

СТАТЬЯ

УДК 612.111.7:616.155.2:616-053.2

**ТРОМБОЦИТОПАТИИ У ДЕТЕЙ С НАРУШЕНИЕМ АДГЕЗИИ
И АГРЕГАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ****¹Исаева Б.Э., ²Макимбетов Э.К.**¹*Национальный центр охраны материнства и детства, Бишкек;*²*Кыргызско-Российский Славянский университет, Бишкек, e-mail: makimbetovemil@rambler.ru*

В статье рассмотрены тромбоцитопатии у детей (n = 60) с нарушениями адгезии и агрегации тромбоцитов. Обследование включало анализ клинико-anamnestических данных ребенка, а также лабораторные исследования системы гемостаза, клинический анализ крови с оценкой морфометрических характеристик тромбоцитов, определение длительности кровотечения по Дьюку, оценку функциональной активности на агрегометре, определение показателей коагулограммы. Тромбоцитопатии у девочек преобладали в группах младшего и среднего возраста, тогда как у мальчиков – среднего и старшего возраста. Тромбоцитопеническая пурпура и тромбоцитопатии несколько чаще встречались в летнее время года. Клинически при тромбоцитопатиях у всех детей был отмечен геморрагический синдром. Кровоточивость наблюдалась в 63% случаев. При тромбоцитопатии с нарушением адгезии достоверно чаще диагностировались сопутствующие заболевания со стороны пищеварительного тракта. Лабораторно отмечены определенные изменения в коагулограмме. Время свертывания было несколько удлинено, время рекальцификации имело тенденцию к верхним границам нормы. Протромбиновое время было повышено, но протромбиновый индекс был в пределах нормы, как и фибриноген. Среднее значение АЧТВ было в пределах нормальных значений. основополагающим фактором в диагностике тромбоцитопатий у детей является комплекс клинических проявлений повышенной кровоточивости определенного типа.

Ключевые слова: дети, тромбоцитопатии, симптомы, геморрагии, анализы**THROMBOCYTOPATHIES IN CHILDREN WITH IMPAIRED
PLATELET ADHESION AND AGGREGATION****¹Isaeva B.E., ²Makimbetov E.K.**¹*National center for maternal and child health, Bishkek;*²*Kyrgyz-Russian Slavic university, Bishkek, e-mail: makimbetovemil@rambler.ru*

The article deals with thrombocytopathies in children (n = 60). The examination included analysis of clinical and anamnesic data of the child, as well as laboratory studies of the hemostasis system, clinical blood analysis with assessment of morphometric characteristics of platelets, determination of the duration of bleeding by Duke, assessment of functional activity on the aggregometer, and determination of coagulogram indicators. Thrombocytopathies in girls predominated in the younger and middle-aged groups, while in boys – in the middle and older age groups. Thrombocytopenic purpura of thrombocytopathy and somewhat more common in the summer. Clinically, all children with thrombocytopathies had hemorrhagic syndrome. Bleeding was observed in 63% of cases. In thrombocytopathy with impaired adhesion, concomitant diseases of the digestive tract were significantly more frequently diagnosed. Laboratory determined changes in the coagulogram were noted. The clotting time was somewhat extended, the recalcification time tended to the upper limits of the norm. Prothrombin time was increased, but the prothrombin index was within normal limits, as was fibrinogen. The mean value of activated partial thromboplastin time (APTT) was in the normal range. A fundamental factor in the diagnosis of thrombocytopathies in children is the complex of clinical manifestations of increased bleeding of a certain type.

Keywords: children, thrombocytopathies, symptoms, hemorrhages, tests

Многими исследователями доказана преобладающая частота нарушений тромбоцитарного компонента гемостаза среди причин (70–80%) повышенной кровоточивости [1, с. 55; 2, с. 18]. Диагностика тромбоцитопатии для выявления характера нарушений и механизмов тромбоцитарных дисфункций необходима для проведения целенаправленного лечения, подготовки к плановым оперативным вмешательствам, а также для решения некоторых медико-социальных проблем [3, с. 339]. В клинической практике исследование гемостаза осуществляется чаще всего в двух принципиально разных ситуациях в urgentных

условиях в стационаре, при возникновении геморрагий и в плановом порядке на неоттягощенном фоне. Это обеспечивает выявление и дифференциальную диагностику различных видов тромбоцитопатий, как приобретенных, так и врожденных. Диагностика тромбоцитопатий представляет собой длительный многоступенчатый процесс, занимающий в общей сложности несколько месяцев [4, с. 1112; 5, с. 8]. Высокая доля пациентов с кожно-слизистым кровоточивым диатезом и подозрением на наследственное или приобретенное нарушение тромбоцитов остаются без диагноза даже после всестороннего лабораторного

обследования. Поэтому некоторыми исследователями разработан стандартизированный и модульный метод проточной цитометрии, который способствует рациональному поэтапному выяснению нарушений функции тромбоцитов. Из-за одновременного анализа из четырех флуорофоров в базовый дизайн панели, авторы предложили определение наиболее распространенных и клинически значимых нарушений: тромбастению Гланцмана, тромбастению рецепторов фибриногена, синдрома Бернара-Сулье, фон Виллебранда и др. [6, с. 348]. Так, по мнению Nava T. и др. (2018), наследственные нарушения функции тромбоцитов были доступны идентификации в течение более чем 50 лет с помощью тестов на агрегацию и секрецию. Существуют методы решений, предназначенные для стандартизации исследования этих состояний. Большое разнообразие подходов все еще используется в лабораториях по всему миру. Несмотря на длительные лабораторные исследования, результаты были признаны неубедительными или отрицательными у значительной части пациентов с проявлениями кровотечения. Молекулярное исследование недавно выявленных тромбоцитопатий способствовало лучшему пониманию сложности функции тромбоцитов. Тромбоцитопатии, когда-то считавшиеся «классическими», такие как тромбастения Гланцмана и синдром Бернара-Сулье, подверглись переоценке своей патофизиологии, и их диагноз стал более точным и информативным. Было обнаружено, что мегакариопоэз, образование тромбоцитов и их функция тесно взаимосвязаны с генными нарушениями [7, с. 150].

Цель исследования: изучить клинические характеристики тромбоцитопатии у детей с нарушением адгезии и агрегации тромбоцитов.

Материал и методы исследования

На базе Национального центра охраны материнства и детства (НЦОМИД) Минздрава Кыргызской Республики (г. Бишкек) обследовано 60 детей с проявлениями повышенной кровоточивости микроциркуляторного и смешанного типа. Соотношение по полу мальчики/девочки составило 2,3. Обследование включало анализ клинико-anamnestических данных ребенка, сезонность заболеваний, наличие сопутствующих заболеваний и оппортунистических инфекций. Изучались также лабораторные исследования системы гемостаза, клинический анализ крови с оценкой морфометрических характеристик тромбоцитов, определение длительности кровотечения по Дьюку, оценку функциональной активности

на агрегометре, определение показателей коагулограммы. Определялись уровень антигена и активность фактора Виллебранда, а также группа крови пациентов.

Результаты исследования и их обсуждение

Всего нами было обследовано 60 детей, в том числе 18 девочек (30%) и 42 мальчика (70%). У девочек преобладали дети младшего и среднего возраста, тогда как у мальчиков – дети среднего и старшего возраста (табл. 1).

Таблица 1
Характеристика детей с тромбоцитопатиями по возрасту и полу

Пол	Девочки		Мальчики		Всего	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
0–3 года	7	58,0	5	32,0	12	20
4–6 лет	7	46,6	8	53,4	15	25
7–15 лет	4	12,1	29	87,9	33	55
Всего	18	30,0	42	70,0	60	100

В табл. 2 показано, что отмечаются некоторые сезонные различия в развитии тромбоцитопенической пурпуры и тромбоцитопатии. В частности, учащаются заболевания в жаркое и теплое время года, особенно при тромбоцитопатии (43,3%). Для тромбоцитопенической пурпуры ярко выраженной сезонности не было выявлено, и практически она диагностировалась в разные времена года примерно с одинаковой частотой.

Таблица 2
Сравнение по сезонности детей с ТПП и тромбоцитопатией

Сезон года	Тромбоцитопеническая пурпура				Тромбоцитопатия, n = 60	
	Острая, n = 195		Хроническая, n = 57		Абс.	%
	Абс.	%	Абс.	%		
Зима	40	20,5	16	28,0	18	30,0
Весна	46	23,6	17	30,0	5	8,3
Лето	60	30,8	12	21,0	26	43,3
Осень	49	25,1	12	21,0	11	18,3

В табл. 3 показаны клинические проявления у детей при тромбоцитопатии. Геморрагические высыпания наблюдались у 100% детей, причем они преобладали на кожных покровах, чем на слизистых оболочках. Петехиальная сыпь с экхимозами наблюдались у 16 детей, или в 27% случаев. Обильные или диффузные геморрагиче-

ские высыпания были отмечены в 4 случаях (7%). Различного рода кровотечения характерны для детей с тромбоцитопатиями. При этом наиболее часто встречались носовые кровотечения (60%) и реже десневые с метроррагией (по 2%). Так называемое сухое течение геморрагического синдрома наблюдалось почти у трети больных. Обильные кровотечения разного рода были выявлены в 13% случаев.

Таблица 3
Клинические проявления у детей при тромбоцитопатии

Проявления геморрагического синдрома	Всего, n = 60	
	Абс.	%
Геморрагические высыпания	60	100,0
Геморрагическая сыпь на кожных покровах и на видимых слизистых оболочках	4	6,6
Петехиальная сыпь только на кожных покровах	36	60,0
Петехиальная сыпь + экхимозы	16	26,6
Обильное высыпание	4	6,6
Всего детей с кровотечением:	38	63,3
в том числе:		
носовые	36	60,0
десневые	1	1,6
маточные кровотечения у девочек пубертатного возраста	1	1,6
Среди детей с кровотечением обильные кровотечения	8	13,3
«Сухое» течение	21	35,0

У детей с тромбоцитопатиями часто являются провоцирующие факторы, которые способствуют возникновению и усилению клинических симптомов заболевания (табл. 4). Примерно в половине случаев – 31 из 60 – были выявлены провоцирующие факторы, из которых наиболее часто отмечались ОРВИ и ангина (32%). Другие провоцирующие факторы (вакцинация, стресс) встречались реже.

Таблица 4
Провоцирующие факторы у детей с тромбоцитопатиями

Провоцирующие факторы	Дети с тромбоцитопатией, n = 60	
	Абс.	%
ОРВИ и ангина	19	31,6
Вакцина	4	6,7
«Часто болеющие дети»	3	5,0
Стресс (циркумцизия, удаление зуба, экзамены)	5	8,3
Всего	31	51,7

При изучении частоты сопутствующих заболеваний у детей с тромбоцитопатиями было выявлено, что при этом чаще всего встречались заболевания желудочно-кишечного тракта и желчных путей (23%), затем ОРВИ (17%). Нередко заболеванию сопутствовала и железодефицитная анемия различной степени выраженности (15%) – табл. 5. Но чаще всего у детей с тромбоцитопатиями встречалась сочетанная патология.

Таблица 5
Сопутствующие заболевания у детей с тромбоцитопениями и тромбоцитопатией

Сопутствующие заболевания	Дети с тромбоцитопатией, n = 60
Острые вирусные респираторные инфекции	16,6
Хронические заболевания ЛОР-органов	11,6
Острые пневмонии	11,6
Патология ЖКТ и желчных путей	23,3
Кариес	11,0
Паразитарные инвазии	10
Гепатиты А, В, С	5,0
Железодефицитная анемия	15,0
Сочетанная патология	56,6

Нами при тромбоцитопатиях были изучены также оппортунистические инфекции или заболевания, вызываемые условно-патогенными вирусами или клеточными организмами (бактерии, грибы, простейшие), которые обычно не приводят к болезни у здоровых особей (с нормальной иммунной системой). Из табл. 6 видно, что при этом наиболее часто они были представлены цитомегаловирусной инфекцией – ЦМВ (30%), затем герпетической инфекцией (15%). В целом оппортунистические инфекции были обнаружены почти у половины пациентов (45%) с тромбоцитопатиями.

Таблица 6
Оппортунистические инфекции у детей с тромбоцитопатией

Сопутствующие заболевания	Дети с тромбоцитопатией (%)
ЦМВ	30,0
Герпес	15,0
Микоплазма	5,0
Уреаплазма	3,3
Токсоплазма	1,6
Вирус Эпштейна – Барр	5,0
Всего обнаружены у	45,0
Из них сочетанные инфекции	77,7

Таблица 7

Анализ периферической крови у детей с тромбоцитопатией

Показатели	0–3 года, n = 12	4–6 лет, n = 15	7–15 лет, n = 33
Гемоглобин, г/л	103,0 ± 13,0	112,8 ± 19,1	122,1 ± 9,9
Эритроциты, x 10 ¹² /л	3,7 ± 0,2	3,9 ± 0,5	4,13 ± 0,2
Лейкоциты, x 10 ⁹ /л	6,8 ± 1,4	7,4 ± 2,2	6,3 ± 1,4
Лимфоциты, %	40,1 ± 6,9	40,1 ± 9,9	37,5 ± 12,0
Нейтрофилы, %	50,1 ± 7,8	52,0 ± 10,6	53,2 ± 12,1
Тромбоциты, x 10 ⁹ /л	274,2 ± 52,1	274,2 ± 52,1	271,2 ± 58,5

При подсчете форменных элементов крови у детей с тромбоцитопатиями были получены следующие показатели (табл. 7). Практически все показатели периферической крови у детей с тромбоцитопатиями были практически в пределах нормальных значений, за исключением умеренной анемии у детей младшего возраста.

Данные коагулограммы складываются из различных тестов. Их количество меняется в зависимости от целей исследования. Различают полную и сокращенную коагулограмму, а также отдельные тесты. При тромбоцитопатиях эти данные имеют важное значение. Так, по данным коагулограммы, у детей были получены следующие изменения. Время свертывания было несколько удлинено, время рекальцификации имело тенденцию к верхним границам нормы, т.е. несколько повышено. Протромбиновое время было повышено, но протромбиновый индекс был в пределах нормы, как и фибриноген. Среднее значение АЧТВ было в пределах нормальных значений (табл. 8).

Таблица 8

Коагулограмма у детей с тромбоцитопатией

Сопутствующие заболевания	Значения в процентах, n = 60
Тромбоциты, x 10 ⁹ /л	271,2 ± 58,5
Время свертывания, минут, секунд	11 ¹ ± 4 ¹ , 4 ¹¹
Адгезия тромбоцитов, %	12,6 ± 6,3
Фибриноген, г/л	3,1 ± 1,0
Время рекальцификации	111 ± 11,0
Протромбиновое время, сек.	19,3 ± 1,3
Протромбиновый индекс, %	88,0 ± 6,0
АЧТВ, сек.	42,6 ± 1,6

Заключение

В ходе исследования сделано заключение, что основополагающим фактором в диагностике тромбоцитопатий у детей является комплекс клинических проявлений повышенной кровоточивости определенного типа. С учетом возможности длительных периодов ремиссии особую роль имеет целенаправленно собранный гемостазиологический анамнез, включающий сведения

о геморрагиях ребенка и данные о склонности к повышенной кровоточивости у всех родственников как первой, так и второй степени родства. При тромбоцитопатии с нарушением адгезии достоверно чаще диагностировались сопутствующие заболевания со стороны пищеварительного тракта, чем при впервые выявленной иммунной тромбоцитопении. При хронической иммунной тромбоцитопении и тромбоцитопатии с нарушением адгезии частота сопутствующих заболеваний не имела достоверного различия. Эти данные, по-видимому, свидетельствуют о значимой роли сопутствующих заболеваний пищеварительного тракта в формировании хронической иммунной тромбоцитопении и нарушении функции тромбоцитов. Лабораторная диагностика является необходимой для подтверждения наличия дефекта в системе гемостаза, а также уточнения его вида. В повторных исследованиях возможны некоторые отличия в лабораторных показателях одного и того же пациента. Начинать диагностику следует в наиболее раннем возрасте ребенка, что позволит дать необходимые рекомендации для предупреждения геморрагий, включая обильные кровопотери различных осложнений, анемии, а также назначить адекватное лечение.

Список литературы

1. Дёмина И.А., Кумскова М.А., Пантелеев М.А. Тромбоцитопатии // Российский Журнал детской онкологии и гематологии. 2015. № 1. С. 54–59.
2. Пшеничная К.И. Диагностика наследственных тромбоцитопатий у детей: учебно-методическое пособие. СПб.: СПбГПМА. 2004. 19 с.
3. Hinckley J., Di Paola J. Genetic basis of congenital platelet disorders. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2014. vol. 5. no. 1. P. 337–420.
4. Collins P.W., Hamilton M., Dunstan F.D., Maguire S., Nuttall D.E., Liesner R., Thomas A.E., Hanley J., Chalmers E., Blanchette V., Kemp A.M. Patterns of bruising in preschool children with inherited bleeding disorders: a longitudinal study. Arch Dis Child. 2017. vol. 102. no. 12. P. 1110–1117.
5. Laosombat V., Wongchanchailert M., Sattayasevana B. Acquired platelet dysfunction with eosinophilia in children in the south of Thailand. Platelets. 2001. vol. 12. no. 1. P. 5–14.
6. Andres O., Henning K., Strauß G., Pflug A., Manukjan G., Schulze H. Diagnosis of platelet function disorders: A standardized, rational, and modular flow cytometric approach. Platelets. 2018. vol. 29. no. 4. P. 347–356.
7. Nava T., Rivard G.E., Bonnefoy A. Challenges on the diagnostic approach of inherited platelet function disorders: Is a paradigm change necessary? Platelets. 2018. vol. 29 no. 2. P. 148–155.