

УДК 616.155.294-053.2

ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ТРОМБОЦИТОПАТИИ У ДЕТЕЙ

Тракс О.В.*Медицинский университет Караганды, Караганда, e-mail: tra189218@gmail.com*

Носовые кровотечения бывают единственной жалобой у детей, которая иногда приводит к длительному поиску диагноза. В статье исследовались клинические проявления расстройств гемостаза у 115 детей в возрасте от 2 до 17 лет. В половине случаев тромбоцитопатии диагностировались в школьном возрасте, тогда как первые проявления заболевания были в дошкольном возрасте. Статья посвящена анализу клинических характеристик приобретенных форм нарушения функции тромбоцитов, сравнивается влияние этиологических факторов как причина обострения или манифестации расстройств гемостаза в виде нарушения свертываемой системы крови. Основными симптомами у детей были носовые кровотечения у 90 (78,26%), кровотечения из десен у 45 (39,1%), изменения в общем анализе крови (тромбоцитопения) у 45 (39,1%), обильные месячные у девочек-подростков – у 5 из 15 девушек, имеющих мenses (33,3%). В половине случаев в обеих группах пусковым фактором была перенесенная накануне острая респираторная инфекция. Наиболее часто у пациентов с патологией тромбоцитов из группы нестероидных противовоспалительных средств использовался парацетамол, при этом у пациентов с тромбоцитопенией отмечался частый прием ибупрофена и аспирина.

Ключевые слова: тромбоцитопатия, тромбоцитопения, гемостаз, дети, носовые кровотечения

ETHIOLOGICAL FACTORS AND CLINICAL MANIFESTATIONS OF THROMBOCYTOPATHY IN CHILDREN

Traks O.V.*Medical University of Karaganda, Karaganda, e-mail: tra189218@gmail.com*

Epistaxis is the only complaint in children, which sometimes leads to a long search for a diagnosis. The article examined the clinical manifestations of hemostatic disorders in 115 children aged 2 to 17 years. In half the cases of thrombocytopathy were diagnosed at school age, while the first manifestations of the disease were at preschool age. The article is devoted to the analysis of the clinical characteristics of acquired forms of platelet dysfunction, the effect of etiological factors is compared, as the cause of exacerbation or manifestation of hemostasis disorders in the form of a violation of the coagulated blood system. The main symptoms in children were nosebleeds in 90 (78.26%), bleeding from the gums in 45 (39.1%), changes in the general analysis of blood (thrombocytopenia) in 45 (39.1%), heavy periods in girls – adolescents – in 5 out of 15 girls with menses (33.3%). In half of the cases in both groups, the trigger factor was transferred on the eve of acute respiratory infection. Most often, patients with platelet pathology from the group of non-steroidal anti-inflammatory drugs used paracetamol, while patients with thrombocytopenia experienced frequent use of ibuprofen and aspirin.

Keywords: thrombocytopathy, thrombocytopenia, hemostasis, children, nosebleeds

Тромбоцитопатии – распространенная группа геморрагических заболеваний, характеризующаяся качественной неполноценностью и нарушением функции тромбоцитов при их нормальном, несколько сниженном ($>70\ 000/\text{мкл}$) или повышенном количестве [1].

В основе наследственных тромбоцитопатий обычно лежат нарушения адгезии, агрегации тромбоцитов или нарушение реакции высвобождения. Причинами приобретенных тромбоцитопатий могут быть инфекции, уремия, онкологические заболевания, медикаментозная терапия [2, 3].

Тромбоцитопения определяется как количество тромбоцитов ниже 2,5 перцентиля нормального распределения количества тромбоцитов или ниже $150 \times 10^9/\text{л}$. Однако количество тромбоцитов от $100 \times 10^9/\text{л}$ до $150 \times 10^9/\text{л}$ не обязательно указывает на болезнь, если показатели были стабиль-

ны более 6 месяцев. Кроме того, во многих западных странах нижний порог нормального количества тромбоцитов составляет $150 \times 10^9/\text{л}$. У детей данное состояние чаще является приобретенными. Многие тромбоцитопении ассоциированы с нарушением функций тромбоцитов [4–6].

По частоте тромбоцитопатии преобладают над тромбоцитопеническими состояниями. Популяционная частота заболевания составляет 5–10% населения, чаще встречается легкая степень [7].

В детском возрасте преобладают наследственные тромбоцитопатии, которые нередко протекают субклинически, и единственным симптомом заболевания бывают носовые кровотечения, в связи с чем дети долгое время наблюдаются у отоларингологов. Причинами манифестации чаще всего служат инфекции. Чаще первые симптомы проявляются в раннем или дошкольном воз-

расте. С возрастом интенсивность кровотечений может уменьшиться. Мальчики и девочки болеют одинаково часто [7–9].

В отличие от наследственных нарушений тромбоцитов, приобретенные дефекты функции тромбоцитов гораздо чаще встречаются в клинической практике и поэтому заслуживают особого внимания. Их патогенез широко распространен и неоднороден с различными, иногда пересекающимися аномалиями в одной и той же клинической обстановке [10]. Нередко вторичные тромбоцитопатии осложняют течение различных заболеваний, таких как заболевания печени, заболевания щитовидной железы, системные заболевания, гемобластозы, или возникают в результате токсического воздействия внешних средовых факторов, приема ряда лекарственных препаратов [3, 11].

Кроме того, приобретенная дисфункция тромбоцитов может возникнуть в любом возрасте, и дефекты тромбоцитов могут варьироваться по степени тяжести от легких до угрожающих жизни кровоизлияний. Диагностика нарушений тромбоцитов требует тщательной оценки анамнеза болезни, особенно приема любых препаратов, влияющих на функцию тромбоцитов, тщательного клинического обследования и результатов лабораторных исследований для оценки основного дефекта(ов) тромбоцитов [2, 10]. Интерпретация лабораторных результатов иногда может быть затруднена, так как сниженная чувствительность тромбоцитов, полученная в условиях *in vitro*, может быть результатом «истощенных» тромбоцитов из-за повышенной активации *in vivo*. Для выявления гиперактивных тромбоцитов *ex vivo* требуются дорогостоящие исследования с использованием проточной цитометрии в сочетании со специфическими моноклональными антителами. В настоящее время этот подход может быть рекомендован только для исследовательских целей. Дисфункция тромбоцитов, иногда в сочетании с количественными отклонениями, присутствует при уремии, заболеваниях печени, гемобластозах, заболеваниях клапанов сердца и в экстракорпоральных условиях. Из-за их неоднородности приобретенные нарушения функции тромбоцитов необходимо обсуждать с основным заболеванием [4, 12].

Цель исследования: исследовать клинические проявления, особенности причин манифестации тромбоцитопатий.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 115 детей в возрасте от 2 до 17 лет (медиана 6 лет), поступивших на лечение в отделение гема-

тологии Областной детской клинической больницы города Караганды в 2018–2019 гг. с клиническими проявлениями нарушения свертывания крови. Критерий исключения: наличие наследственной этиологии тромбоцитопатии.

Несмотря на то что нет половой предрасположенности к данному заболеванию, из 115 больных мальчиков было значительно больше – 75 (65,2%), девочек – 40 (34,8%) ($p \leq 0,05$). По возрасту дети распределились следующим образом: до 3 лет – 15 человек (13%), до 7 лет – 60 человек (52,1%), от 7 до 10 – 5 человек (4,3%), от 11 до 14 – 30 человек (26%), от 15 до 18 лет – 20 человек (17,4%).

Больные были разделены на 2 группы. В первую группу определены пациенты с наличием клинических проявлений тромбоцитопении в анализах крови (количество тромбоцитов ниже 150 000/мкл) – 55 детей. Во вторую группу вошли 60 пациентов, которые поступили с клиническими проявлениями тромбоцитопатии, но с нормальными показателями количества тромбоцитов.

Результаты исследования и их обсуждение

У детей в первой группе соотношение мальчиков и девочек составило 1,75:1, медиана возраста на момент обращения – 4 года. У детей из второй группы соотношение мальчиков и девочек составило 2:1, а медиана возраста на момент обращения – 10 лет. Тромбоцитопатии в детском возрасте регистрируются примерно с одинаковой частотой у мальчиков и девочек, но в данном случае патология у мальчиков встречалась чаще, что отмечали и другие российские авторы [8].

От первой беременности родились 39,1% (45 из 115) детей с тромбоцитопатией, причем в первой группе – 40% (20 из 55) детей, во второй – 38,46% (25 из 60) детей, остальные – в результате повторных беременностей. Во второй группе настоящая беременность имела осложненное течение у 20 (33,3%) матерей, реже в первой группе – у 5 (18,2%) женщин ($p \leq 0,05$). При сравнении пациентов в первой и второй группах масса тела при рождении у детей была практически равной ($3392 \pm 125,5$ г и $3320 \pm 144,8$ г соответственно), так же как и рост при рождении ($52,64 \pm 0,81$ и $50,58 \pm 0,68$ см соответственно), ($p \leq 0,05$).

Наиболее часто к гематологу обращаются школьники – $52,1 \pm 1,08\%$ детей, несмотря на то, что первые симптомы повышенной кровоточивости появлялись в дошкольном периоде. В первой группе $63,6 \pm 2,23\%$ слу-

чаев с момента манифестации геморрагических проявлений у детей и до обращения к врачу-гематологу проходило в течение первого года, во второй группе 63,6% случаев больше 1,5 лет, в 41,6% случаев больше 2 лет. Основными жалобами при обращении к врачу-гематологу являлись: рецидивирующие носовые кровотечения у 90 (78,26%), кровотечения из десен у 45 (39,1%), изменения в общем анализе крови (тромбоцитопения) у 45 (39,1%) больных, обильные месячные у 5 из 15 девушек, имеющих мenses (33,3%), значительно реже – повышенная «синячковость» у 30 (26%) и петехиальные высыпания у 30 (26%) (рис. 1). 13% детей наблюдались или состоят на учете у отоларинголога, что связано с тем, что заболевание протекает с единственным симптомом – носовым кровотечением.

Сравнивались клинические проявления между группами больных, при анкетировании во второй группе у 8,3% детей были указаны десневые кровотечения при экстракции зуба, в первой группе данного симптома не наблюдалось. Кровотечения из десен при чистке зубов в первой группе имело место у $36,36 \pm 0,15\%$ пациентов, во второй группе – у $41,6 \pm 0,14\%$. Наличие носовых кровотечений как постоянно рецидивирующего симптома во второй группе составляло 100% , тогда как в первой группе – $45,5 \pm 0,1\%$. Стоит отметить, что во второй группе преобладали жалобы на носовые кровотечения, тогда как в первой группе в 81% случаев госпитализация была связана с выявлением изменений показателей общего анализа крови; жалобы на носовые

кровотечения и петехиальные высыпания были отмечены в равной степени – в 45,5% случаев ($p \leq 0,05$).

Несмотря на то что патология имела приобретенный характер, в 21,7% случаев у родственников первой линии были в подростковом и детском возрасте носовые кровотечения, из них в первой группе в 18,2% случаев, в 25% случаев – во второй группе. У 17,4% человек у матерей в подростковом возрасте были обильные менструации, из них в первой группе у 18,2%, во второй группе у 16,6%.

В половине случаев в обеих группах заболевание возникало на фоне ОРВИ (55 случаев – 47,8%), ветряной оспы (5 – 4,3%), ангины (5 – 4,3%), реже – после приема нестероидных противовоспалительных средств (30 – 26,1%), после проведения антибактериальной терапии (20 – 17,4%) (рис. 2).

На функциональную способность тромбоцитов влияют различные лекарства. Выраженность влияния не всегда одинакова; так, ацетилсалициловая кислота снижает агрегационную способность тромбоцитов на 7–10 дней. Остальные нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) менее активны (минимальный эффект вызывает парацетамол) [10, 11]. В качестве НПВС принимали парацетамол 82,6% пациентов: 40 детей (44,4%) в первой группе и 55 детей (61,1%) – во второй. Аспирин давали в 21,7% случаев, в первой группе аспирин принимали 20 детей (36,4%), из которых 14,2% детей были младше 3 лет, остальные – старше 10 лет, во второй груп-

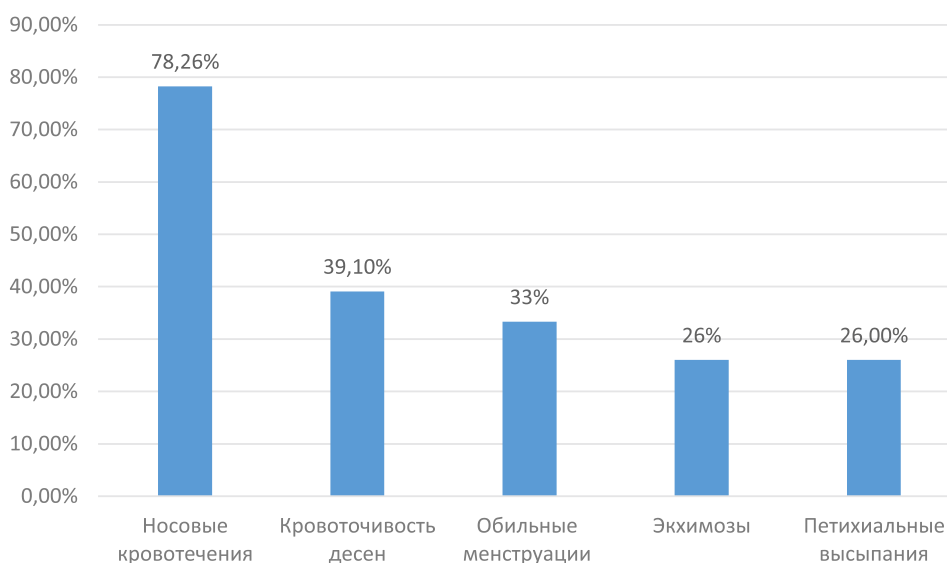


Рис. 1. Основные симптомы

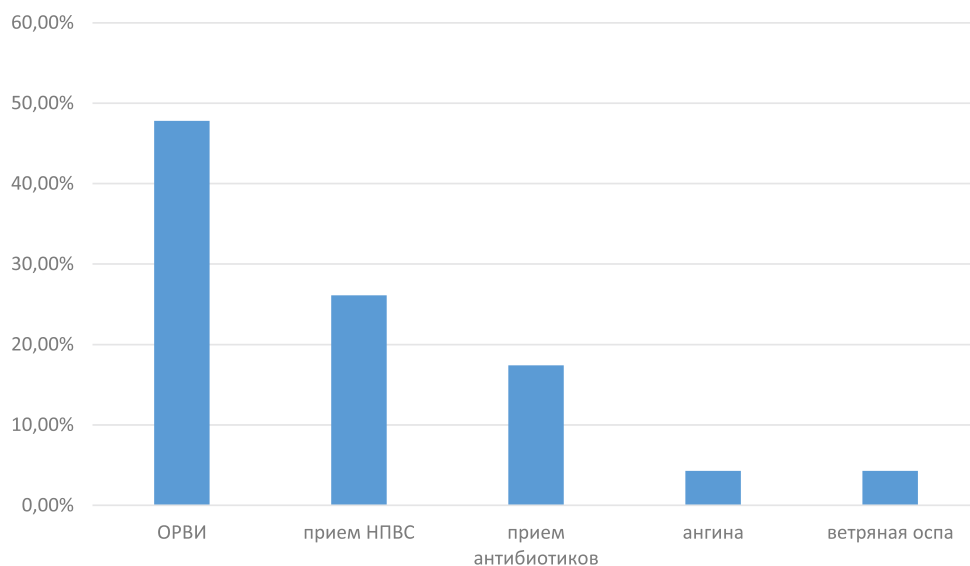


Рис. 2. Распределение пусковых факторов тромбоцитопатии

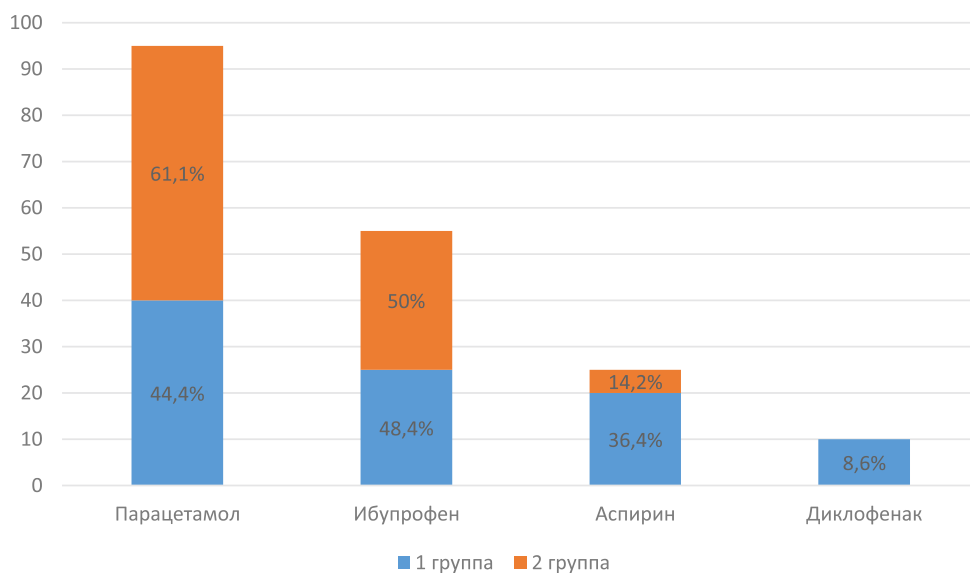


Рис. 3. Распределение употребления НПВС среди детей

пе – 5 детей в возрасте старше 15 лет (8,3%). Диклофенак получали 10 детей (8,6%), находящихся в первой группе. Во второй группе случаев использования данного препарата не было. Ибупрофен принимали 47,8% пациентов, в первой группе 25 детей (48,4%), из них 8,6% в раннем детстве отмечают частый прием, во второй – 30 пациентов (50%) (рис. 3).

Поскольку антибиотики тоже могут влиять на функцию тромбоцитов, в большей степени вызывая тромбоцитопению, мы выяснили анамнез приема антибактериальных препаратов [4]. В первой группе в последние полгода антибиотики принимали

63,63% детей, из них 28,57% антибактериальную терапию получали непосредственно перед возникновением геморрагических проявлений. Во второй группе 50% детей получали антибиотики, из них 33,3% детей – в течение последнего месяца. Основную группу представляли антибиотики пенициллинового ряда, цефалоспорины были назначены в 28,6% случаев в первой группе и в 16,7% – во второй.

В первой группе у 18,2% детей выявлены заболевания печени (гепатиты В, С, врожденные пороки развития желчных путей), что может свидетельствовать о причине тромбоцитопении. У 25% человек

во второй группе были выявлены гельминты, из них 8,3% получали антигельминтную терапию перед поступлением в стационар, в первой группе случаев гельминтоза не выявлено.

У 13% детей были заболевания щитовидной железы (гипотиреоз), из них в коагулограмме у 8,7% пациентов АЧТВ было на уровне верхней границы, и 4,3% принимали аспирин при повышении температуры, еще у 8,7% была отягощенная наследственность (гипотиреоз, диффузный токсический зоб у родственников по первой линии). По данным исследований, в случае гипотиреоза содержание тромбоцитов находится обычно в пределах нормы, но некоторые пациенты могут жаловаться на появление «синячкостости», увеличение времени кровотечения после стоматологических процедур, обильные менструации. Основной механизм не выявлен, предполагается, что данные проявления связаны с дефицитом гормонов. В коагулограмме у пациентов с гипотиреозом определяют увеличение частичного тромбопластинового времени. Некоторые заболевшие более чувствительны к действию аспирина, поэтому имели более длительное время кровотечения после приема аспирина [13].

Заключение

В половине случаев расстройства гемостаза диагностировались в школьном возрасте, тогда как первые проявления заболевания отмечались в дошкольном возрасте. Остается актуальной ранняя диагностика тромбоцитопатий, так как в 40% (в трети) случаев верификация диагноза была спустя 2 года после манифестации заболевания. Основными симптомами были носовые кровотечения у 90 (78,26%), кровотечения из десен у 45 (39,1%), изменения в общем анализе крови (тромбоцитопения) у 45 (39,1%) детей, обильные месячные – у 5 из 15 девушек, имеющих *menstris* (33,3%). В половине случаев в обеих группах заболевание возникало на фоне ОРВИ (55 случаев – 47,8%), реже – после приема нестероидных противовоспалительных средств (30 – 26,1%), после проведения антибактериальной терапии (20 – 17,4%). Наиболее часто у пациентов с патологией

тромбоцитов из группы НПВС использовался парацетамол, при этом у пациентов с тромбоцитопенией отмечался частый прием ибупрофена и аспирина. 13% детей наблюдались или состоят на учете у отоларинголога, что говорит об актуальности отработки единого алгоритма диагностики тромбоцитопатий.

Список литературы

1. Халецкая О.В., Туш Е.В., Яцышина Е.Е. Шамардина А.В. Гематология детского возраста: учебное пособие / Под ред. Халецкой О.В. Нижний Новгород: Издательство Нижегородской государственной медицинской академии, 2013. 188 с.
2. Israels Sara J., Kahr Walter H.A., Blanchette Victor S., Luban Naomi L.C., Rivard Georges E., Rand Margaret L. Platelet Disorders in Children: A Diagnostic Approach. *Pediatr. Blood Cancer*. 2011. vol. 56 P. 975–983. DOI: 10.1002/pbc.22988.
3. Дёмина И.А., Кумскова М.А., Пантелеев М.А. Тромбоцитопатии // Российский журнал детской онкологии и гематологии. 2015. № 1. С. 54–60.
4. Румянцев А.Г. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению тромбоцитопатий у детей и подростков. М., 2015. С. 31.
5. Warkentin Theodore E., Warkentin Andrew E. Acquired Thrombocytopenia. *Concise Guide to Hematology*. 2012. P. 154–173.
6. Stasi Roberto. How to approach thrombocytopenia // *Hematology*. 2012. vol. 7. P. 191–197.
7. Ожегов А.М. Тромбоцитопатии у детей // *Практическая медицина*. 2007. № 24. С. 18–20.
8. Отто Н.Ю., Сагитова Г.Р., Ледяев М.Я., Нураденов Х.П., Отто А.И., Фараджова Д.М. Симптом кровоточивости у детей: структура, генез // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2018. № 2 (66). С. 81–85.
9. Салаева З.Ш. Клинические особенности приобретенной дизагрегационной тромбоцитопатии у детей // *Proceedings of the 11th European Conference on Biology and Medical Sciences* (September 5, 2016). «East West» Association for Advanced Studies and Higher Education GmbH. Vienna, 2016. С. 37–41.
10. Antonio Del Vecchio. Coagulation Disorders: Clinical Aspects of Platelet Disorders In: Buonocore G., Bracci R., Weindling M. (eds) *Neonatology*. Springer, Cham. 2018. P. 1471–1487. DOI: 10.1007/978-3-319-29489-6_240.
11. Ходулева С.А., Зайцева Л.П., Ромашевская И.П. Некоторые аспекты диагностики тромбоцитопатий у детей // *Проблемы здоровья и экологии*. 2007. № 4. С. 34–38.
12. Scharf Rüdiger E. Acquired Disorders of Platelet Function. *Platelets in Thrombotic and Non-Thrombotic Disorders: Pathophysiology, Pharmacology and Therapeutics: an Update*. 2017. P. 951–973.
13. Петунина Н.А., Мартиросян Н.С., Трухина Л.В. Дисфункция щитовидной железы и система кроветворения // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2011. Т. 7. № 4. С. 27–31.