

## ТРОМБОЦИТОПЕНІЯ

S. Murphy, A. Nepo, R. Sills  
Thrombocytopenia  
Pediatrics in Review 1999 (Febr): 64-69

Тромбоцитопенія — це зменшення кількості тромбоцитів більше, ніж на два стандартні відхилення від середнього для певної популяції показника, тобто кількість тромбоцитів є меншою, ніж  $150 \times 10^9/\text{л}$  у дорослих, дітей та новонароджених. Тромбоцитопенія легкого ( $100\text{—}150 \times 10^9/\text{л}$ ) та середнього ступеня ( $50\text{—}100 \times 10^9/\text{л}$ ) рідко призводить до кровотечі, якщо в пацієнта не було травми. Кровотеча без явної травми може виникати при зниженні кількості тромбоцитів до  $20\text{—}30 \times 10^9/\text{л}$ , а важка кровотеча як звичайно трапляється лише тоді, якщо кількість тромбоцитів менша від  $10 \times 10^9/\text{л}$ . Ризик кровотечі може суттєво зростати під впливом інших чинників, у т. ч. недавніх хірургічних втручань, травм або кровотеч, септичного шоку, інших коагулопатій та приймання ліків, які пригнічують функцію тромбоцитів.

### Клінічні прояви

Клінічні прояви тромбоцитопенії та відмінність їх від інших геморагічних станів подано в табл. 1. Класичною ознакою тромбоцитопенії є петехії, які, хоча й можуть з'являтися у здорових осіб у місці травми, є проявом патології при дифузному поширенні. У табл. 2 зазначено найважливіші аспекти анамнезу і фізикального обстеження таких дітей.

Таблиця 1.  
Клінічні прояви геморагічних розладів

Тромбоцитопенія і якісна дисфункція тромбоцитів
◆ Поверхневі екхімози (невеликі і множинні), петехії, кровоточивість із слизівок (носові кровотечі, кровоточивість ясен, шлунково-кишкові кровотечі, менорагія), епізодична гематурія. Гематоми бувають рідко.
◆ Кровотеча, як звичайно, безпосередня (негайна).
◆ Кровотеча при поверхневих травмах тривала і часто профузна.

  

Васкуліти
◆ Петехії та пурпура; шкірні елементи можна пропальпувати, як це буває при вірусній інфекції, менінгококцемії або типовій висипці при хворобі Шенляйн-Геноха.

  

Коагулопатії
◆ Підшкірні, внутрішньом'язові або внутрішньосуглобові гематоми. Трапляються екхімози, проте вони великі і поодинокі; петехії бувають рідко.
◆ Кровотеча переважно віддалена, проте кривавлення при поверхневих травмах мінімальне.

**Таблиця 2.**  
**Анамнез та фізикальне обстеження дитини з тромбоцитопенією**

Дані анамнезу або огляду	Коментар
Важкість кровотечі	Масивні і тривалі кровотечі, напр., носові, більш вірогідно пов'язані з патологією тромбоцитів.
Попередні хірургічні втручання	Відсутність кровотечі при хірургічних операціях із високим її ризиком (напр., при тонзилектомії або екстракції зуба) знижує вірогідність попередньо наявної або вродженої патології системи зсідання крові.
Менорагія	Це дуже поширена проблема при хронічній або вродженій патології зсідання крові, при якій крововтрата буває масивною і призводить до залізодефіцитної анемії.
Інфекція	У 50–75% хворих з бактеріемією та майже в усіх із септичним шоком виявляють тромбоцитопенію. Вірус імунодефіциту людини (ВІЛ) є все частішою причиною тромбоцитопенії, яка може бути першим проявом цієї інфекції.
Вплив токсичних речовин, ліків, опромінення	Бензол, левоміцетин, сульфаніламід та ін. пригнічують кістковий мозок. Ліки, напр., хінідин, можуть спричинити важку медикаментозну тромбоцитопенічну пурпуру. Індукована гепарином тромбоцитопенія може поєднуватися з тромбозами.
Вплив факторів, які пригнічують функцію тромбоцитів	Пацієнти, в яких виявлено розлади функції тромбоцитів, можуть повідомити про посилення кровотеч під час приймання деяких ліків, зокрема, аспірину.
Супутня патологія	Злоякісні пухлини, колагенози, імунодефіцит.
Сімейний анамнез	Існують різні форми спадкової тромбоцитопенії з різними типами успадкування.
Вроджена патологія	Вроджена тромбоцитопенія при анемії Фанконі, треба шукати гемангіоми.
Лімфаденопатія, гепатоспленомегалія	Треба шукати злоякісні пухлини, колагенози, хвороби накопичення, інфекції.

### Лабораторні дослідження

Важливо з'ясувати, чи це не є псевдотромбоцитопенія. Агрегація тромбоцитів у шприці під час набирання крові або в пробірці може призвести до помітного зниження їх кількості в аналізі. У таких випадках при повторному дослідженні одержують нормальні результати. Антитіла, що взаємодіють з антикоагулянтом етилендіамінтетраоцтовою кислотою (ЕДТА), також можуть спричинити злипання тромбоцитів у пробірці; в таких випадках виявляють нормальну кількість тромбоцитів при застосуванні цитрату як антикоагулянта або при набірні крові безпосередньо з проколу пальця або п'ятки без застосування антикоагулянта. Агрегація тромбоцитів *ex vivo* може бути зумовлена також холодними аглютинінами або

сателітизмом тромбоцитів (фіксацією тромбоцитів на зовнішній мембрані нейтрофілів або моноцитів), що ідентифікується за типом скупчення тромбоцитів у мазку крові.

При підозрі на справжню тромбоцитопенію дитині потрібно зробити розгорнутий аналіз крові і кваліфіковане дослідження мазка периферичної крові. Дослідження мазка крові в межах рутинного аналізу іноді може бути неадекватним. Диференціальну діагностику проводять між порушеннями утворення тромбоцитів та посиленням їх руйнуванням, проте клінічно різницю між цими двома процесами встановити важко. Аспірація або біопсія кісткового мозку (або обидва ці дослідження) можуть допомогти виявити збільшення або зменшення кількості мегакаріоцитів. Як звичайно, усі гіпопродуктивні тромбоцитопенії супроводжуються анемією та нейтропенією, натомість процеси деструкції тромбоцитів проявляються лише тромбоцитопенією. Винятками є дисеміноване внутрішньосудинне зсідання крові (ДВЗ) та гемолітично-уремічний синдром (ГУС), при яких деструктивна тромбоцитопенія поєднується з анемією. Трапляється також поєднання зниженого утворення тромбоцитів і збільшення їх кліренсу, наприклад, при синдромі Віскотта-Олдріча, аномалії Мея-Хеггліна та ВІЛ-інфікованості.

Дослідження мазка периферичної крові є вирішальним. Фрагментація еритроцитів вказує на тромботичну мікроангіопатію (напр., при ДВЗ, ГУС); лейкоцитоз з токсичною зернистістю наводить на думку про сепсис; бластні клітини трапляються при лейкозі, а лейкоцитарні вclusions — при деяких вроджених тромбоцитопеніях. Молоді тромбоцити є великими, тому виявлення великих тромбоцитів може свідчити про прискорений обмін або посилене споживання кров'яних пластинок, що відбувається при імунній тромбоцитопенічній пурпурі (ІТП). Багато автоматизованих лічильників клітин крові вимірюють середній розмір тромбоцитів через їх середній об'єм; збільшення цього показника свідчить про наявність молодшої популяції кров'яних пластинок. Якщо загальний стан дитини важкий, для виявлення супутніх порушень зсідання крові, наприклад, ДВЗ, необхідно дослідити коагулограму, яка передбачає протромбіновий та частковий тромбoplastиновий час, а також фібриноген. Дослідження функції нирок, печінки, серологічні дослідження на ВІЛ-інфікованість можуть бути потрібними при складному або хронічному перебігу хвороби.

У дітей з класичними клінічними симптомами тромбоцитопенії, але нормальною кількістю тромбоцитів може бути якісна дисфункція кров'яних пластинок. Традиційним скринінговим тестом цих аномалій був час кровотечі, проте на цей діагностичний метод не завжди можна покластися, особливо при обстеженні маленьких дітей, він потребує ретельного проведення й інтерпретації. Часто виникає необхідність підтвердження хвороби Віллебранда за допомогою специфічних тестів та точнішого дослідження функції тромбоцитів. Кількість тромбоцитів є нормальною і при геморагічних васкулітах, що їх звичайно діагностують на основі типових клінічних проявів.

### **Тромбоцитопенія в дітей з гострими захворюваннями**

У дітей тромбоцитопенія на фоні гострого захворювання часто свідчить про загрозовий для життя стан. Такі діти потребують ургентного обстеження та лікування з приводу бактеріального сепсису, ДВЗ, зумовленого септичним або іншим видом шоку, ГУС, тромботичної тромбоцитопенічної пурпури (ТТП), хвороб печінки чи злоякісних пухлин. При виявленні в дитини гарячки, загальмованості, петехіальної висипки або нестабільності гемодинаміки насамперед потрібно виключити сепсис та зумовлене ним ДВЗ. Із лабораторних даних цей діагноз підтверджу-

ють лейкоцитоз або лейкопенія, анемія та фрагментація еритроцитів, подовження протромбінового та часткового тромбoplastинового часу, а також низький рівень фібриногену. Для контролю анемії та запобігання кровотечі або її лікування проводять трансфузію еритроцитарної та тромбоцитарної маси, свіжозамороженої плазми. У дітей з гастроентеритом або інфекцією верхніх дихальних шляхів в анамнезі, гострим ураженням нирок та мікроангіопатичною гемолітичною анемією може бути ГУС. Лікування при цьому підтримуюче (симптоматичне), при потребі проводять трансфузію еритроцитарної маси. Тромботичну тромбоцитопенічну пурпуру треба запідозрити у випадках, коли виявляють мікроангіопатичну гемолітичну анемію, неврологічні розлади (у т. ч. судоми) та ураження нирок. Лікуванням вибору при ТТП є плазмаферез та інфузія плазми. Трансфузія тромбоцитарної маси може погіршити перебіг хвороби, тому виконується лише при загрозовій для життя кровотечі.

### Тромбоцитопенія в дітей без іншої патології

Тромбоцитопенія найчастіше трапляється в дітей, яких, якщо не брати до уваги петехій і пурпури, вважають здоровими. Більш ніж у 95% таких пацієнтів є імунна тромбоцитопенічна пурпура (ІТП). Тому, якщо в загалом здоровій дитині з ізольованою тромбоцитопенією при обстеженні виявляють лише петехії та пурпуру, то це, як звичайно, ІТП. Переважно 1—3 тижні тому такі пацієнти перенесли вірусну інфекцію; частими симптомами є кровотеча з носа, слизівок та травного каналу. При підрахунку клітин у мазку периферичної крові виявляють ізольовану тромбоцитопенію, як звичайно, з великими тромбоцитами. Дітям із типовою клінічною симптоматикою, які не потребують лікування або отримували внутрішньовенно гамма-глобулін, дослідження кісткового мозку не потрібне. Це дослідження виконують лише перед призначенням кортикостероїдів, щоб не пропустити замаскованого лейкоемічного процесу. Дослідження кісткового мозку є обов'язковим для дітей з атипичною симптоматикою та у випадках, коли внаслідок лікування не відбувається зростання кількості тромбоцитів.

Діти з ІТП мають добрий прогноз; 80% таких пацієнтів віком від 2 до 10 років через 6 місяців досягають повного одужання. Основна мета лікування — запобігти раптовому внутрішньочерепному крововиливу, який трапляється менш ніж в 1% пацієнтів. Хоча традиційним орієнтиром для призначення лікування є кількість тромбоцитів  $20 \times 10^9/\text{л}$ , при прийнятті рішення про призначення лікування ліпше спиратись на клінічні прояви кровоточивості. Ті пацієнти, в яких петехії відсутні або наявні в незначній кількості, а також є мінімальна пурпура, можуть потребувати лише спостереження. Натомість у дітей із поширеними петехіями і пурпурою й, особливо з кровотечами із слизівок ризик ускладнень суттєво вищий, отже, вони потребують лікування. У таких випадках внутрішньовенне введення гамма-глобуліну і лікування кортикостероїдами однаково ефективні. Внутрішньовенний гамма-глобулін діє трохи швидше, але суттєво дорожчий, проте внутрішньовенне введення метилпреднізолону настільки ж успішне. Лікування не впливає на довготривалий перебіг хвороби; його єдина мета — запобігти небезпечній кровотечі до того часу, доки не настане спонтанна ремісія. Переливання тромбоцитарної маси при гострій ІТП не виконують, за винятком випадків, коли виникає загрозна для життя кровотеча. Лікування хронічної ІТП (що означає тривалість хвороби 6 місяців або більше) набагато складніше і в цій статті не розглядається.

### Тромбоцитопенія в новонароджених

При обстеженні новонароджених з тромбоцитопенією потрібно пам'ятати про низку додаткових факторів і захворювань (табл. 3 і 4). Тромбоцитопенія трапляється дуже часто в недоношених або хворих новонароджених; вона спостерігається в

Таблиця 3.  
Диференціальна діагностика тромбоцитопенії у дітей

<b>Гострі захворювання</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Сепсис</li> <li>◆ ДВЗ</li> <li>◆ Захворювання печінки</li> <li>◆ Гемолітично-уремічний синдром</li> <li>◆ Інфільтрація кісткового мозку злоякісною пухлиною</li> <li>◆ Purpura fulminans</li> <li>◆ Тромботична тромбоцитопенічна пурпура</li> <li>◆ Масивна гемотранфузія або крововтрата</li> <li>◆ Гіпотермія</li> <li>◆ Гіпертермія (напр., тепловий удар)</li> <li>◆ Операція зі штучним кровообігом</li> </ul>
<b>Хронічні захворювання</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ ВІЛ-інфікованість</li> <li>◆ Системний червоний вовчак та інші захворювання сполучної тканини</li> <li>◆ Захворювання печінки</li> <li>◆ Хіміотерапія, променева терапія</li> <li>◆ Гіперспленізм</li> <li>◆ Штучний серцевий клапан</li> <li>◆ Вади серця "синього" типу</li> <li>◆ Дефіцит харчових інгредієнтів (напр., заліза, фолієвої кислоти, вітаміну В<sub>12</sub>)</li> </ul>
<b>Тромбоцитопенія при задовільному загальному стані дитини</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Деструктивна тромбоцитопенія</li> <li>◆ Імунні захворювання: <ul style="list-style-type: none"> <li><i>імунна тромбоцитопенічна пурпура (ІТП);</i></li> <li><i>тромбоцитопенія, індукована медикаментами;</i></li> <li><i>системний червоний вовчак або інші захворювання сполучної тканини;</i></li> <li><i>посттрансфузійна пурпура;</i></li> <li><i>алергія та анафілаксія</i></li> </ul> </li> <li>◆ Неімунні захворювання: <ul style="list-style-type: none"> <li><i>гіперспленізм;</i></li> <li><i>синдром Казабаха-Меррітта;</i></li> <li><i>катетери, протези судин, штучні клапани серця;</i></li> <li><i>вроджена або набута вада серця.</i></li> </ul> </li> <li>◆ Пригнічення або ушкодження утворення тромбоцитів: <ul style="list-style-type: none"> <li><i>апластична анемія;</i></li> <li><i>аномалія Мея-Хеггліна (May-Hegglin);</i></li> <li><i>синдром Бернара-Сультє (Bernard-Soulier);</i></li> <li><i>вроджена мегакаріоцитарна тромбоцитопенія;</i></li> <li><i>анемія Фанконі;</i></li> <li><i>середземноморська тромбоцитопенія;</i></li> <li><i>синдром Віскотта-Олдріча (Wiskott-Aldrich);</i></li> <li><i>інші рідкісні сімейні синдроми.</i></li> </ul> </li> </ul>

Таблиця 4.  
Диференціальна діагностика тромбоцитопеній у новонароджених

<b>Гострі стани</b>
◆ Сепсис
◆ Гіпоксія
◆ ДВЗ
◆ Некротичний ентероколіт
◆ Тромбоз
◆ Персистуюча легенева гіпертензія
◆ Фетальний еритроblastоз
◆ Стан після замінного переливання крові
◆ Вроджена лейкемія або нейроblastома
◆ Метаболічні розлади (напр., метилмалонова ацидурия)
◆ Індукована гепарином тромбоцитопенія
<b>Вроджена патологія</b>
◆ Внутрішньоутробні інфекції
◆ Трисомія у 21, 13 або 18 парі хромосом
◆ Синдром Казабаха-Меріта
◆ Тромбоцитопенія з відсутністю променевої кістки (TAR-синдром)
◆ Анемія Фанконі <sup>1</sup>
<b>Тромбоцитопенія при задовільному загальному стані дитини</b>
◆ Алоїмунна неонатальна тромбоцитопенія
◆ Імунна тромбоцитопенічна пурпура або вовчак у матері
◆ Вроджені інфекції
◆ Поліцитемія
◆ Спадкові тромбоцитопенії

більш як третини пацієнтів неонатальних відділів інтенсивної терапії. Як і в дітей старшого віку, тромбоцитопенія в новонароджених з гострими станами супроводжується високою захворюваністю і смертністю. У новонароджених з гіпоксемією, які перебувають у важкому стані, часто розвивається ізольована тромбоцитопенія або ДВЗ-синдром. У дітей із тромбоцитопенією завжди слід запідозрити бактеріальний сепсис, тому вони потребують дослідження з метою ідентифікації збудника й антибактеріальної терапії. Треба також враховувати можливість некротизуючого ентероколіту, поліцитемії і тромбозу. У новонароджених, які не мають гострих захворювань, можуть бути відхилення, які поєднуються з тромбоцитопенією: синдром Казабаха-Мерітта (гемангіоми і тромбоцитопенія) або трисомія. Через високий ризик кровотечі (особливо внутрішньочерепної) новонароджених починають лікувати при відносно вищих кількостях тромбоцитів, ніж у старших дітей. Рекомендують підтримувати кількість тромбоцитів принаймні  $30 \times 10^9/\text{л}$  у перші 48 годин після народження.

Диференціальна діагностика в загалом здорових новонароджених з ізольованою тромбоцитопенією проводиться між неонатальною алоїмунною тромбоцитопенією (НАІТ), ІТП у матері, вовчаком у матері та спадковими захворюваннями. На

<sup>1</sup> Важка хронічна гіперхромна анемія з геморагічним діатезом, пігментними плямами на шкірі та вродженими вадами розвитку. Трапляється переважно в кількох членів однієї родини, успадковується за рецесивним типом. Прогноз несприятливий (прим. ред.).

**Таблиця 5.**  
**Фактори, пов'язані з неонатальною тромбоцитопенією**

Фактор	Коментар
Тромбоцитопенія або вовчак у матері	Неонатальна тромбоцитопенія, зумовлена проникненням антитромбоцитарних антитіл через плаценту
Акушерські ускладнення	Прееклампсія або еклампсія, відшарування плаценти, емболія навколоплідними водами, загибель одного з близнюків.
Вроджена патологія	Анемія Фанконі, тромбоцитопенія з відсутністю променевої кістки, трисомія у 21, 18 або 13 парах хромосом, синдром Казабаха-Меррітта.
Вроджена або набута інфекція	Бактеріальний сепсис; вроджені інфекції (цитомегаловірус, краснуха, токсоплазмоз, сифіліс, герпес, ВІЛ)
Приймання ліків матір'ю	Гідралазин, сульфаніламід, хінідин
Однорупність крові з батьками	Підвищений ризик успадкування тромбоцитопенії
Сімейний анамнез тромбоцитопенії або кровотеч	Підвищений ризик спадкової патології, напр., хвороби Мея-Хеггліна. Якщо неонатальна тромбоцитопенія була у братів/сестер, треба запідозрити неонатальну алоїмунну тромбоцитопенію, імунну тромбоцитопенічну пурпуру або вовчак у матері
Важка алоїмунна гемолітична анемія (напр., при резус-несумісності)	Може супроводжуватись тромбоцитопенією до або після замінного переливання крові

НАІТ припадає 10—20% усіх випадків тромбоцитопенії в новонароджених. Це заслуговує особливої уваги, бо в 10—25% таких дітей можуть бути внутрішньочерепні крововиливи, які часто стаються пренатально. НАІТ виникає внаслідок появи материнських імуноглобулінів, які скеровані проти тромбоцитарних антигенів дитини, успадкованих нею від батька. Ці антитіла проникають через плаценту і руйнують тромбоцити плоду. Матері таких дітей здорові, тобто не мають тромбоцитопенії. Це захворювання може виникати вже в першій дитині, проте в народжених пізніше її братів/сестер перебіг його, як звичайно, важчий. Для запобігання кровотечі в новонародженого або її лікування встановлення діагнозу є вирішальним. Діти з цією патологією потребують транскраніального сонографічного обстеження з метою виключення внутрішньочерепного крововиливу. Загалом кількість тромбоцитів менше  $30 \times 10^9/\text{л}$  у клінічно здорових новонароджених треба трактувати як НАІТ і дотримуватись відповідної для цього стану тактики.

Переливання тромбоцитів від випадкових донорів дає ефект не довше, ніж кілька годин; натомість концентровані відмиті материнські тромбоцити (які не мають залученого у процес тромбоцитарного антигена) спричинюють інтенсивне і тривале зростання кількості тромбоцитів у новонародженого. Рекомендують водночас вводити внутрішньовенно імуноглобулін (1 г/кг на день упродовж трьох днів); кортикостероїди в таких випадках малоефективні і їх ніколи не застосовують

як монотерапію. Така тромбоцитопенія є транзиторною і минає переважно до 3-х тижнів. Діагноз обов'язково потрібно підтвердити обстеженням батьків, щоб виявити несумісність тромбоцитарних антигенів і наявність материнських антитіл до тромбоцитів батька. Ризик внутрішньочерепного крововиливу в дітей, народжених пізніше, досягає 25%, отже, переконавшись у достовірності прогнозу, потрібно обов'язково повідомити про це батьків і вжити запобіжних заходів, щоб уникнути ускладнень при наступних вагітностях.

У новонароджених, матері яких хворіють на ІТП або системний червоний вовчак, може бути тромбоцитопенія, спричинена проникненням через плаценту материнських антитромбоцитарних автоантитіл. Ці автоантитіла реагують з усіма без винятку тромбоцитами. Переліті тромбоцити, незалежно від того, хто був донором, у таких дітей руйнуються. Зменшення кількості тромбоцитів нижче  $50 \times 10^9/\text{л}$  трапляється лише в 10—15% таких новонароджених, проте передбачити цей стан у конкретної дитини неможливо без застосування інвазивних методів дослідження. На щастя, ризик загрозливих для життя кровотеч при цій патології суттєво нижчий, ніж при НАІТ. Імуноглобулін G внутрішньовенно і кортикостероїди застосовують при лікуванні важких тромбоцитопеній або симптоматичних станів; інфузії тромбоцитів виконують лише при загрозливій для життя кровотечі або вкрай важкій тромбоцитопенії.

### **Консультація дитячого гематолога або онколога**

Складне питання — коли скерувати пацієнта на консультацію, треба вирішувати індивідуально для кожного пацієнта і педіатра. Якщо тромбоцитопенія є проявом системного захворювання (напр., сепсису, шоку, хвороби печінки; помірно або середньо виражена тромбоцитопенія майже завжди трапляється при важкій патології новонароджених), консультація дитячого гематолога переважно не потрібна. Натомість вона може бути дуже доцільною, якщо кількість тромбоцитів або симптоматика кровотечі не зазнають динаміки під впливом адекватного лікування основного захворювання. Дитячий гематолог не лише допоможе встановити діагноз і призначить лікування, а й кваліфіковано оцінить мазок периферичної крові. Така консультація особливо необхідна, якщо водночас із тромбоцитопенією виявляють анемію або лейкопенію.

Дитину, в якій підозрюють ІТП, консультант повинен оглянути при сумніві в діагнозі, коли є покази для дослідження кісткового мозку і треба розпочати лікування. Усіх дітей із хронічною ІТП повинен оглянути дитячий гематолог або онколог.

Усіх новонароджених з НАІТ повинен оглянути дитячий гематолог. Діагностика і лікування цієї важкої патології складні і швидко розвиваються. Необхідність правильної діагностики і медико-генетичного консультування зумовлені високим ризиком пренатальних ускладнень у наступних дітей. При неонатальній тромбоцитопенії внаслідок ІТП у матері консультація потрібна лише при зменшенні кількості тромбоцитів нижче  $50 \times 10^9/\text{л}$ , коли зростає ризик кровотечі.

Скорочений виклад *Марти Городенчук*