. Munden A, Butschek R, Tom WL, Marshall JS, Poettler DM, Krohne SE, Alio AB, Ritter M, Friedlander DF, Catanzarite V, Mendoza A, Smith L, Friedlander SF. Prospective study of infantile hemangiomas: incidence, clinical characteristics and association with placental anomalies. *Brit. J. Dermatol.* 2014; 170: 907–913.

4. Бережнова С.Г. Основные направления лечения гемангиом орбитальной и параорбитальной локализации у детей. *Российский офтальмологический журнал.* 2013; 6 (1): 96–102.

5. Котлукова Н.П., Рогинский В.В., Тимофеева М.Ю., Репина Э.А., Кисленко О.А. Новый взгляд на лечение инфантильных гемангиом (сосудистых гиперплазий). *Педиатрия.* 2012; 91 (6): 60–64.

6. Солдатский Ю.Л., Тимофеева М.Ю., Котлукова Н.П., Стрыгина Ю.В., Гаспарян С.Ф., Кисленко О.А. Эффективность пропранолола при лечении подскладочной гемангиомы у детей первого года жизни. *Вестник отоларингологии.* 2014; 1: 44–48.

7. Тимофеева М.Ю., Репина Э.А., Котлукова Н.П., Рогинский В.В., Архангельская О.Н., Скурдина Л.А. РНАСЕ-синдром: современные возможности диагностики и лечения. *Педиатрия.* 2013; 92 (2): 68–72.

8. Поляев Ю.А., Котлукова Н.П., Постников С.С., Мыльников А.А., Гарбузов Р.В., Константинов К.В., Нарбутов А.Г., Поляева Т.Ю. Пропранолол в лечении инфантильных гемангиом. *Детская хирургия.* 2013; 5: 35–37.

9. Репина Э.А., Рогинский В.В., Котлукова Н.П. Тактика лечения детей с сосудистыми гиперплазиями (т.н. детскими гемангиомами) челюстно-лицевой области (обзор литературы и результат собственных исследований). *Стоматология.* 2013; 34–41.

10. Котлукова Н.П., Константинова Н.К., Пыков М.И., Шаряфетдинова Г.Р., Османов И.М. Множественные гемангиомы печени у новорожденного в сочетании с врожденным пороком сердца – успешное лечение и хороший прогноз. *Педиатрия.* 2018; 97 (4): 187–191.

11. Moss HB, Sines DT, Blatt J, Dutton JJ, Proi AS. Epithelioid hemangioma responsive to oral propranolol. *Ophthal. Plast. Reconstr. Surg.* 2012; 28: 88–90.

12. Lee SM, Khwarg SI, Ahn JH. Epithelioid hemangioma of the orbit treated with oral propranolol in adult. *Can. J. Ophthalmol.* 2018; 53: e244–e246.

13. Котлукова Н.П., Рогинский В.В., Тимофеева М.Ю., Кисленко О.А., Трунина И.И., Рыбалко Н.А., Лаврова Т.Р., Гавеля Ю.В. Пропранолол – пятилетний опыт лечения сосудистых гиперплазий. IX Всероссийский конгресс «Детская кардиология», 2016: 212.

14. Захарова И.Н., Котлукова Н.П., Рогинский В.В., Соколов Ю.Ю., Зайцева О.В., Майкова И.Д., Идрисова Г.Р., Пшеничникова И.И. Что нужно знать педиатру о младенческих гемангиомах. *Медицинский совет.* 2016; 16: 32–37.

© Коллектив авторов, 2018

DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-4-62-71
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-4-62-71>

Е.В. Сунцова, Д.Д. Байгильдина, И.И. Калинина, У.Н. Петрова, А.В. Пшонкин,
 Л.А. Хачатрян, А.Ю. Щербина, Г.А. Новичкова, А.А. Масчан

СПЕКТР ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ У ДЕТЕЙ

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



Первичная иммунная тромбоцитопения (ИТП) по-прежнему является диагнозом исключения. Цель исследования: выявление у пациентов клинических и/или лабораторных признаков, нехарактерных для ИТП, позволяющих заподозрить альтернативные заболевания, имитиру-

Контактная информация:

Сунцова Елена Викторовна – научный сотрудник отдела депрессий кроветворения, миелоидных лейкозов, редких и наследственных болезней ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ
 Адрес: Россия, 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
 Тел.: (495) 287-65-70,
 E-mail: elena.suncova@fccho-moscow.ru
 Статья поступила 14.10.18, принята к печати 20.02.19.

Contact Information:

Suntsova Yelena Viktorovna – researcher at the Department of Hematopoietic Depression, Myeloid Leukemia, Rare and Hereditary Diseases of the National Scientific-Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev
 Address: Russia, 117997, Moscow, SPS-7, Samory Mashela str., 1
 Tel.: (495) 287-65-70,
 E-mail: elena.suncova@fccho-moscow.ru
 Received on Oct. 14, 2018, submitted for publication on Feb. 20, 2019.

ющие ИТП. Материалы и методы исследования: представлен собственный опыт диагностического поиска у пациентов младше 18 лет, госпитализированных в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» с 2010 по 2016 гг., с рецидивирующей или резистентной к общепринятому лечению ИТП. Результаты: при ретроспективной оценке данных 147 пациентов в 28 (19%) случаях ранее установленный диагноз был пересмотрен. В 11 (39%) случаях была диагностирована аплазия кроветворения, в 5 (18%) – первичные иммунодефицитные состояния, в 4 (14%) – синдром Фишера–Эванса, в 2 (7%) – ангиоматоз печени, в 2 (7%) – врожденная тромбоцитопения, в 2 (7%) – острый миелоидный лейкоз при синдроме Дауна, в одном (4%) – миелодиспластический синдром, в одном (4%) – лимфома Ходжкина. Медиана длительности заболевания до момента пересмотра диагноза составила 2 года (от 3 нед до 10 лет). Заключение: точная верификация диагноза способствовала лучшему пониманию патогенеза тромбоцитопении и выбору соответствующей тактики ведения пациентов.

Ключевые слова: иммунная тромбоцитопения, дифференциальная диагностика, дети.

Цит.: Е.В. Сунцова, Д.Д. Байдильдина, И.И. Калинина, У.Н. Петрова, А.В. Пшонкин, Л.А. Хачатрян, А.Ю. Щербина, Г.А. Новичкова, А.А. Масчан. Спектр дифференциальной диагностики иммунной тромбоцитопении у детей. *Педиатрия*. 2019; 98 (4): 62–71.

E.V. Suntsova, D.D. Baydildina, I.I. Kalinina, U.N. Petrova, A.V. Pshonkin, L.A. Hachatryan, A.Yu. Shcherbina, G.A. Novichkova, A.A. Maschan

SPECTRUM OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF IMMUNE THROMBOCYTOPENIA IN CHILDREN

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

Primary immune thrombocytopenia (PIT) is still the diagnosis of exclusion. Objective of the research: to identify patients with clinical and/or laboratory signs uncharacteristic for PIT, allowing to suspect alternative diseases that mimic PIT. Materials and methods: authors present their own experience of diagnostic search in patients under 18 years old, hospitalized in the National Scientific-Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev from 2010 to 2016, with recurrent or resistant to the standard treatment PIT. Results: in retrospective assessment of 147 patients data, in 28 (19%) cases previous diagnosis was revised. Hematopoiesis aplasia was diagnosed in 11 (39%) of cases, in 5 (18%) – primary immunodeficiency states, in 4 (14%) – Fisher–Evans syndrome in 2 (7%) – liver angiomas, in 2 (7%) – congenital thrombocytopenia, in 2 (7%) – acute myeloblastic leukemia with Down syndrome, in 1 (4%) – myelodysplastic syndrome, in 1 (4%) – Hodgkin's lymphoma. The median disease duration until the diagnosis review was 2 years (from 3 weeks to 10 years). Conclusion: accurate diagnosis verification contributes to a better understanding of thrombocytopenia pathogenesis and the choice of appropriate patient management tactics.

Keywords: immune thrombocytopenia, differential diagnosis, children.

Quote: E.V. Suntsova, D.D. Baydildina, I.I. Kalinina, U.N. Petrova, A.V. Pshonkin, L.A. Hachatryan, A.Yu. Shcherbina, G.A. Novichkova, A.A. Maschan. Spectrum of differential diagnosis of immune thrombocytopenia in children. *Pediatrics*. 2019; 98 (4): 62–71.

Первичная иммунная тромбоцитопения (ИТП) – это самостоятельное приобретенное иммуноопосредованное заболевание, характеризующееся изолированной тромбоцитопенией (число тромбоцитов – Тр – менее $100 \cdot 10^9/\text{л}$), вызванной повышенным синтезом антитромбоцитарных антител (АТ), проявляющееся симптомами кровоточивости различной степени выраженности, при исключении каких-либо других заболеваний, вызвавших тромбоцитопению (вторичная тромбоцитопения) [1].

Согласно современной терминологии, по длительности заболевания от момента постановки диагноза выделяют впервые выявленную, затяжную (персистирующую) и хроническую ИТП. В качестве дополнительных характери-

стик клинического течения выделяют резистентную форму у пациентов, не ответивших на один и более видов медикаментозной терапии, и рефрактерную ИТП у пациентов, не ответивших на терапию или имеющих рецидив тромбоцитопении после удаления селезенки [2–4].

Несмотря на демонстрацию патогенетической роли антитромбоцитарных АТ и существование тестов, подтверждающих наличие циркулирующих или тромбоцит-ассоциированных АТ к иммунодоминантным тромбоцитарным антигенам, ИТП по-прежнему остается диагнозом исключения [5].

Обычно впервые выявленная ИТП у детей проявляется геморрагическим синдромом на фоне изолированной тромбоцитопении после

перенесенной вирусной инфекции или вакцинации у прежде здорового ребенка, поэтому в подавляющем большинстве случаев нет диагностических сложностей и не требуется широкого диагностического поиска. Предварительный диагноз ИТП может быть с большой уверенностью установлен в случаях, когда данные анамнеза заболевания, физикального обследования, общего анализа крови и результаты морфологического исследования мазков периферической крови позволяют исключить обширный круг вторичных тромбоцитопений. Ответ на ИТП-специфическую терапию также косвенно подтверждает диагноз, но не исключает полностью вторичную иммунную причину тромбоцитопении [6].

Все методы лабораторного обследования, необходимые для диагностики ИТП и рекомендованные международными и российскими экспертами, разделены на 3 группы [1, 7]: 1) обязательные – общий анализ крови, мазок периферической крови с формулой крови, подсчет Тр и оценкой их морфологии, подсчет количества ретикулоцитов, исследование биохимического анализа крови, определение исходного содержания сывороточных иммуноглобулинов (до терапии внутривенным иммуноглобулином – ВВИГ), коагулологическое исследование, определение группы крови, резус-фактора, пробы Кумбса, исследование на ВИЧ и вирусный гепатит С; 2) информативные тесты – специфические АТ к поверхностным гликопротеидам Тр, антинуклеарные АТ, антифосфолипидные АТ (в т.ч. антикардиолипин и волчаночный антикоагулянт), анти тиреоидные АТ, ПЦР для выявления парвовируса В19 и цитомегаловируса (ЦМВ), тест на беременность у девочек пубертатного возраста; 3) тесты с неопределенной информативностью.

В случаях неклассического дебюта заболевания, а также когда у пациента после терапии первой линии сохраняются и персистируют более 3–12 мес клинически значимая тромбоцитопения и проявления тяжелой кровоточивости, эксперты в области ИТП рекомендуют повторное обследование для исключения возможных причин развития вторичной тромбоцитопении, «маскирующейся» под ИТП [8].

Зачастую уже тщательный сбор данных анамнеза позволяет заподозрить возможные причины тромбоцитопении у детей. Во всех случаях необходимо оценить семейный анамнез: количество Тр, склонность к образованию синяков, наличие кровоточивости, злокачественных заболеваний крови, аутоиммунных и других хронических болезней у родителей и ближайших родственников, случаи «семейной» ИТП. Оценка весовых и ростовых показателей при рождении, отставание физического развития и другие особенности раннего анамнеза ребенка могут быть полезны при подозрении на врожденные синдромы костномозговой недостаточности. Важно проанализировать динамику показате-

лей общего анализа крови пациента с момента рождения до начала заболевания (постепенное или внезапное появление тромбоцитопении); выявить наличие предшествующих эпизодов кровоточивости (пупочная ранка, прорезывание зубов, экстракция зубов, носовые кровотечения, ювенильные маточные кровотечения – ЮМК у девочек пубертатного возраста), их длительность и тяжесть, оценить связь начала заболевания с перенесенной инфекцией, вакцинацией, стрессом, приемом лекарств; выяснить наличие других сопутствующих заболеваний, аллергических реакций, перенесенных травм или операций [8].

Физикальное обследование больных с первичной ИТП обычно не выявляет никаких других отклонений, кроме геморрагического синдрома. Между тяжестью тромбоцитопении и выраженностью кровоточивости имеется определенная связь, однако у некоторых детей с низким числом Тр кровотечения могут быть незначительными и, напротив, значимые кровотечения могут возникать при отсутствии экстремально низких значений количества Тр. Другие факторы также могут предрасполагать к тяжелой кровоточивости (возраст, подвижность ребенка, прием препаратов, нарушающих свойства Тр, функциональные особенности Тр, дисплазии соединительной ткани, особенности строения/расположения капилляров и др.). При выявлении нетипичных для классической ИТП клинических симптомов (за исключением геморрагического синдрома), например, гипертермии, интоксикации, снижения массы тела, дерматита, нарушений пигментации кожи, гепатомегалии, спленомегалии и/или лимфаденопатии, очагов инфекции и др., требуется проведение дополнительного обследования для уточнения причины тромбоцитопении. При наличии фенотипических особенностей строения лица, аномалий развития конечностей или внутренних органов необходимо исключить врожденные заболевания (ТАR-синдром, конгенитальный дискератоз, анемия Фанкони и др.). При склонности к частым бактериальным инфекциям, проявлениях аллергического дерматита и других аутоиммунных заболеваний в семье или у ребенка требуется расширенное иммунологическое обследование для исключения первичных иммунодефицитных состояний (ПИДС) [6].

Внимательная оценка клинического анализа крови и морфологическое исследование периферической крови помогают выявить иные изменения, кроме тромбоцитопении: анемия, необъяснимая острой или хронической кровопотерей или железодефицитным состоянием, увеличение/уменьшение размеров Тр и изменение их морфологии, изменения в лейкоцитарной формуле и морфологии лейкоцитов, патологические клетки и некоторые другие изменения, дающие полезную информацию для определения дальнейшего диагностического поиска и уточнения причины тромбоцитопении [6–8]. Основные кли-

Основные клинико-лабораторные признаки, не типичные для ИТП

Обнаружение тромбоцитопении с рождения
 Семейные случаи тромбоцитопении/кровоточивости
 Сопутствующие негематологические проявления: фенотипические особенности, аномалии конечностей, пороки развития внутренних органов, аутоиммунные заболевания, нарушение слуха, зрения
 Гепатоспленомегалия, лимфаденопатия
 Лихорадка, интоксикация, потеря веса
 Анемия, необъяснимая кровопотерей или дефицитом железа
 Лейкопения, нейтропения
 Аномальная морфология Тр
 Изменения в миелограмме (бластные клетки, признаки диспоэза, угнетение ростков кроветворения)
 Неудовлетворительный ответ на ИТП-специфическую терапию

нико-лабораторные признаки, не характерные для ИТП и требующие более тщательного обследования пациентов, представлены в табл. 1.

Объем дополнительных исследований для каждого пациента определяется в зависимости от полученных анамнестических данных, клинической картины, результатов обязательных исследований и эффективности проводимой ранее терапии. Перечень дополнительных лабораторных исследований может быть довольно широким: морфология эритроцитов, развернутое биохимическое исследование крови с гемолитическими тестами (ЛДГ, гаптоглобин, билирубин), инфекционный скрининг (ВИЧ, гепатиты В, С – ВГС, вирус Эпштейна–Барр – ВЭБ, ЦМВ, парвовирус В19), субклассы сывороточных иммуноглобулинов, иммунофенотипирование с определением фракции дубль-негативных Т-лимфоцитов (CD3+CD4–/8–, TCRαβ+), концентрация витамина В₁₂, функциональная активность Тр, ДЭБ-тест на ломкость хромосом, ПНГ-клон, уровень ADAMTS13, миелограмма со стандартным цитогенетическим исследованием [8]. В некоторых случаях данные инструментальных методов (УЗИ/КТ/МРТ внутренних органов) позволяют предположить альтернативный диагноз (ангиоматоз внутренних органов, лимфаденопатия, пороки развития и др.).

При подозрении на врожденные синдромы костномозговой недостаточности (врожденный дискератоз, амегакариоцитарная тромбоцитопения), врожденные тромбоцитопении, связанные с мутацией тяжелой цепи мышечного миозина (МУН9-синдром), и ПИДС (прежде всего, синдром Вискотта–Олдрича (СВО), аутоиммунный лимфопролиферативный синдром (АЛПС) и общая переменная иммунная недостаточность (ОВИН)) может потребоваться проведение молекулярно-генетического исследования с целью поиска мутаций в ответственных генах для подтверждения диагноза. В табл. 2 представлены основные возможные причины тромбоцитопении и методы дифференциальной диагностики.

Выявление альтернативного диагноза может объяснить отсутствие ответа на проводимую специфическую терапию ИТП, способствует лучшему пониманию патогенеза развития

тромбоцитопении и определяет тактику ведения пациента и общий прогноз. При лекарственно-ассоциированной тромбоцитопении рекомендуется отмена препарата, вызвавшего тромбоцитопению. Хорошо известна ассоциация тромбоцитопении с некоторыми инфекциями (ВИЧ, ВГС, ЦМВ), при которых для контроля тромбоцитопении требуется назначение специфической противовирусной терапии. Лечение вторичной иммунной тромбоцитопении может быть менее эффективно при применении общепринятой для первичной ИТП терапии. Например, при синдроме Фишера–Эванса может потребоваться более агрессивная и длительная иммуносупрессивная терапия (ИСТ). В то же время при проведении ИСТ пациентам с подозрением на ОВИН необходимо помнить, что она может быть сопряжена со значимыми инфекционными осложнениями. Такие заболевания, как миелодиспластический синдром (МДС), врожденные формы апластической анемии (АА) и тромбоцитопении, пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) и тромботическая микроангиопатия (ТМА) при атипичном дебюте заболеваний в течение длительного времени могут протекать в виде изолированной тромбоцитопении, и пациенты получают ненужную, неэффективную терапию по схемам, рекомендованным для ИТП, вместо специализированной патогенетической или иной терапии, рекомендованной при данных состояниях. Тромбоцитопения при острых и хронических лейкозах и при лимфомах обычно не является единственным проявлением заболевания, и пациентам назначается необходимое лечение [8].

В настоящей статье мы представляем собственный опыт диагностического поиска у пациентов, поступивших в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» с диагнозом «иммунная тромбоцитопения» в связи с рецидивирующим или резистентным к стандартному лечению течением заболеванием и результаты, позволившие выявить группу пациентов с иными заболеваниями, которые имитировали ИТП.

Цель исследования – выявление у пациентов клинических и/или лабораторных признаков, нехарактерных для ИТП, позволяющих заподоз-

**Дифференциальный диагноз и исследования, необходимые для уточнения диагноза
(адаптировано из [8])**

Причины тромбоцитопении	Методы дифференциальной диагностики
Лекарственные препараты (вальпроевая кислота, гуанин-гуанидин, эстрогены и др.)	Уменьшить дозу или заменить лекарство, тестирование на определение лекарственных АТ
Инфекции	ПЦР – ВИЧ, ВГС, ВЭБ, ЦМВ, парвовирус В19, вирусы простого герпеса 6-го и 8-го типов, <i>Helicobacter pylori</i>
Вторичная ИТП	
Системная красная волчанка	Антинуклеарные АТ, АТ к двуспиральной ДНК, С3, С4, р-ANCA, с-ANCA
Общая переменная иммунная недостаточность	Количественное определение сывороточных иммуноглобулинов, титр специфических поствакцинальных АТ
Синдром Фишера–Эванса	Прямой антиглобулиновый тест (прямая проба Кумбса), ретикулоциты, признаки гемолиза
Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром	Проточная цитометрия для выявления и подсчета дубль-негативных Т-лимфоцитов (CD3+CD4 ⁻ /8 ⁻ , TCRαβ ⁺)
Хронический лимфобластный лейкоз, лимфома Ходжкина	Мазок крови, проточная цитометрия, иммуногистохимическое исследование
Негематологические новообразования	Специфическое обследование
Пароксизмальная ночная гемоглобинурия	Проточная цитометрия (CD55, CD59)
Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура	Содержание ADAMTS13 и его ингибитора
Миелодиспластический синдром/острый лимфобластный лейкоз/острый миелоидный лейкоз	Общий клинический анализ крови, миелограмма, проточная цитометрия, стандартная цитогенетика
Приобретенная (идиопатическая) апластическая анемия Врожденные синдромы костномозговой недостаточности (анемия Фанкони, врожденный дискератоз, амегакариоцитарная тромбоцитопения) Наследственные тромбоцитопении	Семейный анамнез, длительность тромбоцитопении, мазок крови, другие клинические признаки, молекулярное тестирование

речь альтернативные заболевания, имитирующие ИТП.

Материалы и методы исследования

Нами проведен ретроспективный анализ медицинской документации пациентов с диагнозом ИТП, поступивших для стационарного обследования и лечения с 2010 по 2016 гг.

У всех пациентов оценивали семейный анамнез: количество Тр, геморрагические проявления, наличие ИТП и других заболеваний у родственников; анамнез заболевания: срок выявления и длительность персистенции тромбоцитопении, дебют геморрагического синдрома (с рождения, после инфекций, вакцинаций, приема лекарств), историю кровотечений, качество ответа на терапию по поводу ИТП (гормональную, ВВИГ, анти-D, альфа-интерферон, даназол, спленэктомия и др.) и его длительность. Также оценивали результаты обследований, проведенных врачами-специалистами, для исключения ассоциации с другими клиническими признаками: предрасположенность к частым инфекционным заболеваниям, наличие других аутоиммунных заболеваний, нарушение зрения или слуха, присутствие протеинурии/нефротического синдрома и др.

Физикальный осмотр проводили для оценки типа и выраженности геморрагического синдрома, тяжести кровоточивости, цвета кожных покровов, физического развития, присутствия малых стигм дисэмбриогенеза и скелетных аномалий, наличия родимых пятен, аллергического дерматита, состояния ногтей и волос, зубной эмали, выявления гепатоспленомегалии, лимфаденопатии, лихорадки и других клинических особенностей.

Все пациенты прошли стандартное лабораторное обследование, рекомендованное при ИТП. Дополнительное дифференциально-диагностическое обследование выполняли при различных фазах течения ИТП, как при резистентном к терапии впервые выявленном заболевании, так и на этапах специфической терапии при затяжном и хроническом течении заболевания. Объем необходимого дополнительного обследования определялся в зависимости от клинической ситуации и включал: морфологию клеток периферической крови с целью поиска атипичных форм эритроцитов, лейкоцитов, подсчета размеров Тр, расширенную коагулограмму, исследование агрегации Тр и функциональной активности Тр, анализ антинуклеарных и антифосфолипидных АТ, ПЦР ЦМВ, ВЭБ, парвовируса В19, гормональные тесты, электрофорез гемоглобинов, иммунофенотипирование периферических лейкоцитов с дубль-негативной фракцией лимфоцитов, определение компонентов комплемента, концентрация витамина В₁₂, миелограмму, стандартное кариотипирование и FISH-исследование костного мозга (КМ), активность ADAMTS13, выявление клона ПНГ и молекулярно-генетические исследования. В некоторых случаях для уточнения или пересмо-

В некоторых случаях для уточнения или пересмо-

тра результатов анализа выполняли повторно. Кроме того, проводили стандартные и дополнительные инструментальные исследования: ЭКГ, УЗИ, КТ/МРТ внутренних органов с контрастным усилением и без него. При необходимости пациентов консультировали врачи различных специальностей: иммунолог, ЛОР, офтальмолог, невролог, кардиолог, нефролог.

Мы не проводили следующие исследования: определение антитромбоцитарных АТ, концентрация тромбопоэтина, время кровотечения, выживаемость Тр.

После проведения этапа обследования диагноз «ИТП» устанавливали на основании общепринятых критериев (снижение Тр ниже $100 \cdot 10^9/\text{л}$ при исключении вторичных причин тромбоцитопении) и классифицировали согласно рекомендациям экспертной группы по ИТП [1]; при выявлении специфических признаков иных заболеваний устанавливали соответствующий диагноз. Дальнейшее решение о тактике терапии пациентов принимали в зависимости от установленного диагноза.

Результаты

Проанализированы данные 147 пациентов с впервые выявленной ($n=12$), затяжной ($n=40$) и хронической ($n=95$) ИТП, госпитализированных за указанный период. На основании результатов общепринятого и дополнительного обследования, выполненных непосредственно при поступлении, в ходе терапии или в период наблюдения, 28 (19%) пациентам с ранее установленной ИТП диагноз был пересмотрен, из них большинство (22 ребенка) составили пациенты с хроническим течением ИТП, и по 3 пациента было с затяжным и впервые выявленным резистентным к терапии течением заболевания.

В данной группе из 28 пациентов, среди которых было 17 мальчиков и 11 девочек, медиана возраста на момент заболевания составила 1,9 года (от 0 до 12 лет), медиана возраста на момент госпитализации – 7,7 лет (от 1 мес до 17,2 лет), медиана длительности заболевания – 2 года (от 3 нед до 10 лет), медиана количества Тр при постановке первичного диагноза – $20 \cdot 10^9/\text{л}$ ($6\text{--}56 \cdot 10^9/\text{л}$). Заболевание протекало в тяжелой форме с кровотечениями у 17 (60%) пациентов. Предшествующее лечение по поводу ИТП с применением глюкокортикостероидов (ГКС) и ВВИГ получали 25 (89%) пациентов, из них повторными курсами 16 (57%). Вторую линию терапии (альфа-интерферон, даназол, циклоsporин А, микофенолата мофетил, ритуксимаб, элтромбопаг, ромиплостим) получили 11 (40%) пациентов. Одному пациенту была проведена спленэктомия.

На момент пересмотра диагноза в общем анализе крови пациентов медиана количества Тр составила $14 \cdot 10^9/\text{л}$ ($1\text{--}100 \cdot 10^9/\text{л}$). Большинство пациентов не имело тромбоцитарного ответа после предшествующей терапии, и 2 пациента обратились в статусе тромбоцитарного ответа (1 – парциальный и 1 – полный). Кроме тромбоцитопении, у 17 (60%) пациентов была

выявлена анемия легкой или средней степени тяжести и у одного пациента – тяжелой степени, у 11 (40%) была лейкопения. Мазок периферической крови выполняли всем пациентам для подсчета лейкоцитарной формулы, в которой у 9 (32%) пациентов обнаружена нейтропения и у 4 (14%) пациентов – аномальные клетки. По результатам оценки морфологических особенностей Тр у одного пациента были описаны большие агранулярные формы и еще у одного – гигантские формы Тр. У 7 (25%) пациентов обнаружена положительная прямая проба Кумбса. На основании данного исследования в 4 случаях при присоединении гемолиза к имеющейся ИТП был заподозрен синдром Фишера–Эванса, в 2 случаях был диагностирован ПИДС, еще в одном – лимфома Ходжкина (ЛХ). У 5 (18%) пациентов было отмечено снижение концентрации сывороточных IgM и IgG, позволившее в дальнейшем идентифицировать «иммунологические» диагнозы. Одному пациенту на основании обнаружения высокого содержания дубль-негативной фракции лимфоцитов был предположен АЛПС.

Диагностическая костномозговая пункция с целью уточнения диагноза была проведена 26 (93%) пациентам. В 13 (46%) случаях, по данным миелограммы, выявили значимое сужение ростков костномозгового кроветворения, позволившее предположить или констатировать аплазию кроветворения (всем пациентам в дальнейшем проведены цитогенетические и молекулярно-генетические исследования с целью попытки уточнить причины костномозговой недостаточности), в 2 случаях (у пациентов с синдромом Дауна) – бластную инфильтрацию КМ, на основании которой после иммунологического анализа был установлен диагноз острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), М7 вариант. По данным стандартного цитогенетического исследования

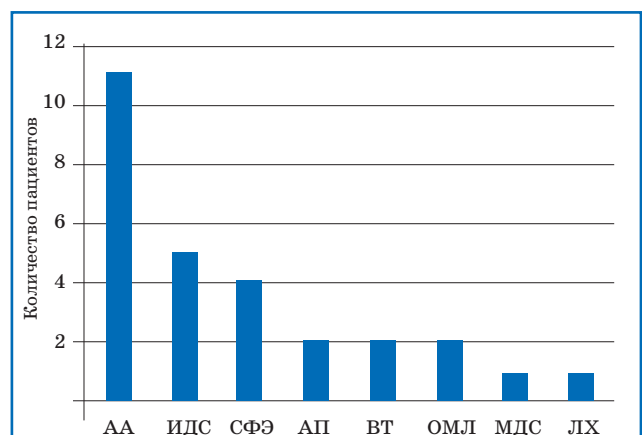


Рисунок. Распределение по нозологиям среди 28 пациентов с пересмотренным диагнозом ИТП.

АА: апластическая анемия приобретенная – 1, неуточненная – 6, конгенитальный дискератоз – 2, анемия Фанкони – 1, амегакариоцитарная тромбоцитопения – 1; ИДС: неуточненные – 1, СВО – 2, АЛПС – 1, дефект гена *CTLA4* – 1; синдром Фишера–Эванса (СФЭ); ангиоматоз печени (АП); врожденная тромбоцитопения (ВТ); синдром серых тромбоцитов – 1, МУН9-синдром – 1, МДС с моносомией хромосомы 7; ОМЛ, М7-вариант при синдроме Дауна; ЛХ.

Основания для сомнения в диагнозе ИТП, подтверждающие тесты, терапия и исход заболеваний

Пациент, №	Данные осмотра и обследований	Диагноз	Терапия	Исход
1	Развитие гемолитической анемии: снижение гемоглобина, ретикулоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, повышение билирубина, положительная проба Кумбса	Синдром Фишера–Эванса	ГКС, МФМ	Жива
2	Развитие гемолитической анемии: снижение гемоглобина, ретикулоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, повышение билирубина, положительная проба Кумбса	Синдром Фишера–Эванса	ВВИГ, ГКС, ритуксимаб, циклофосфан	Смерть
3	Негематологические симптомы (тугоухость, нефропатия), гигантские формы Тр в мазках крови, мутация в гене <i>MUN9</i>	<i>MUN9</i> -синдром	Агонисты тромбопоэтина, симптоматическая терапия	Жив
4	Лихорадка, развитие гемолитической анемии: снижение гемоглобина, ретикулоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, повышение билирубина, положительная проба Кумбса	Синдром Фишера–Эванса	ГКС, ВВИГ, циклоспорин А, МФМ, спленэктомия	Смерть
5	Снижение сывороточных иммуноглобулинов	ОВИН	Ромиплостим, иммуноглобулины	Потерян
6	Ранний возраст, резистентная тромбоцитопения, сужение ростков кроветворения, единичные мегакарициты, мутация в гене <i>MPL</i>	Амегакариоцитарная тромбоцитопения	ТГСК	Жива
7	Мужской пол, резистентная тромбоцитопения, мутация в гене <i>WAS</i>	Синдром Вискотта–Олдрича	Ромиплостим, ВВИГ, ТГСК	Жив
8	Развитие и усугубление 3-ростковой цитопении, мутации <i>WAS, MPL, RUNX1, DSC1, TINF2, TERC</i> не выявлены	Врожденная апластическая анемия неуточненная	Даназол, ТГСК	Жив
9	Развитие и усугубление 3-ростковой цитопении, мутации <i>WAS, MPL, RUNX1, DSC1</i> не выявлены	Врожденная апластическая анемия неуточненная	ТГСК	Жив
10	Фенотипические особенности, резистентная тромбоцитопения, мутация в гене <i>TINF2</i>	Врожденный дискератоз	ТГСК	Жива
11	Фенотипические особенности лица, сужение ростков кроветворения, положительный ДЭБ-тест	Анемия Фанкони	ТГСК	Жив
12	Ранний возраст, умеренная тромбоцитопения, снижение клеточности КМ, мутации <i>WAS, MPL</i> не выявлены, <i>DSC1</i> – не выполнен	Врожденная тромбоцитопения/ апластическая анемия неуточненная	Симптоматическая терапия	Жив
13	Резистентная тромбоцитопения, сужение ростков кроветворения, моносомия 7 хромосомы методом FISH	МДС, моносомия 7	ТГСК	Жив
14	Лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, снижение субпопуляций лимфоцитов и иммуноглобулинов, дубль-негативная фракция лимфоцитов 3,5%, мутации <i>WAS, MPL, KRAS, NRAS, PTPN11, SH2D1A, NPM1, BIRC4, FAS, FASLG</i> не выявлены	Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром неуточненный	ВВИГ, рапамицин	Жив
15	Лихорадка, интоксикация, лимфаденопатия, 3-ростковая цитопения, УЗИ – множественные увеличенные лимфатические узлы брюшной полости, забрюшинного пространства живота, таза, паховых областей, биопсия шейного лимфоузла	Лимфома Ходжкина, IIIa стадия	Химиотерапия, ТГСК	Смерть
16	Мужской пол, резистентная тромбоцитопения, atopический дерматит, мутация в гене <i>WAS</i>	Синдром Вискотта–Олдрича	ТГСК	Жив
17	Фенотипические особенности лица, угнетение мегакариоцитарного ростка, молекулярно-генетические исследования не выполнялись	Врожденная тромбоцитопения/ апластическая анемия неуточненная	Даназол	Потеряна
18	Развитие гемолитической анемии: снижение гемоглобина, ретикулоцитоз, повышение билирубина, положительная проба Кумбса	Синдром Фишера–Эванса	МФМ, ГКС	Жив
19	Синдром Дауна, бласты в крови и КМ 34%, иммунофенотипически М7-вариант ОМЛ	Синдром Дауна, ОМЛ, М7 вариант	Химиотерапия	Жива
20	Ранний возраст, резистентная тромбоцитопения, гипофибриногенемия, МРТ печени – множественные объемные образования (капиллярные гемангиомы)	Гемангиоматоз печени, синдром Казабаха–Меритт	Пропранолол	Жив
21	КТ органов брюшной полости – множественные гиперваскулярные образования печени (капиллярные гемангиомы)	Гемангиоматоз печени, синдром Казабаха–Меритт	Пропранолол	Жив
22	Синдром Дауна, бласты в КМ 25%, иммунофенотипически М7-вариант ОМЛ	Синдром Дауна, ОМЛ, М7 вариант	Химиотерапия	Жива
23	Развитие 3-ростковой цитопении, мутация в гене <i>TINF2</i>	Врожденный дискератоз	Даназол	Жив
24	Ранний возраст, нарастание 3-ростковой цитопении, мутации <i>WAS, MPL, RUNX1, DSC1, TINF2, TERC</i> не выявлены, ДЭБ-тест отрицательный	Врожденная апластическая анемия неуточненная	Симптоматическая терапия	Жив

Паци- ент, №	Данные осмотра и обследований	Диагноз	Терапия	Исход
25	Ранний возраст, нарастание 3-ростковой цитопении, мутации <i>MPL</i> , <i>RUNX1</i> , <i>TINF2</i> , <i>TERC</i> не выявлены, ДЭБ-тест отрицательный	Врожденная апластическая анемия неуточненная	Симптоматическая терапия	Жива
26	Тромбоцитопения средней степени тяжести, большие агранулярные формы Тр, мутация в гене <i>NBEAL2</i>	Синдром серых тромбоцитов	Симптоматическая терапия	Жив
27	Резистентная тромбоцитопения, нарастание 3-ростковой цитопении, сужение ростков кроветворения, повышение печеночных трансаминаз	Приобретенная гепатит-ассоциированная апластическая анемия	ТГСК	Жив
28	Дискордантная цитопения, снижение иммуноглобулинов, частые инфекции, лимфаденопатия, дефект гена <i>CTLA4</i>	ПИДС с дефектом гена <i>CTLA4</i>	ВВИГ, абатацепт	Жива

КМ, у одного пациента была обнаружена моносомия хромосомы 7, и пациенту был установлен миелодиспластический синдром (МДС). Еще у одного пациента с неидентифицированными ранее фенотипическими особенностями строения лица был подтвержден диагноз «анемия Фанкони» на основании положительного ДЭБ-теста. Пациенту 15 лет, страдавшему ИТП более 7 лет, получившему несколько линий терапии (в т.ч. ему была выполнена спленэктомия, через 2 года после которой развился рецидив) и продолжающему получать иммуносупрессивную терапию микофенолата мофетиллом (МФМ), была диагностирована ЛХ, которая, очевидно, является вторичным заболеванием либо по отношению к длительной иммуносупрессии, либо осложнением нерасшифрованного ПИДС. У 2 детей первого месяца жизни с изолированной тромбоцитопенией с рождения был выявлен ангиоматоз печени по данным МРТ печени и КТ органов брюшной полости, являющийся причиной тромбоцитопении как проявления синдрома Казабаха–Мерритт [9].

В некоторых случаях для верификации диагноза потребовалось проведение молекулярно-генетических исследований, при которых обнаружили специфические мутации, характерные для врожденных синдромов: *TINF2* (конгениальный дискератоз) в 2 случаях; двум мальчикам был установлен СВО [10]; по одному случаю выявлены мутация в гене *MPL* (амегакариоцитарная тромбоцитопения), *MYH9*-синдром [11], мутация в гене *NBEAL2* (синдром серых тромбоцитов), врожденное иммунодефицитное состояние с мутацией в гене *CTLA4*.

Таким образом, на основании проведенного дополнительного обследования в 11 (39%) случаях была диагностирована аплазия кроветворения: врожденная – у 10 и приобретенная – у одного пациента; в 5 (18%) случаях – иммунодефицитные состояния, в 4 (14%) случаях – неуточненный синдром Фишера–Эванса, в связи с развитием гемолиза в период терапии пациентов по поводу ИТП [12], в 2 (7%) случаях у детей первых месяцев жизни – ангиоматоз печени, а также другие заболевания, такие как врожденная тромбоцитопения, в т.ч. *MYH9*-синдром, МДС с моносомией хромосомы 7, ОМЛ у паци-

ентов с синдромом Дауна и ЛХ у рецидивировавшего после спленэктомии пациента (см. рисунок). Результаты клинически значимых исследований, установленные диагнозы, терапия и ее исходы представлены в табл. 3.

После верификации диагноза в случае необходимости пациенты получали терапию согласно соответствующим протоколам или были оставлены под наблюдением. Пациентам с аплазиями кроветворения в случаях прогрессии до тяжелых форм (6 человек) в качестве терапии была проведена аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), из них: по поводу врожденной неуточненной апластической анемии – 2, врожденного дискератоза – 1, анемии Фанкони – 1, врожденной амегакариоцитарной тромбоцитопении – 1 и приобретенной аплазии кроветворения – одному ребенку. Также ТГСК была выполнена двум пациентам с СВО и пациенту с МДС, моносомией 7. Все пациенты после ТГСК живы. Остальные пациенты с нетяжелой аплазией получали андрогены (2 человека) или были оставлены под наблюдением. Пациенты с синдромом Фишера–Эванса получали иммуносупрессивную терапию: ГКС, микофенолата мофетил, ритуксимаб, циклофосфан, или спленэктомию. Из них 2 живы в ремиссии заболевания и продолжают получать иммуносупрессивную терапию и 2 умерли без ремиссии от геморрагических осложнений на фоне глубокой тромбоцитопении после неудачи спленэктомии или иммуносупрессивной терапии. Под наблюдением оставлены пациенты с нетяжелой изолированной тромбоцитопенией. Пациенты с синдромом Дауна и ОМЛ успешно получили адаптированные протоколы химиотерапии. Ребенок с *MYH9*-синдромом находится под динамическим наблюдением совместно со смежными специалистами в связи с тугоухостью и прогрессирующим нефритом. Пациент с АЛПС получает иммуносупрессивную терапию сиролimusом и заместительную терапию иммуноглобулинами с хорошим эффектом. Пациентка с мутацией в гене *CTLA4* получает специфическую терапию абатацептом с заместительной терапией иммуноглобулинами. Пациентам с синдромом Казабаха–Мерритт и гемангиоматозом печени успешно проведена терапия пропранололом с

нормализацией количества Тр. Пациенту с ЛХ были проведены курсы химиотерапии и повторные ТГСК, но, несмотря на специализированное лечение, пациент умер от прогрессии основного заболевания.

Обсуждение

Проблемой диагностики при ИТП как у взрослых, так и детей является отсутствие надежных патогномичных признаков, подтверждающих или исключающих данное заболевание [13]. Несмотря на то, что ИТП является гетерогенным заболеванием, у детей диагностика впервые выявленной ИТП чаще всего не представляет никаких сложностей и не требует расширенного диагностического поиска. Терапия первой линии позволяет достичь стабильного тромбоцитарного ответа у большинства детей [6]. Тем не менее часть детей, подобно взрослым, развивает тяжелое хроническое или резистентное к терапии течение ИТП. Неудовлетворительный ответ на лечение может быть связан не только с истинной резистентностью болезни к терапии, но и, возможно, с другими, альтернативными причинами тромбоцитопении у пациента [8]. С целью поиска заболеваний, протекающих под маской ИТП и сопровождающихся тромбоцитопенией, требуется расширенный диагностический поиск.

По результатам анализа медицинских документов селектированной группы пациентов, направленных в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» с диагнозом ИТП, почти у 20% пациентов был заподозрен и/или подтвержден альтернативный диагноз. Обращает на себя внимание возраст детей в этой группе к моменту начала заболевания, который оказался несколько младше (медиана 2 года), чем для пациентов с «истинной» ИТП (медиана 7 лет). Уже с первого года жизни у многих пациентов отмечалась тромбоцитопения различной степени тяжести, по поводу которой проводилось лечение, направленное на ИТП с отсутствием тромбоцитарного ответа или достижением лишь временного частичного ответа. Большинство из этих пациентов имело к моменту пересмотра диагноза хроническое течение заболевания, реже затаянное или резистентное к общепринятому лечению. Дополнительные методы исследований, направленные на выявление альтернативных причин тромбоцитопении, позволили в ряде случаев верифицировать диагноз. В некоторых случаях дифференциальная диагностика оказалась несложной, например, присоединение аутоиммунного гемолиза к ИТП при диагностике синдрома Фишера–Эванса, или снижение базального уровня сывороточных иммуноглобулинов в крови (без терапии ВВИГ) при ИДС, или проведение костномозговой пункции, позволивших обнаружить сужение ростков кроветворения или бластную инфильтрацию. В других случаях потребовались дорогостоящие

и не всегда широкодоступные иммунологические, цитогенетические и молекулярно-генетические исследования, которые обеспечивают точную верификацию заболевания.

В отличие от взрослых пациентов, у которых при дифференциальной диагностике хронических резистентных форм ИТП часто выявляются МДС и системная красная волчанка (СКВ) [13, 14], в нашем наблюдении наиболее частыми диагнозами оказались аплазии кроветворения, чаще – врожденные формы и ИДС, которые у детей зачастую могут манифестировать с изолированной тромбоцитопенией. Также при дополнительном обследовании были диагностированы вторичные ИТП, редкие формы врожденных тромбоцитопений, гемангиоматоз печени, выявлен случай развития ЛХ после спленэктомии, а у пациентов с синдромом Дауна был диагностирован ОМЛ. В данную группу пациентов не попали некоторые другие случаи развития тромбоцитопений, например, при ВИЧ-инфекции, ПНГ и семейной тромбоцитопении с предрасположенностью к лейкозам. Однако необходимо помнить, что эти и другие состояния также могут проявляться изолированной тромбоцитопенией и ошибочно трактоваться как «ИТП».


Очевидно, что проведение дифференциально-диагностического поиска при ИТП необходимо не только на этапе первичной диагностики при впервые выявленной тромбоцитопении, но и в более длительные сроки, как, например, при последовательном развитии синдрома Фишера–Эванса, когда аутоиммунный гемолиз может развиваться через несколько месяцев или даже лет после ИТП, или при врожденных формах аплазии кроветворения и ИДС, при которых тромбоцитопения может быть долгое время единственным проявлением заболевания. Своевременная верификация диагноза, безусловно, необходима для выбора тактики терапии в зависимости от причины и тяжести тромбоцитопении.

Заключение

ИТП – приобретенное гематологическое заболевание, характеризующееся изолированным снижением количества Тр. ИТП по-прежнему остается диагнозом исключения. На любом этапе диагностики, лечения и наблюдения за пациентами, особенно при длительном и резистентном к общепринятой терапии течении болезни и наличии каких-либо дополнительных клинических или лабораторных признаков, не характерных для ИТП, важно помнить о необходимости продолжения дифференциально-диагностического поиска с целью верификации возможной альтернативной причины тромбоцитопении.

Источник финансирования: не указан.

Конфликт интересов: авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Suntsova E.V.  0000-0002-8404-1800

Kalinina I.I.  0000-0002-0813-5626

Литература

1. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, Chong BH, Cines DB, Gernsheimer TB, Godeau B, Grainger J, Greer I, Hunt BJ, Imbach PA, Lyons G, McMillan R, Rodeghiero F, Sanz MA, Tarantino M, Watson S, Young J, Kuter DJ. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010; 115 (2): 168–186.
2. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Cines DB, Chong BH, Cooper N, Godeau B, Lechner K, Mazzucconi MG, McMillan R, Sanz MA, Imbach P, Blanchette V, Kühn T, Ruggeri M, George JN. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*. 2009; 113 (11): 2386–2393.
3. Consolini R, Legitimo A, Caparello MC. The Centenary of Immune Thrombocytopenia - Part 1: Revising Nomenclature and Pathogenesis. *Front. Pediatr*. 2016; 4: 102.
4. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011; 117 (16): 4190–4207.
5. Stasi R, Evangelista ML, Stipa E, Buccisano F, Venditti A, Amadori S. Idiopathic thrombocytopenic purpura: current concepts in pathophysiology and management. *Thromb. Haemost.* 2008; 99 (1): 4–13.
6. Масчан А.А., Румянцев А.Г. Иммунная тромбоцитопения у детей: от консенсуса в терминологии к консенсусу в лечении. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунологии в педиатрии*. 2010; 9 (1): 5–13.
7. Масчан А.А., Ковалева Л.Г., Румянцев А.Г., Савченко В.Г., Птушкин В.В., Цветаева Н.В., Лисуков И.А., Салозуб Г.Н., Голенков А.К., Медведева Н.В., Рукавицын О.А., Иванова В.Л., Абдулкадыров К.М., Зотова И.И., Кулагин А.Д. Современные методы диагностики и лечения первичной иммунной тромбоцитопении (по итогам совещания совета экспертов). *Вопросы гематологии/онкологии и иммунологии в педиатрии*. 2010; 9 (1): 5–14.
8. Psaila B, Bussel JB. Refractory immune thrombocytopenic purpura: current strategies for investigation and management. *Br. J. Haematol*. 2008; 143 (1): 16–26.
9. Масчан А.А., Хачатрян Л.А., Сунцова Е.В., Новичкова Г.А. Дифференциальный диагноз и подходы к лечению тромбоцитопений у детей первого месяца жизни. *Педиатрия*. 2019; 92 (2): 157–165.
10. Дидковский Н.А., Крынский С.А., Малашенкова И.К., Райкина Е.В., Варламова Т.В. Особенности течения синдрома Вискотта–Олдрича в зависимости от мутаций гена WASP (обзор литературы и описание собственного клинического наблюдения). *Вопросы гематологии/онкологии и иммунологии в педиатрии*. 2016; 15 (3): 40–45.
11. Сунцова Е.В., Калинина М.П., Аксенова М.Е., Арсенева А.Ю., Плясунова С.А., Райкина Е.В., Мерсиянова И.В., Демина И.А., Горонкова О.В., Масчан А.А., Новичкова Г.А. Наследственная тромбоцитопения, ассоциированная с мутацией в гене MYN9. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунологии в педиатрии*. 2017; 16 (1): 40–47.
12. Сунцова Е.В., Байдильдина Д.Д., Кузьминова Ж.А., Калинина И.И., Петрова У.Н., Салимова Т.Ю., Пшонкин А.В., Масчан А.А., Новичкова Г.А. Синдром Фишера–Эванса. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунологии в педиатрии*. 2018; 17 (1): 75–86.
13. Меликян А.Л., Пустовая Е.И., Егорова Е.К., Калинина М.В., Колошейнова Т.И., Суборцева И.Н., Гилязитдинова Е.А., Двирник В.Н. Дифференциальная диагностика тромбоцитопений. *Онкогематология*. 2017; 12 (1): 78–87.
14. Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, Luning Prak ET. The TTP syndrome: pathogenic and clinical diversity. *Blood*. 2009; 113 (26): 6511–6521.

© Коллектив авторов, 2019

DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-4-71-77
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-4-71-77>

М.А. Кудряшова, Н.С. Погчерняева, Е.В. Фролкова

НАРУШЕНИЯ ГЕМОСТАЗА ПРИ IgA-ВАСКУЛИТЕ (ГЕНОХА–ШЕНЛЕЙНА) У ДЕТЕЙ И ИХ КОРРЕКЦИЯ

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, РФ



Цель исследования: изучить особенности различных звеньев системы гемостаза и оценить эффективность антикоагулянтной и антиагрегантной терапии при IgA-васкулите (Геноха–Шенлейна) у детей. **Материалы и методы исследования:** проведено ретро- и проспективное клиническое исследование, в которое были включены 143 пациента в возрасте до 17 лет с IgA-васкулитом Геноха–Шенлейна. Определяли количество и агрегационную активность тромбоцитов, концентрацию фибриногена, уровни D-димера, tPA, тромбомодулина, протеина

Контактная информация:

Кудряшова Мария Алексеевна – к.м.н., асс. каф. детских болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ
Адрес: Россия, 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2
Тел.: (929) 624-26-18, **E-mail:** xvosel@yandex.ru
Статья поступила 8.04.19, принята к печати 26.06.19.

Contact Information:

Kudryashova Maria Alekseevna – Ph.D., assistant of Pediatric Diseases Department, Medical Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
Address: Russia, 119048, Moscow, Trubetskaya str., 8/2
Tel.: (929) 624-26-18, **E-mail:** xvosel@yandex.ru
Received on Apr. 8, 2019, submitted for publication on Jun. 26, 2019.