

Мартынович Н.Н.¹, Толмачева О.П.², Хышова В.А.¹

Особенности клинической картины и оценка эффективности лечения иммунных тромбоцитопений у детей Иркутской области

¹ ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания 1, Россия)

² ГБУЗ «Иркутская орден «Знак почёта» областная клиническая больница» (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия)

Обоснование. В настоящее время факторы, провоцирующие развитие иммунной тромбоцитопении (ИТП) у детей, малоизучены. Острая тромбоцитопения всё чаще принимает хроническое течение. Отсутствие статистически значимых клинических и лабораторных показателей, позволяющих прогнозировать рецидивы и хронизацию заболевания, отражает актуальность данной работы. Целью данного исследования явилось изучение основных триггерных факторов, принимающих участие в развитии острых и хронических ИТП, а также оценка проведённого лечения.

Методы. Был проведён ретроспективный анализ 433 карт стационарных больных, выбывших из онкологического отделения ГБУЗ ИОДКБ г. Иркутска. Статистическая обработка полученных данных производилась с помощью программы Matlab и статистического пакета «Statistica 6.0».

Результаты. Основным триггерным фактором в развитии ИТП является ОРВИ. Дети с перенесёнными герпес-вирусными инфекциями больше подвержены развитию тромбоцитопении, однако сами вирусы не являются причиной манифестации данного заболевания. Более яркая клиника и критичное падение тромбоцитов до 0×10^9 чаще заканчиваются полным выздоровлением ребёнка, что, возможно, опосредовано применением внутривенного иммуноглобулина для лечения детей в тяжёлом состоянии. Нормализация уровня тромбоцитов в первые 10 дней от начала лечения является хорошим прогностическим признаком. Клиническая ремиссия при отсутствии нормализации уровня тромбоцитов крови в течение двух недель является тревожным знаком. При такой клинико-гематологической картине риск хронизации ИТП увеличивается.

Заключение. Необходимо динамическое наблюдение за детьми, выписанными из стационара после первого криза ИТП только с клинической ремиссией, учитывая, что пациенты находятся в группе риска по развитию хронической тромбоцитопении. У детей, которые получали иммуноглобулины в стационаре, нормализация уровня тромбоцитов происходила быстрее, чем у детей, получавших терапию только гормонами.

Ключевые слова: иммунная тромбоцитопения, хроническая иммунная тромбоцитопения, острая иммунная тромбоцитопения, пурпура

Для цитирования: Мартынович Н.Н., Толмачева О.П., Хышова В.А. Особенности клинической картины и оценка эффективности лечения иммунных тромбоцитопений у детей Иркутской области. Acta biomedica scientifica, 3 (5), 82-86, DOI 10.29413/ABS.2018-3.5.13.

Causes of Development of Acute and Chronic Thrombocytopenia in Children of Irkutsk Region

Martynovich N.N.¹, Tolmacheva O.P.², Khyshova V.A.¹

¹ Irkutsk State Medical University (ul. Krasnogo Vosstaniya 1, Irkutsk 664003, Russian Federation)

² Irkutsk Regional Clinical Hospital (Yubileyniy 100, Irkutsk 664049, Russian Federation)

Background. Immune thrombocytopenia in children is not a rare disease. Currently, this diagnosis is found in 2 times more often than 5-10 years ago. Acute immune thrombocytopenia is increasingly taking on a chronic course. Aims. At present, it is impossible to predict the outcome of the disease. But the chronic course of the disease significantly reduces the quality of life of children and their parents. The purpose of the study is to determine the likely causes of the development and chronicity of the disease. Materials and Methods. A retrospective analysis of 433 case histories of the cancer department of the Regional Children's Hospital in Irkutsk was conducted. Statistical processing of the received data was carried out with the help of the Matlab program and statistical package "Statistica 6.0". Results. The main trigger factor is ARVI and vaccination against poliomyelitis. Sensitization to herpes viruses can be a provoking factor in the development of the disease when re-encountering the virus. The brighter the clinic, the more children receive immunoglobulin treatment and the disease often ends with complete recovery. Children with minimal clinical manifestations are treated with hormones and more often the disease passes into a chronic form. Conclusion. If the child is discharged from the hospital with only a clinical improvement, then there is a greater likelihood of a chronic process.

Key words: Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic

For citation: Martynovich N.N., Tolmacheva O.P., Khyshova V.A. Causes of development of acute and chronic thrombocytopenia in children of Irkutsk region. Acta biomedica scientifica, 3 (5), 82-86, DOI 10.29413/ABS.2018-3.5.13.

ВВЕДЕНИЕ

Тромбоциты, или кровяные пластинки, представляют собой безъядерные элементы крови, главной функцией которых является обеспечение полноценного гемостаза в кровяном русле организма. Одной из основных аномалий тромбоцитов является их количественная недостаточность. Снижение числа тромбоцитов в крови ниже нормального возрастного диапазона называют тромбоцитопениями (ИТП) [5, 9]. Заболевание считается наиболее распространённой иммунной гемопатией с частотой развития около 16–32 случаев на 1 млн населения в год [6]. Несмотря на кажущуюся внешнюю «лёгкость» заболевания, оно приводит к существенной психологической и социальной дезадаптации пациента со значительным снижением качества его жизни [8]. Кроме этого, при ИТП риск угрожающих жизни кровотечений достаточно высок и составляет 5,0 % [1]. Общий риск летального исхода относительно популяции, хотя в целом и определяется невысоким коэффициентом (1,3), но может достигать и 4,2 при длительно наблюдающемся уровне тромбоцитов менее $30 \times 10^9/\text{л}$ в течение 2 лет после верификации диагноза [11]. До настоящего времени специалисты отмечают неоднородность патогенетических механизмов, лежащих в основе ИТП. Отсутствие достоверных клинических и лабораторных показателей, позволяющих прогнозировать рецидивы и хронизацию заболевания, отражают актуальность данной работы. Острая тромбоцитопения в настоящее время всё чаще принимает хроническое течение у детей [2, 3]. Дети с повторяющимися атаками входят в группу риска по развитию массивных кровотечений и ишемических повреждений внутренних органов, в том числе и головного мозга. Кровоизлияния в головной мозг у детей в настоящее время не являются казуистикой. «Профузные кровотечения» с развитием тяжёлой постгеморрагической анемии представляют опасность для жизни больного, и с возрастом риски развития осложнений только увеличиваются. Важно отметить, что до сих пор отдалённые последствия ИТП малоизучены, но любое оперативное вмешательство у человека, в анамнезе которого имелась тромбоцитопения, имеет большие риски развития осложнений как во время операции, так и в послеоперационном периоде [4, 7]. Педиатры должны понимать, что любой стресс для ребёнка с хронической формой тромбоцитопении может спровоцировать новый криз, а так как ребёнок в дошкольном и школьном возрасте подвергается постоянным стрессам, связанным с учёбой, контактами со сверстниками, переменой места и т.д. (не стоит забывать и о стрессах, связанных с физиологическим ростом и развитием в период полового созревания), то предугадать и, соответственно, предупредить развитие нового криза практически невозможно. В настоящее время нарушения гемостаза приобретают особую актуальность в детской практике, так как легко усугубляются на фоне физиологической нестабильности до конца несформированных систем.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Было проведено ретроспективное исследование. Объектами исследования являлись медицинские

карты стационарного больного (форма 003/у). Был проведён анализ 433 карт стационарных больных, выбывших из онкологического отделения ГБУЗ ИОДКБ г. Иркутска. В исследование были включены все истории болезни с диагнозом «иммунная тромбоцитопения», поступившие в стационар за период с 2010 по 2016 гг. На этапе подготовки эти истории были разделены на две группы: острые и хронические иммунные тромбоцитопении. Статистическая обработка полученных данных производилась с помощью программы Matlab (MathWorks, USA) и статистического пакета «Statistica 6.0» (StatSoft Inc., USA). Проводилось вычисление средних величин и ошибки среднего. Данные, подчиняющиеся законам нормального распределения, были проанализированы на значимость различий с помощью критерия Стьюдента при уровне значимости 95 % ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Перед началом исследования все дети были разделены на две группы: первая группа – острые иммунные тромбоцитопении (ОИТП) (357 историй болезни; 82 %), вторая группа – хронические иммунные тромбоцитопении (ХИТП) (76 историй болезни; 18 %). При исследовании географического состава изучаемой группы больных нами не было выявлено как статистически значимых различий по количественному составу, так и особенностей в течении заболевания у детей сельского и городского населения. Средний возраст детей в обеих исследуемых группах составил $7 \pm 1,25$ года. В группе ОИТП средний возраст составил $5,21 \pm 2,96$ года, в группе ХИТП – $9,45 \pm 3,45$ года. Ранжирование по половому признаку показало, что значимого гендерного разделения в первой группе детей с ОИТП нет: мальчиков – 53 %, девочек – 47 %. Во второй исследуемой группе с ХИТП значительно преобладает количество мальчиков над девочками – 75 % и 25 % соответственно.

При изучении анамнеза *morbi* были выявлены основные триггерные факторы, которые, вероятно, послужили причиной развития первой атаки острой тромбоцитопении.

Таблица 1
Основные триггерные факторы развития тромбоцитопении

Table 1
The main trigger factors of thrombocytopenia

| Фактор | ОИТП | ХИТП |
|-------------------------|------|------|
| ОРВИ | 59 % | 54 % |
| Постпрививочная реакция | 36 % | 28 % |
| Другие причины | 5 % | 18 % |

В группу «другие причины» были отнесены дети, перенёвшие инфекцию мочевых путей или кишечную инфекцию незадолго до первой атаки, а также дети, родители которых не заметили каких-либо изменений со стороны здоровья ребёнка перед возникновением криза (менее 3 %). В большинстве случаев заболевание начиналось после респираторной инфекции или прививки, менее чем за две недели перед кризом. Ведущим триггерным фактором

для развития данного заболевания в обеих группах является ОРВИ, вероятно, как наиболее частое заболевание, регистрируемое в изучаемой возрастной группе. Тромбоцитопения как постпрививочная реакция отмечалась у детей младшего возраста. Чаще такая реакция организма была на вакцину против полиомиелита, что объясняется биологической природой данной вакцины.

При поступлении в стационар всем детям брались анализы на иммуноглобулины к вирусам герпеса: цитомегаловирусу (ЦМВ), вирусу Эпштейна – Барра (ВЭБ) и вирусу простого герпеса I, II типов (ВПГ I, II). Все данные представлены в таблице 2.

Таблица 2
Иммунологический статус к вирусам герпеса у детей с иммунной тромбоцитопенией

Table 2
The immunological status of a herpes virus in children with immune thrombocytopenia

| Вирусы герпеса | | Острые ИТП | Хронические ИТП |
|----------------|------------|------------|-----------------|
| ЦМВ | IgG+, IgM+ | 3 % | 3 % |
| | IgG+, IgM- | 72 % | 80 % |
| | IgG-, IgM- | 20 % | 17 % |
| ВЭБ | IgG+, IgM+ | 0 % | 0 % |
| | IgG+, IgM- | 44 % | 64 % |
| | IgG-, IgM- | 56 % | 36 % |
| ВПГ I, II | IgG+, IgM+ | 12 % | 23 % |
| | IgG+, IgM- | 83 % | 69 % |
| | IgG-, IgM- | 5 % | 8 % |

Из данной таблицы видно, что преобладающее число детей в обеих исследуемых группах в прошлом перенесли ЦМВ и ВПГ инфекции. Можно предположить, что реализации заболевания больше подвержены дети, которые перенесли эти инфекции ранее. Вирус Эпштейна – Барра имеет меньшее диагностическое значение для исследуемой патологии.

На наш взгляд, представляет интерес выраженность клинических симптомов при острой и хронической ИТП. Для статистической значимости исследования у группы хронических больных в расчет брались только данные первой госпитализации.



Рис. 1. Выраженность клинических симптомов.
Fig. 1. Severity of clinical symptoms.

Половина из всех больных острой формой имели множественные экхимозы по всему телу, но из группы детей с хронической формой ИТП подобную симптоматику имели лишь четверть детей. Для детей, у которых заболевание приняло затяжную форму, более характерным было наличие единичных экхимозов. Носовые кровотечения наблюдались у каждого третьего в обеих группах исследования. Клиническая картина была ярче выражена у детей с ОИТП. У детей с хронической формой заболевания в преобладающем большинстве случаев наблюдались лишь единичные экхимозы с локализацией на нижних конечностях. В ОАК при поступлении среднее число тромбоцитов у детей с острой формой составило $12 \pm 9,26 \times 10^9$ (от 0×10^9 до 57×10^9), в группе детей с ХИТП – $50 \pm 18,54 \times 10^9$ (от 0×10^9 до 80×10^9). Это подтверждает утверждение о том, что клинически и лабораторно более тяжёлое начало заболевания приводит к полному выздоровлению, а стёртое начало с минимальной клиникой зачастую заканчивается хронизацией данного процесса.

Согласно федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению иммунной тромбоцитопенической пурпуры у детей от 2014 г., лечение иммунной тромбоцитопении имеет три варианта: внутривенное введение иммуноглобулинов (ВВИГ); гормональная терапия глюкокортикостероидами (ГКС); симптоматическое лечение.

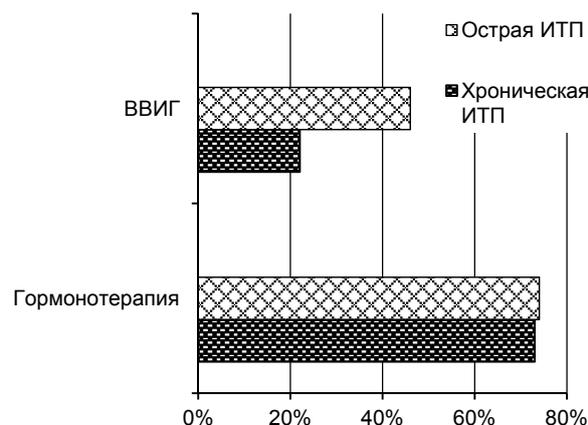


Рис. 2. Лечение иммунной тромбоцитопении.
Fig. 2. Therapy of immune thrombocytopenia.

По современным стандартам лечения вводить иммуноглобулин следует только при риске возникновения угрожающего жизни кровотечения. Учитывая, что клинические симптомы были более ярко выражены у пациентов с ОИТП, то и ВВИГ они получали чаще, чем пациенты из второй группы. Терапия ГКС назначалась примерно с одинаковой частотой. Из представленной диаграммы видно, что большинство детей с острым течением тромбоцитопении получали терапию первой линии иммуноглобулином, что, возможно, и привело к полному излечению.

На фоне проводимой терапии лабораторное повышение тромбоцитов у пациентов с острой формой ИТП было в среднем на $10 \pm 3,52$ день, у пациентов с ХИТП – на $22 \pm 5,23$ день. Среднее количество тромбо-

цитов после лечения составило $247,21 \pm 11,24 \times 10^9$ и $53,18 \pm 7,78 \times 10^9$ соответственно. 88 % детей из второй группы были выписаны из стационара после первого криза с клинической ремиссией и только 12 % – с клинико-гематологической ремиссией. В первой же группе больных ОИТП с клинико-гематологической ремиссией были выписаны 74 % детей и только 26 % – с клинической ремиссией.

ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении исследования были определены основные триггерные факторы, которые провоцируют развитие острой иммунной тромбоцитопении, проведена оценка основных клинических проявлений и ответа ИТП на полученное лечение. По представленным выше данным видно, что переходу острой иммунной тромбоцитопении в хроническую форму больше подвержены мальчики в младшем школьном и школьном возрасте. Заболеванию всегда предшествует напряжение иммунитета за 2–3 недели до первой атаки, наиболее частыми причинами напряжения являются ОРВИ и введение живых вакцин. При анализе иммунологического статуса пациентов видно, что реконвалесценты по ЦМВ и ВПГ I и II типов должны быть отнесены в группу риска по развитию тромбоцитопении. Данные инфекции протекают под маской ОРВИ, и вычислить время от момента заражения до развития тромбоцитопении не представляется возможным. Однако из представленных данных видно, что вирусы герпеса не являются причиной манифестации, количество тромбоцитов падает при повторном напряжении иммунитета. Дети с более яркой клинической и лабораторной картиной чаще получали лечение введением ВВИГ, и, как следствие, заболевание чаще заканчивалось полным выздоровлением. Дети со стёртой клинической картиной и латентной тромбоцитопенией получали как терапию первой линии ГКС, и болезнь принимала хроническое течение. У группы детей с острой иммунной тромбоцитопенией количество тромбоцитов поднималось до нормальных цифр в течение первых двух недель, у второй группы эффект от лечения был виден лишь к концу первого месяца от начала лечения, и количество тромбоцитов поднималось в среднем до 50×10^9 . Семеро из десяти детей с ОИТП были выписаны из стационара со стойкой клинико-лабораторной ремиссией, большинство детей с ХИТП покидали стационар только с клиническим улучшением.

В настоящее время существует множество работ, посвящённых лечению ИТП, и все они подтверждают полученные нами данные о том, что количество тромбоцитов поднимается до нормальных цифр на 10–14-й день при лечении внутривенным иммуноглобулином. ВВИГ – препарат нормального полиспецифического IgG. Механизм его действия основан на подавлении активности антитромбоцитарных антител. Положительный эффект иммуноглобулинов обусловлен блокадой Fc-рецепторов макрофагов, что уменьшает опсонизацию тромбоцитов и предотвращает их разрушение в кровеносном русле. Он также модулирует иммунный ответ путём усиления функции Т-клеток-супрессоров [1]. Это объясняет быстрое повышение

уровня тромбоцитов. Однако иммуноглобулины не применяются как основной препарат для лечения, это экстренная помощь для предотвращения угрожающего жизни кровотечения. На данный момент нет конкретных данных об отсроченных результатах лечения детей только гормонами или комбинацией их с иммуноглобулинами. До настоящего времени нет чётких данных, подтверждающих взаимосвязь лечения ИТП различными методами и переходом заболевания в хроническую форму. Проведённое нами исследование показывает, что определённая связь существует. Но необходимо изучение не только связи лечения и исхода, но и современных методов диагностики и лечения, таких как генотипирование и персонализированная терапия, с учётом полученных результатов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

До настоящего времени нет данных однозначно подтверждающих этиологическую природу развития иммунной тромбоцитопении у детей, как нет и чёткой схемы лечения детей с таким диагнозом. Но увеличение случаев данной патологии среди детского населения ещё раз подтверждает актуальность исследования. Перед врачами всегда стоит цель добиться излечения или хотя бы стойкой ремиссии заболевания у детей, так как переход в хроническую форму в столь раннем возрасте значительно снизит качество жизни как детям, так и их родителям. Необходимо изучение не только связи лечения и исхода, но и современных методов диагностики и лечения, таких как генотипирование и персонализированная терапия, с учётом полученных результатов. Для растущего организма очень важно поддерживать внутреннее постоянство в условиях меняющейся физиологии ребёнка.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Агеевкова Э.В., Петров В.Ю., Донуш Е.К., Сосков Г.И. Эффективность применения внутривенного иммуноглобулина при иммунной тромбоцитопенической пурпуре у детей // Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии: Матер. IX Рос. конгр. – М., 2010. – С. 324.
2. Ageenkova EV, Petrov VYu, Donyush EK, Soskov GI. (2010). The effectiveness of using intravenous immunoglobulin in children with immune thrombocytopenic purpura [Effektivnost' primeneniya vnutrivennogo immunoglobulina pri immunnoy trombocitopenicheskoj purpure u detey]. *Innovatsionnye tekhnologii v pediatrii i detskoy khirurgii: Materialy IX Rossiyskogo kongressa*. Moskva, 324.
3. Баркаган Л.З. Нарушение гемостаза у детей. – М.: Медицина, 1991. – С. 58–111.
4. Barkagan LZ. (1991). Hemostasis disorder in children [Naruszenie gemostaza u detey]. Moskva, 58-111.
5. Ефремов А.В. Геморрагические диатезы у детей. – М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2002. – 80 с.
6. Efremov AV. (2002). Hemorrhagic diathesis in children [Gemorragicheskie diatezy u detey]. Moskva, 80 p.
7. Курдеко И.В., Назарова Р.В., Щербинина Л.Н. Варианты геморрагического синдрома у новорож-

денных // Омский научный вестник. – 2002. – Вып. 19 (Прил.). – С. 24–25.

Kurdeko IV, Nazarova RV, Shcherbinina LN. (2002). Variants of hemorrhagic syndrome in newborns [Varianty gemorragicheskogo sindroma u novorozhdennykh]. *Omskiy nauchnyy vestnik*, (19), 24-25.

5. Мазур Э.М. Тромбоцитопении // Патофизиология крови. – СПб., 2000. – С. 167–172.

Mazur EM. (2000). Thrombocytopenia [Trombotsitopenii]. *Patofiziologiya krovi*. Sankt-Peterburg, 167-172.

6. Масчан А.А., Румянцев А.Г., Ковалева Л.Г. Рекомендации Российского совета экспертов по диагностике и лечению больных первичной иммунной тромбоцитопенией // Онкогематология. – 2010. – № 3. – С. 36–45.

Maschan AA, Rumyantsev AG, Kovaleva LG. (2010). Recommendations of the Russian Expert Council on Diagnosis and Treatment of Patients with Primary Immune Thrombocytopenia [Rekomendatsii Rossiyskogo sojeta ekspertov po diagnostike i lecheniyu bol'nykh pervichnoy immunnoy trombotsitopeniey]. *Onkogematologiya*, (3), 36-45.

7. Шабалов Н.П., Иванов Д.О., Шабалова Н.Н. Гемостаз в динамике первой недели жизни, как отражение механизмов адаптации к внеутробной жизни новорожденного // Педиатрия. – 2000. – № 3. – С. 84–91.

Shabalov NP, Ivanov DO, Shabalova NN. (2000). Hemostasis in the dynamics of the first week of life as a reflection of the mechanisms of adaptation to the extrauterine life of the newborn [Gemostaz v dinamike pervoy nedeli zhizni, kak otrazhenie mekhanizmov adaptatsii k vneutrobnoy zhizni novorozhdennogo]. *Pediatriya*, (3), 84-91.

8. Beck N. (2009). *Diagnostic hematology*. London, 488 p.

9. Busset JB, Buchman GR, Nugen DJ, Gnarra DJ, Bomgaars LR, Blanchette VS, Wang YM, Nie K, Jun S. (2011). A randomized, double – blind study of romiplostin to determine its safety and efficacy i children with immune thrombocytopenia. *Blood*, 118 (1), 28-36. DOI: 10.1182/blood-2010-10-313908

10. Chevuru SC, Sola MC, Theriaque DW, Hutson AD, Leung WC, Perez JA, Nelson RM, Kays DW, Christensen RD; Florida Collaborative Neonatology Research Group. (2002). Multicenter analysis of platelet transfusion usage among neonates on extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatrics*, 109 (6), 89.

11. Handin RI, Loscalzo J. (1992). Hemostasis, thrombosis, fibrinolysis and cardiovascular disease. *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia, 767-1789.

12. Portielje JE, Westendorp RG, Kluin-Nelemans HC, Brand A. (2001). Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*, 97 (9), 2549-2552.

Информация об авторах Information about the authors

Мартынович Наталья Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии № 1, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664022, г. Иркутск б. Гагарина, 4; e-mail: mn-07@bk.ru)

Martynovich Natalia Nikolaevna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pediatrics N 1, Irkutsk State Medical University (664022, г. Иркутск б. Гагарина, 4; e-mail: mn-07@bk.ru)

Толмачева Ольга Петровна – врач-гематолог отделения онкологии, ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак почёта» областная клиническая больница» (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100)

Tolmacheva Olga Petrovna – Hematologist at the Department of Oncology, Irkutsk Regional Clinical Hospital (664049, Irkutsk, Yubileyniy, 100)

Хышова Виктория Александровна – студентка, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (e-mail: viktoria2102@icloud.com)

Khyshova Viktoria Alexandrovna – Student, Irkutsk State Medical University (e-mail: viktoria2102@icloud.com)