

© 2021 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 15.09.2020
Принята к печати 12.04.2021

DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-92-101

Внутричерепные кровоизлияния у детей с иммунной тромбоцитопенией

Е.В. Сунцова¹, М.Н. Садовская¹, О.В. Спичак², С.С. Озеров¹, С.П. Хомякова¹,
Н.Ю. Пищаева², И.И. Калинина¹, Г.Р. Казарян², И.Д. Шако², А.А. Масчан¹,
Г.А. Новичкова¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

²БУ ХМАО-Югры «Нижневартовская окружная клиническая детская больница», Нижневартовск

Контактная информация:

Сунцова Елена Викторовна,
научный сотрудник отдела депрессий
крововетворения, миелоидных лейкозов,
редких и наследственных болезней
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия
Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: elena.suncova@fccho-moscow.ru

Первичная иммунная тромбоцитопения у большинства детей является доброкачественным и самоограниченным процессом. Тяжелые, угрожающие жизни состояния, в том числе внутричерепные кровоизлияния, у детей развиваются редко. Факторы риска, предрасполагающие к развитию тяжелых геморрагических осложнений, не определены. В целях сокращения тяжести неврологических последствий и летальности при внутричерепных кровоизлияниях необходимо проведение своевременной комплексной неотложной терапии. В статье представлено 4 случая развития внутричерепного кровоизлияния при иммунной тромбоцитопении у детей с различными исходами. Родители пациентов дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: иммунная тромбоцитопения, внутричерепные кровоизлияния

Сунцова Е.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (3): 92–101. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-92-101

© 2021 by «D. Rogachev NMRCPHO»

Received 15.09.2020
Accepted 12.04.2021

Intracranial hemorrhages in children with immune thrombocytopenia

E.V. Suntsova¹, M.N. Sadovskaya¹, O.V. Spichak², S.S. Ozerov¹, S.P. Khomyakova¹, N.Yu. Pishchayeva²,
I.I. Kalinina¹, G.R. Kazaryan², I.D. Shako², A.A. Maschan¹, G.A. Novichkova¹

¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

²Regional Children's Hospital, Nizhnevartovsk

Primary immune thrombocytopenia is a benign and self-limiting process in the majority of children. Severe life-threatening hemorrhages, including intracranial, develop rarely. Risk factors predisposing for development of severe hemorrhagic complications have not been determined. In order to decrease the severity of neurological consequences and mortality in intracranial hemorrhages, timely combined urgent therapy is necessary. There are four clinical cases of intracranial hemorrhage in immune thrombocytopenia in children with different outcomes in this article. The parents of the patients agreed to use the information, including photos of children, in scientific research and publications.

Key words: immune thrombocytopenia, intracranial hemorrhages

Suntsova E.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2021; 20 (3): 92–101.
DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-92-101

Correspondence:

Elena V. Suntsova, a Researcher
at the Department of Depression
of Hematopoiesis, Myeloid Leukemia, Rare
and Hereditary Diseases, Dmitry Rogachev
National Medical Research Center of
Pediatric Hematology, Oncology and
Immunology, Ministry of Healthcare
of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: elena.suncova@fccho-moscow.ru

Иммунная тромбоцитопения (ИТП) – иммуноопосредованное заболевание, характеризующееся изолированным снижением числа тромбоцитов и предрасположенностью к развитию спонтанной кровоточивости различной степени тяжести [1]. У большинства детей ИТП является доброкачественным самоограниченным процессом, и, несмотря на низкое число тромбоцитов, тяжелые жизнеугрожающие кровотечения развиваются редко. Внутричерепное кровоизлияние (ВЧК) – редкое, но опасное осложнение ИТП у детей [2]. Факторы риска, предрасполагающие к развитию ВЧК, определены плохо. Для лучшего понимания природы этого тяжелого геморрагического осложнения несколько исследователей собрали и проанализировали клини-

ческие характеристики случаев развития ВЧК у детей с ИТП.

В Японии с 1980 по 1995 г. была собрана информация из нескольких медицинских учреждений в целях изучения частоты и обстоятельств развития ВЧК у пациентов с ИТП в возрасте до 20 лет [3]. Всего были выявлены 8 пациентов с ВЧК (по 4 пациента с острой и хронической ИТП). Из них с 1990 по 1995 г. ВЧК развили 4 (0,52%) из 772 пациентов. Возраст больных на момент диагностики ВЧК составил от 1 месяца до 19 лет, а интервал от постановки диагноза ИТП до ВЧК – от 2 дней до 78 мес. Число тромбоцитов в начале заболевания было $2\text{--}55 \times 10^9/\text{л}$ и непосредственно перед развитием ВЧК – $1\text{--}12 \times 10^9/\text{л}$. Кровоточивость тяжелой степени

отмечалась у 1 пациента. В качестве возможных провоцирующих ВЧК факторов у 7 пациентов рассматривались: травма, вирусная инфекция, прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и менструация. Два пациента с длительностью заболевания < 6 мес получали предшествующее лечение внутривенным иммуноглобулином (ВВИГ) и глюкокортикостероидами (ГКС), один из них непосредственно перед развитием ВЧК терапию не принимал, другой получил очередные курсы ВВИГ и ГКС без эффекта; третий пациент находился под наблюдением и получил ВВИГ только перед развитием ВЧК, еще у одного больного ВЧК развилось во время инфузии первого курса ВВИГ. Четыре пациента с длительностью ИТП > 6 мес принимали ГКС, ВВИГ, анти-D, даназол, 6-меркаптопурин, кроме того, им проводили плазмаферез, из них 3 больных непосредственно перед развитием ВЧК терапию не получали и 1 пациентка принимала ВВИГ в связи с развитием нескольких тяжелых кровотечений одновременно. После развития ВЧК 3 пациента лечились консервативно (ВВИГ и трансфузии тромбоконцентрата), 1 больному была выполнена экстренная спленэктомия, 2 – частичная эмболизация селезеночной вены и плазмаферез, 2 – эвакуация гематомы. В исходе ВЧК среди пациентов с острой ИТП 1 умер и у 1 развились неврологические осложнения, все больные с хронической ИТП выжили, но у 2 также развились неврологические осложнения. Дополнительно отмечено, что у 3 пациенток позднее была диагностирована системная красная волчанка (СКВ).

В 1997–2000 гг. в рамках общенационального американского обследования были собраны случаи развития ВЧК у пациентов с ИТП младше 17 лет [2]. В качестве контрольной группы проанализирована информация по случаям ИТП у детей с числом тромбоцитов < $30 \times 10^9/\text{л}$ без ВЧК. Всего в исследование включили 120 детей с первичной ИТП, из них 40 пациентов с ВЧК и 80 человек вошли в контрольную группу. Медиана числа тромбоцитов в группах с и без ВЧК была сходной: $5 \times 10^9/\text{л}$ и $8 \times 10^9/\text{л}$ соответственно. В 90% случаев ВЧК развилось при числе тромбоцитов < $20 \times 10^9/\text{л}$ и в 75% – < $10 \times 10^9/\text{л}$. Четыре (10%) пациента на момент ВЧК имели число тромбоцитов от 35 до $61 \times 10^9/\text{л}$. Интервал времени от диагноза ИТП до развития ВЧК варьировал от первых дней до нескольких месяцев: 45% пациентов развили ВЧК в течение первой недели (из них в 10 случаях ВЧК было первой манифестацией ИТП), из оставшихся 55% больных 10 развили ВЧК в период от 1 нед до 6 мес и 12 пациентов – более чем через 6 мес от постановки диагноза. При оценке возможных факторов риска было выявлено, что у 1/3 пациентов развитию ВЧК предшествовала травма головы. Пациенты с ВЧК в полтора раза чаще

имели различные источники кровотечений, кроме кожного геморрагического синдрома, в сравнении с контрольной группой; наиболее часто (22%) – гематурию. У пациентов с ВЧК чаще указывалось на использование НПВП. Большинство больных с различной длительностью ИТП до развития ВЧК получали предшествующее лечение. Наиболее частыми используемыми вариантами терапии были: ВВИГ (65%), стероиды (50%), анти-D (25%), иммуносупрессивные препараты (15%), заместительные трансфузии тромбоконцентрата (15%) и спленэктомия (15%). После диагностики ВЧК все пациенты получали: ВВИГ (78%), трансфузии тромбоконцентрата (75%), стероиды (73%), спленэктомию (43%), краниотомию (35%). При оценке взаимосвязи между полученными клиническими данными было отмечено, что после травмы головы ВЧК чаще развивалось в дебюте ИТП, чем в более отдаленные сроки заболевания (60% против 23%); травма головы чаще была предрасполагающим фактором для развития ВЧК у детей в возрасте младше 3 лет и у них же ВЧК чаще было первым признаком ИТП. Пациенты, развившие ВЧК как первый признак ИТП, реже имели другие источники кровотечений в сравнении с детьми, развившими ВЧК позднее. Достаточно часто пациенты развивали ВЧК в течение первой недели заболевания, что было сопряжено с неудовлетворительным ответом на инициальную терапию и со значительно худшим исходом. В целом при анализе исходов отмечено, что в 10 (25%) случаях ВЧК оказалось летальным, и еще у 10 (33%) пациентов развились серьезные неврологические последствия: гемипарез, поражение черепно-мозговых нервов, в том числе лицевого, нарушение речи и развитие эпилептических приступов. Различий в исходах среди пациентов, получивших медикаментозное лечение или экстренную спленэктомию после ВЧК, отмечено не было; в противоположность: из 14 детей, подвергшихся краниотомии, только 2 (14%) полностью восстановились.

В рамках исследования, выполненного в Египте, за 10 лет было идентифицировано 10 (0,54%) случаев ВЧК из 1840 пациентов с ИТП в возрасте до 18 лет [4]. ВЧК диагностировалось у детей любого возраста. Длительность ИТП до ВЧК варьировала от 1 нед до нескольких лет. Медиана числа тромбоцитов на момент развития ВЧК составляла $8 (4-18) \times 10^9/\text{л}$. В 1 случае развитию ВЧК предшествовала травма головы. У всех пациентов был выражен кожный геморрагический синдром, у 7 больных отмечались кровотечения из различных источников: со слизистых ротовой полости, носовые и маточные. До ВЧК 3 ребенка терапию не принимали, остальные получили лечение за 2–3 нед до развития ВЧК (стероиды – 3, ВВИГ – 3, анти-D – 1). Приблизительно за 6 ч до

диагностики ВЧК в клинической картине у 6 пациентов отмечались головная боль, тошнота, рвота, сонливость, у 3 – судороги и у 1 появился гемипарез. Для подтверждения ВЧК всем пациентам выполнялись компьютерная (КТ) или магнитно-резонансная (МРТ) томография головного мозга: в 9 случаях было диагностировано внутримозговое кровоизлияние и в 1 – субдуральная гематома. Артериовенозных мальформаций выявлено не было. В течение 2–24 ч с момента развития клинических проявлений ВЧК все пациенты поступили в отделения интенсивной терапии и получили терапию: ВВИГ + метилпреднизолон – 5, анти-D – 5, трансфузии тромбоконцентрата – 3. Никому из детей не выполнялись экстренная спленэктомия, плазмаферез или хирургическая эвакуация гематомы. При оценке исходов ВЧК в этой группе из 10 детей 2 пациента умерли в течение первых 3 сут, у 3 развилась симптоматическая эпилепсия, 5 восстановились полностью.

По результатам одного из индийских исследований сообщено о 17 (2,3%) случаях ВЧК у 750 пациентов до 18 лет с ИТП различной длительности [5]. Медиана возраста в группе составила 10 (0,8–18) лет. В течение заболевания у больных отмечались кожный геморрагический синдром (82%), кровоточивость слизистых оболочек (29%), гематурия (6%), гастроинтестинальные кровотечения (18%), у 62% пациентов женского пола – маточные кровотечения. Пять (29%) пациентов развили ВЧК в начале ИТП, из них в 4 случаях развитию ВЧК предшествовала травма головы, а у 1 использовались НПВП. Медиана числа тромбоцитов во время развития ВЧК составила $12 (2–50) \times 10^9/\text{л}$; число тромбоцитов $< 10 \times 10^9/\text{л}$ отмечалось у 35%, $10–20 \times 10^9/\text{л}$ – у 41%, $> 20 \times 10^9/\text{л}$ – у 24% пациентов. Длительность ИТП до развития ВЧК – от 1 дня до 60 мес. До ВЧК 14 пациентов получали ГКС (дексаметазон – 3, преднизолон – 11), 1 пациент с хронической ИТП принимал циклоспорин А. В клинической картине ВЧК отмечались: головная боль – 8, нарушение чувствительности – 6, тошнота и рвота – 3, судороги – 1 и гемипарез – 1. По результатам визуализационных исследований в 82% случаев было диагностировано внутримозговое кровоизлияние, в 18% – субдуральная гематома. В качестве неотложной терапии ВЧК пациенты получали: стероиды – 13, ВВИГ – 4, спленэктомию – 1, дополнительные трансфузии тромбоконцентратом – 8, краниотомия была выполнена в 1 случае. В исходе ВЧК в данной группе умерли 24% (большинство в течение первых 3 дней) и восстановились на терапии 76% детей.

В другом индийском исследовании были описаны самые высокие показатели частоты ВЧК (11 (4%) из 270 пациентов) и летальности среди детей с затяжной и хронической ИТП [6]. Интервал от диагностики ИТП

до развития ВЧК составил 6–55 мес. У 2 детей отмечались лишь минимальные проявления геморрагического синдрома и у 6 – кровотечения средней степени тяжести. Число тромбоцитов на момент презентации ВЧК составляло $10–20 \times 10^9/\text{л}$. Ни у кого не было указаний на травму головы или прием НПВП. По данным визуализации у 9 человек диагностировано внутримозговое кровоизлияние в полушария головного мозга и по 1 случаю – субдуральная гематома и кровоизлияние в средний мозг. При оценке исходов ВЧК в этой группе из 11 пациентов 7 умерли, у 3 сохранялись неврологические осложнения и только 1 полностью восстановился.

В выбранной группе пациентов с ИТП младше 18 лет, консультировавшихся, наблюдавшихся или получавших лечение в ФГБУ «НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, нам встретились 4 случая ВЧК. Основные клинические характеристики пациентов представлены в *таблице*.

Родители пациентов дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №1

Девочка заболела остро с появления кожной геморрагической сыпи после проведения плановой вакцинации в возрасте 11 месяцев. При обследовании в клиническом анализе крови выявлена изолированная тромбоцитопения до $14 \times 10^9/\text{л}$. Диагностирована ИТП. После инициальной терапии ВВИГ и ГКС тромбоцитарный ответ достигнут не был, потребовались множественные повторные курсы комбинированной терапии, которые позволяли достигать лишь временного клинического улучшения. В качестве терапии 2-й линии применяли реаферон и даназол (без эффекта, тромбоциты $2–17 \times 10^9/\text{л}$). В возрасте 4 лет на фоне сохраняющейся тромбоцитопении девочка получила травму головы. При обследовании отмечался обильный полиморфный геморрагический синдром по всей поверхности кожных покровов и геморрагии на видимых слизистых оболочках ротовой полости. Общемозговой, очаговой неврологической и нейроофтальмологической симптоматики не было. По результатам МРТ головного мозга диагностирована гематома правой теменной области размерами $31 \times 29 \times 24$ мм (*рисунок 1А*). Проводилась комбинированная консервативная терапия: ВВИГ + ГКС + тромбоконцентрат, на фоне которой прирост числа тромбоцитов кратковременно составил максимально до $34 \times 10^9/\text{л}$. Хирургическое вмешательство не проводилось. Учитывая тяжелое хроническое течение ИТП и перенесенное ВЧК, была инициирована терапия ТПО-РА. Назначен элтромбопаг 50 мг/сут, в связи с отсутствием тромбоцитарного ответа через

Таблица
Основные клинические характеристики пациентов

Table
Main clinical characteristics of patients

№	Возраст Age	Интервал ИТП-ВЧК Interval ITP-ICH	Тромбоциты, × 10 ⁹ /л Platelets, 10 ⁹ /L	Геморрагический синдром Hemorrhagic syndrome	Другие факторы Another factors	Терапия Therapy			Исход Outcome
						предшеству- ющая prior	неотложная (после ВЧК) emergency (after ICH)	последую- щая subsequent	
1	4 года 4 years	3 года 3 years	2	Кожный, десневые кровотечения Cutaneous, gingival bleeding	Травма Trauma	ВВИГ Стероиды ИНФ Даназол IVIГ Steroids IFN Danazol	ВВИГ Стероиды Тромбомасса IVIГ Steroids Platelet concentrate	ТПО-РА TPO-RA	Жива без ответа и без терапии Alive without response and any therapy
2	9 лет 9 years	7 мес 7 months	10	Кожный, носовые кровотечения Cutaneous, nasal bleeding	—	ВВИГ Стероиды ИНФ IVIГ Steroids IFN	ВВИГ Стероиды IVIГ Steroids	ТПО-РА Ритуксимаб + стероиды TPO-RA Rituximab + steroids	Жива в ремиссии Alive in remission
3	9 лет 9 years	7,5 года 7.5 years	10	Кожный, носовые кровотечения, гематурия Cutaneous, nasal bleeding, hematuria	Травма Trauma	ВВИГ Стероиды Ритуксимаб ТПО-РА ИНФ IVIГ Steroids Rituximab TPO-RA IFN	ВВИГ Стероиды Спленэктомия Краниотомия IVIГ Steroids Splenoctomy Craniotomy	ТПО-РА TPO-RA	Жив без ответа Alive without response
4	6 месяцев 6 months	1 день 1 day	4	Кожный, конъюнктив, кровоточивость со слизистых рта Cutaneous, conjunctiva, bleeding from the oral mucosa	Возраст до 1 года Under 1 year old	ВВИГ IVIГ	Стероиды Тромбоконцентрат Краниотомия Steroids Platelet concentrate Craniotomy	—	Смерть в ремиссии Death in remission

Примечание. ИНФ – интерфероны; ТПО-РА – агонисты тромбопоэтиновых рецепторов
Note. IVIG – intravenous immunoglobulins; IFN – interferons; TPO-RA – thrombopoietin receptor agonists

3 нед доза увеличена до 75 мг/сут. Общая длительность терапии элтромбопагом составила 1 год, но число тромбоцитов не повышалось. В течение последующих 2 лет от специфической терапии родители девочки отказывались, затем был назначен ромиплостим 8–16 мкг/кг (250–500 мкг/нед) на 6 мес, но терапевтический эффект также не достигнут. В настоящее время девочка страдает ИТП в течение 8 лет, сохраняется тромбоцитопения (10 × 10⁹/л), выражен значимый кожный геморрагический синдром, кровоточивости не отмечалось. Неврологических осложнений нет. От дальнейшей терапии, в том числе от выполнения спленэктомии, родители отказались.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №2

Девочка, 9 лет, заболела остро на фоне полного здоровья с появления геморрагической сыпи на коже. В клиническом анализе крови выявлена изолированная тромбоцитопения до 10 × 10⁹/л. На основании общепринятого обследования диагностирована ИТП. Начата специфическая терапия: ВВИГ – без значимого прироста числа тромбоцитов, метилпреднизолон – без эффекта, дексаметазон – с достижением полного тромбоцитарного ответа (тромбоциты

279 × 10⁹/л). Через 1 и 2 мес от начала заболевания число тромбоцитов снижалось до 5–12 × 10⁹/л, временный тромбоцитарный ответ достигался после повторных курсов дексаметазона. В связи с затяжным течением ИТП девочка получала реаферон подкожно в течение 3 мес без эффекта (тромбоциты до 10 × 10⁹/л). Спустя 7 мес от постановки диагноза и через 10 дней после очередного курса ВВИГ на фоне тромбоцитопении у девочки появились жалобы на головокружение и двоение в глазах. Предположено развитие ВЧК и выполнено МРТ головного мозга, на котором визуализировалось округлое образование размером 12,5 × 9 мм с зоной перифокального отека – внутримозговое кровоизлияние среднего мозга (рисунок 15). Девочка получила комбинированную консервативную терапию ВВИГ + дексаметазон с достижением временного тромбоцитарного ответа. Через 7,5 мес от дебюта ИТП в связи с тяжелым течением заболевания была начата терапия ТПО-РА: элтромбопаг 50–75 мг/сут в течение 2 мес без эффекта, затем пациентка получила 5 введений ромиплостима (250–500 мкг/нед), но от дальнейшей терапии родители отказались. Учитывая сохранение тяжелой тромбоцитопении, снижение тромбоцитов до 0 × 10⁹/л и перенесенное ВЧК, совместно с родителями пациентки принято решение о продолжении

консервативной терапии. Начат курс ритуксимаба в комбинации с ГКС. После 4 введений ритуксимаба достигнут полный тромбоцитарный ответ. В настоящее время девочка находится в ремиссии ИТП 4 года. Неврологических осложнений нет.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №3

Мальчик впервые заболел в возрасте 2 лет с появления кожного геморрагического синдрома и носового кровотечения, которые развились после плановой вакцинации. В автоматическом клиническом анализе крови тромбоциты $0 \times 10^9/\text{л}$. После постановки диагноза ИТП проводилась общепринятая терапия: преднизолон в стандартной дозе с постепенной отменой и ВВИГ, на которой достигался кратковременный ответ. В последующем ребенку регулярно требовались повторные курсы преднизолона, ВВИГ, дексаметазона, на фоне которых достигался временный частичный ответ (тромбоциты до $44\text{--}47 \times 10^9/\text{л}$). Через 7 мес от начала ИТП присоединилась гематурия, потребовавшая назначения очередного курса преднизолона. В качестве дальнейшей терапии в связи с тяжелым течением заболевания был назначен ритуксимаб, но после 3 введений состояние вновь ухудшилось. Учитывая повторные носовые кровотечения и эпизоды гематурии, ребенок продолжал получать регулярные курсы стандартных и высоких доз ГКС и ВВИГ с достижением ответа на 3–5 дней. Через 3 года от начала заболевания была инициирована терапия элтромбопагом, доза препарата постепенно повышалась с 25 до 75 мг/сут, общая продолжительность терапии составила 2,5 мес, но тромбоцитарного ответа получено не было. Элтромбопаг был заменен на ромиплостим также с постепенной эскалацией дозы 83–125–250 мкг/нед (максимально 11 мкг/кг), терапия продолжалась 12 нед, но ответа также не получено. Далее в течение 1,5 года мальчик получал терапию реафероном, число тромбоцитов держалось на уровне $24\text{--}28 \times 10^9/\text{л}$, кровотечения не повторялись, но появились жалобы на головную боль. По результатам МРТ были описаны очаги, подозрительные на кавернозные ангиомы. Мальчик получал ноотропную терапию, головная боль периодически возобновлялась. Через 7,5 года от начала ИТП на фоне сохранения тромбоцитопении состояние ребенка ухудшилось за счет развития интенсивной головной боли и боли в правом глазу, сопровождавшихся тошнотой, повторной рвотой и слабостью. Ребенок был экстренно госпитализирован, при осмотре отмечался кожный геморрагический синдром, кровоточивости не было. По данным МРТ головного мозга выявлено объемное образование (гематома) теменной доли правого полушария,

размерами $41 \times 35 \times 37$ мм с выраженным перифокальным отеком и дислокацией срединных структур головного мозга (рисунки 1В). В связи с тромбоцитопенией назначена комбинированная консервативная неотложная терапия: ВВИГ + дексаметазон, число тромбоцитов повысилось до $102 \times 10^9/\text{л}$. Продолжали беспокоить головная боль, тошнота, отмечались двоение в глазах, слабость левой руки и ноги, шаткость походки. Учитывая развитие жизнеугрожающего осложнения и возможность достижения лишь очень кратковременного ответа с помощью консервативной терапии, было принято решение о проведении поэтапного хирургического лечения: 1-й этап – спленэктомия, 2-й этап – удаление гематомы под нейронавигационным контролем. После выполнения спленэктомии эффект не получен, и через неделю было принято решение о возобновлении терапии ромиплостимом. В настоящее время мальчик наблюдается с рефрактерным течением ИТП, периодически нуждается в проведении курсов ВВИГ. Терапия ромиплостимом продолжается в течение 3 лет в связи с риском повторного развития ВЧК, несмотря на отсутствие тромбоцитарного ответа. Неврологических осложнений нет.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №4

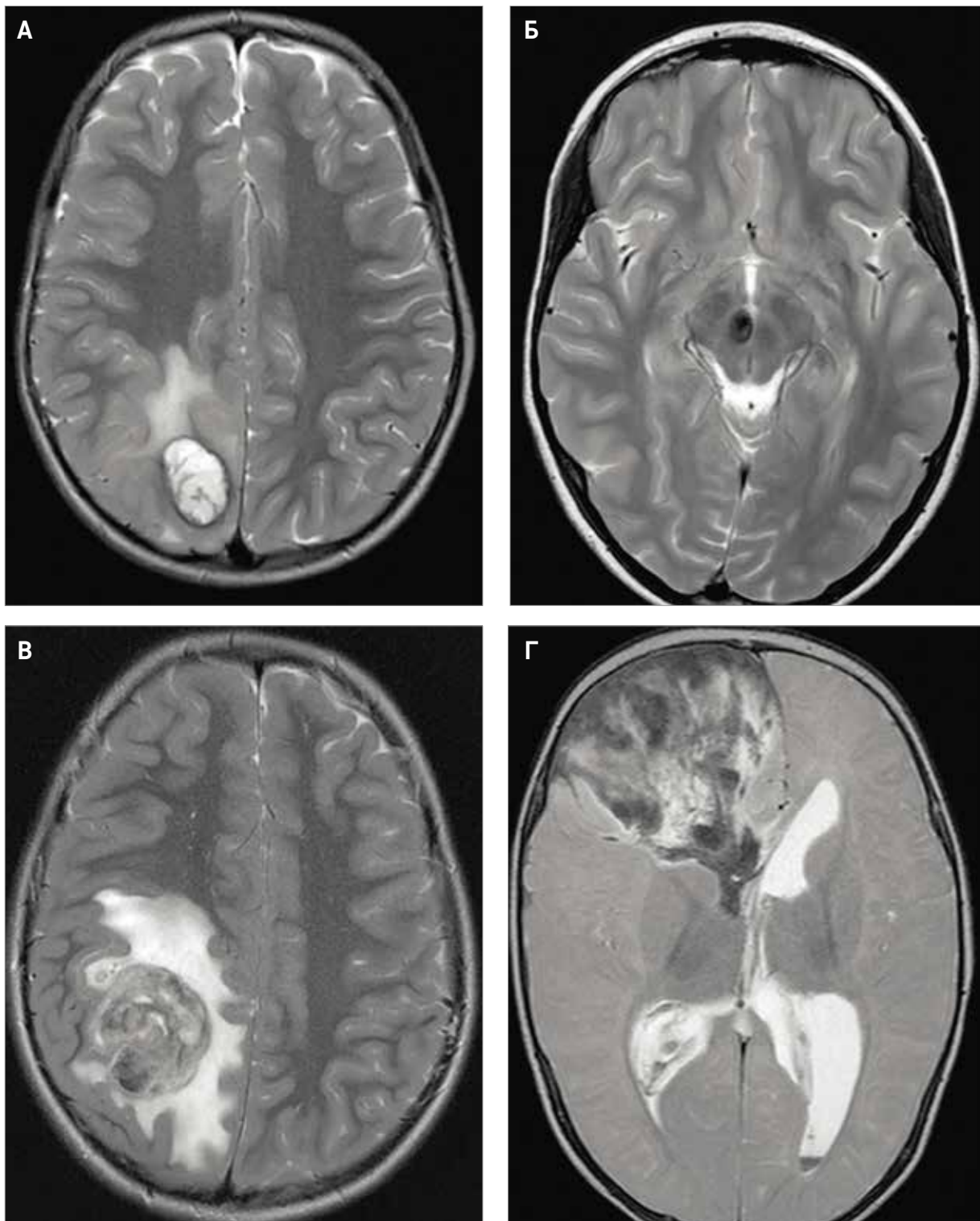
Мальчик, 6 месяцев, заболел остро на фоне соматического здоровья, когда родители обратили внимание на появление петехиальных высыпаний на коже лица, туловища, конечностей. В клиническом анализе крови выявлена изолированная тромбоцитопения до $4 \times 10^9/\text{л}$. На основании проведенного обследования была диагностирована впервые выявленная ИТП. Учитывая возраст ребенка, экстремально низкое число тромбоцитов и присутствие кожного геморрагического синдрома, состояние расценено как тяжелое, начато введение ВВИГ 1 г/кг/курс. После окончания курса ВВИГ у ребенка появилась повторная рвота, а через сутки развился эпизод тонических судорог с нарушением сознания вплоть до комы. В клиническом анализе крови обнаружено снижение уровня гемоглобина до 62 г/л. Пациент переведен в отделение интенсивной терапии, где получал противосудорожную терапию, высокие дозы ГКС, заместительную терапию компонентами крови и рекомбинантный фактор свертывания VII. По результатам МРТ головного мозга выявлены внутримозговое кровоизлияние в правую лобную долю размером $47 \times 49 \times 48$ мм, внутрижелудочковое кровоизлияние и отек головного мозга (рисунки 1Г). В связи с большим объемом гематомы и выраженностью неврологической симптоматики была выполнена краниотомия с удалением внутримозговой гематомы. Через 2 сут отмечена нормализация числа тромбо-

Рисунок 1

Нейровизуализация: А – пациентка 1. Гематома правой теменной области; Б – пациентка 2. Внутримозговое кровоизлияние среднего мозга с зоной перифокального отека; В – пациент 3. Гематома теменной доли правого полушария с выраженным перифокальным отеком и дислокацией срединных структур головного мозга; Г – пациент 4. Внутримозговое кровоизлияние в правую лобную долю, внутривентрикулярное кровоизлияние и отек головного мозга

Figure 1

Neuroimaging: А – patient 1. Hematoma of the right parietal region; Б – patient 2. Intracerebral hemorrhage of the mesencephalon with perifocal edema; В – patient 3. Hematoma of the parietal lobe of the right hemisphere with pronounced perifocal edema and dislocation of the median structures of the brain; Г – patient 4. Intracerebral hemorrhage in the right frontal lobe, intraventricular hemorrhage and the brain edema



цитов, и ребенок в ИТП-направленной терапии не нуждался. Однако сохранялась тяжелая неврологическая симптоматика на фоне отека головного мозга и его вклинения в большое затылочное отверстие, диагностированы кома III степени, мидриаз с отсутствием реакции зрачков на свет, спастический тетрапарез, нестабильность гемодинамики, ребенок нуждался в искусственной вентиляции легких. Проводилась нейрометаболическая, ноотропная, противотечная и другая сопроводительная терапия. Через 6 мес ребенок умер в результате остановки сердечной деятельности.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

По данным литературы, у 60–75% детей ИТП полностью разрешается в течение нескольких недель или месяцев от начала заболевания без каких-либо последствий [7]. Частота тяжелых кровотечений в среднем составляет до 20%, а угрожающих жизни – до 3% [8, 9]. Учитывая благоприятный прогноз и редкость серьезных кровотечений у детей, а также потенциальную токсичность ИТП-направленной иммуносупрессивной терапии, международные эксперты рекомендуют назначать лечение только детям с тяжелыми формами заболевания [10]. При этом тяжесть ИТП предлагается определять, руководствуясь не столько числом тромбоцитов, сколько клинической выраженностью признаков кровоточивости или риском ее развития. Сложность заключается в том, что факторы, предрасполагающие к развитию геморрагических осложнений, кроме тромбоцитопении, остаются плохо определенными, и на практике тяжесть ИТП возможно оценить только ретроспективно, после развития кровотечения. При этом предотвращение тяжелых жизнеугрожающих кровотечений остается главной целью лечения пациентов с ИТП.

ВЧК – самое редкое и самое грозное осложнение ИТП у детей, сопряженное с высокой летальностью и развитием серьезных неврологических последствий. Считается, что в среднем ВЧК развивается у 0,1–1% детей с ИТП [11]. Однако, по данным литературы, это значение сильно варьирует. В ряде европейских стран случаи развития ВЧК при ИТП у детей вовсе отсутствовали на протяжении нескольких лет, а в других странах достигали 3,3–4% [4, 6, 12]. Кроме того, остается высокой летальность при ВЧК, которая может достигать 20–63%, и у 18–40% детей сохраняются серьезные неврологические последствия ВЧК [2, 3, 5, 11]. Такие исходы особенно впечатляют на фоне общего благоприятного прогноза ИТП у детей.

В целях снижения частоты развития и тяжести последствий ВЧК на протяжении длительного времени предпринимаются попытки идентифици-

ровать группу пациентов высокого риска на основании клинических наблюдений и лабораторных исследований. В качестве основного фактора риска ВЧК по-прежнему рассматривается тяжелая тромбоцитопения ($10\text{--}20 \times 10^9/\text{л}$). Действительно, в 90% случаев ВЧК развивается при числе тромбоцитов $< 20 \times 10^9/\text{л}$ и в большинстве случаев $< 10 \times 10^9/\text{л}$. По нашим собственным наблюдениям, число тромбоцитов у пациентов непосредственно перед развитием ВЧК составляло $2\text{--}10 \times 10^9/\text{л}$. Тем не менее известно, что подавляющее большинство детей с ИТП, также имеющих число тромбоцитов $< 10 \times 10^9/\text{л}$, ВЧК не развивают [2]. И напротив, описаны случаи развития ВЧК у пациентов с числом тромбоцитов $> 50 \times 10^9/\text{л}$ [2]. Вторым фактором риска для развития ВЧК считается присутствие в клинической картине различных источников кровотечений (особенно \geq III степени тяжести), кроме кожного геморрагического синдрома. У пациентов с ВЧК чаще отмечена корреляция с носовыми, десневыми, желудочно-кишечными кровотечениями, а также с гематурией и маточными кровотечениями у девочек подросткового возраста в сравнении с контрольной группой [2, 4, 11]. Одновременно описываются клинические случаи, когда ВЧК было первым клинически значимым проявлением заболевания кроме петехиальной сыпи и синяков [2, 3, 5, 13]. Среди описанных пациентов все имели кожный геморрагический синдром, у 2 были геморрагические проявления на слизистых оболочках ротовой полости, у 2 – носовые кровотечения, у 1 – повторные почечные кровотечения и у 1 – фатальное ВЧК было первым тяжелым проявлением заболевания. Еще одним важным фактором риска ВЧК является травма головы. Замечено, что травмы чаще предшествовали развитию ВЧК у детей в возрасте младше 3 лет с числом тромбоцитов $< 20 \times 10^9/\text{л}$, в таких случаях ВЧК чаще было первым проявлением ИТП. В наших наблюдениях у 2 детей 4 и 9 лет ВЧК также могло быть следствием травмы головы на фоне тяжелой тромбоцитопении, при этом у пациента первого года жизни, развившего ВЧК в первые дни заболевания, связи с травмой головы не было задокументировано. Другие факторы риска, такие как присоединение инфекционного процесса, прием НПВП и наличие артериовенозных мальформаций сосудов головы, также могут предрасполагать к развитию ВЧК [2, 3, 5, 11]. Кроме того, повышенный риск развития жизнеугрожающих кровотечений, в том числе ВЧК, имеют пациенты с синдромом Фишера–Эванса. Описаны случаи последующей диагностики СКВ у пациенток с ИТП и ВЧК в анамнезе [3]. Таким образом, на основании анализа результатов проведенных на настоящий момент исследований совершенно очевидно, что подсчета числа тромбоцитов и клинических характеристик ИТП абсолютно недо-

статочны для адекватной оценки риска развития серьезных кровотечений у детей с ИТП.

Дополнительной сложностью является отсутствие периода максимального риска развития ВЧК. Длительность ИТП до развития ВЧК очень вариабельна. Кровоизлияние может развиться на первой неделе заболевания, а иногда быть первым и единственным тяжелым геморрагическим проявлением ИТП [2, 3, 5, 11, 13]. В случаях тяжелой затяжной или хронической тромбоцитопении, плохо поддающейся терапии, от диагностики ИТП до ВЧК проходит несколько месяцев или даже лет [2–6, 11]. Это подтверждается и нашими наблюдениями, в которых ВЧК диагностировано как на первой неделе заболевания, так и через 8 мес, 3 и 7,5 года после постановки диагноза.

Сохраняются определенные разногласия и относительно интенсивности терапии для предотвращения серьезных геморрагических осложнений [2]. Часть специалистов считают, что нужно лечить всех детей при снижении числа тромбоцитов $< 20 \times 10^9/\text{л}$ и наиболее активную тактику терапии применять при впервые выявленной ИТП у пациентов младшего возраста. Другие исследователи отмечают, что частота развития ВЧК не зависит от интенсивности лечения, и даже регулярные курсы ВВИГ и ГКС не способны предупредить внезапное развитие жизнеугрожающего кровотечения [2, 4, 5]. По данным литературы, большинство пациентов (70–80%), развивших ВЧК, получали предшествующую терапию (ВВИГ, ГКС, анти-D, спленэктомия) в связи с острой, затяжной или хронической ИТП, причем около половины – непосредственно перед развитием ВЧК [3, 4, 11, 14, 15]. Однако не во всех исследованиях представлена эффективность лечения, поскольку важен не сам по себе факт проведения терапии, а достижение тромбоцитарного ответа. Наши пациенты находились на различных этапах терапии: 2 с хронической ИТП перед развитием ВЧК базовое лечение не получали, 1 пациентка с затяжным течением ИТП получила курс ВВИГ с достижением частичного ответа незадолго до развития ВЧК, 1 больной с впервые выявленной ИТП развил ВЧК в течение суток от окончания курса ВВИГ еще до возможности оценить его эффективность. Последнее наблюдение, к сожалению, только подтверждает мнение тех специалистов, которые считают, что вероятность развития ВЧК при ИТП у детей достоверно предвидеть и предотвратить в настоящее время крайне сложно.

Клинические симптомы ВЧК проявляются остро и могут включать общемозговую симптоматику, такую как тошнота, рвота, головная боль, сонливость, раздражительность, спутанность и потеря сознания, нарушение координации, судороги, которые не являются специфическими и иногда могут ошибочно

трактоваться как побочные проявления терапии. Например, общеизвестны инфузионные реакции при введении ВВИГ, кортикостероидов (особенно в высоких дозах) и ритуксимаба. Терапия ИФН-альфа и ТПО-РА также иногда сопровождается головной болью, тошнотой, слабостью и другими общими симптомами. При ВЧК также могут развиваться очаговые неврологические симптомы, такие как нарушение зрения – нечеткость, выпадение полей зрения, косоглазие, двоение в глазах, а также нарушение чувствительности, парезы и параличи конечностей [4, 14, 15]. В случаях обширного кровоизлияния может быть обнаружено снижение уровня гемоглобина, необъяснимое внешней кровопотерей [15]. Во всех подозрительных на ВЧК случаях пациентов с ИТП в период тяжелой тромбоцитопении даже без очаговой неврологической симптоматики необходимо госпитализировать в специализированные отделения для обследования и при необходимости начала неотложной терапии в целях предотвращения прогрессии кровотечения и неврологических нарушений.

Самым быстрым и доступным методом нейровизуализации является КТ, которая помогает как в подтверждении диагноза «Кровоизлияние в головной мозг», так и в уточнении вида (внутричерепное, субарахноидальное, субдуральное, эпидуральное, внутрижелудочковое), локализации и объема кровоизлияния, а также в выявлении отека или сдавления окружающих тканей, смещения срединной линии головного мозга. При необходимости возможно выполнение компьютерной ангиографии, которая помогает выявить сопутствующие сосудистые мальформации и признаки продолжающегося кровотечения. Эквивалентом КТ является МРТ, которая помогает определять кровоизлияния на разных фазах патофизиологического процесса и дополнительно выявлять подлежащие состояния, такие как опухоль и геморрагическая трансформация головного мозга [16–18].

Поскольку главной целью терапии при ВЧК является сокращение летальности, частоты и тяжести неврологических последствий, то следует обратить особое внимание на доступность, своевременность и качество проведения неотложной терапии детей с тяжелой ИТП. Помимо общих мероприятий, направленных на контроль показателей жизнедеятельности, основной задачей лечения ВЧК при ИТП является максимально быстрое повышение числа тромбоцитов. У детей назначение курса ВВИГ в дозе 1–2 г/кг обычно приводит к повышению числа тромбоцитов $> 50 \times 10^9/\text{л}$ в течение 24 ч и в большинстве случаев может являться препаратом выбора для купирования кровотечений [11, 16]. Тем не менее эффективность ВВИГ не 100% и не мгновенна. Учитывая, что при развитии ВЧК однокомпонентной терапией может

быть недостаточно, рекомендуется применение ВВИГ с высокими дозами ГКС. Кроме того, в неотложной ситуации показаны заместительные трансфузии тромбоконцентрата, которые могут очень быстро и эффективно повысить число тромбоцитов, особенно в комбинации с ВВИГ и ГКС [10, 11, 16]. В таких тяжелых случаях, как ВЧК при ИТП, также возможно применение комплекса факторов свертывания крови II, VII, IX и X или рекомбинантного фактора VIIa.

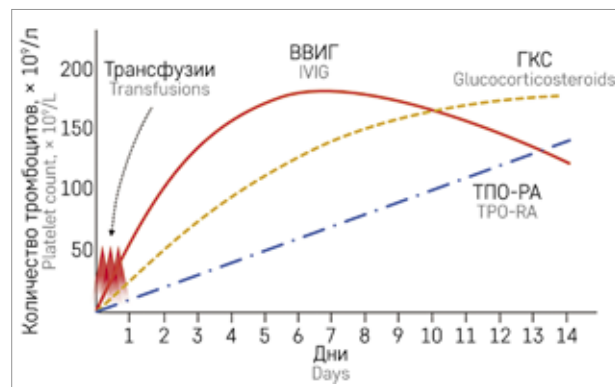
Принимая во внимание, что в последнее десятилетие в ряде рандомизированных клинических исследований отмечено снижение частоты и тяжести геморрагических осложнений у пациентов с тяжелой ИТП при применении препаратов из группы ТПО-РА, их также можно рассматривать в качестве дополнительной терапии в неотложных ситуациях [10, 16]. Хотя ТПО-РА обычно повышают число тромбоцитов самое раннее через 5–8 дней от начала терапии, тем не менее с их помощью возможно поддержать оптимальное число тромбоцитов в период восстановления после ВЧК и профилактировать повторные геморрагические осложнения при персистенции тромбоцитопении (рисунки 2) [16]. В доступной литературе пока не опубликованы сравнительные данные о частоте развития ВЧК у пациентов до и после начала более широкого применения ТПО-РА.

В наших клинических наблюдениях 2 пациентки начали получать ТПО-РА уже после перенесенного эпизода ВЧК: одна из них (с затяжной ИТП) получила непродолжительные курсы элтромбопага и ромиплостима без достижения эффекта и позже достигла ремиссии после курса ритуксимаба; вторая (с хронической ИТП) получила более длительные курсы элтромбопага и ромиплостима, но также без эффекта и живет без тромбоцитарного ответа в связи с отказом от терапии. У третьего пациента с хронической ИТП кровоизлияние в головной мозг произошло после множественных попыток медикаментозной терапии (даназол, ИФН-альфа, ритуксимаб, оба ТПО-РА), а после неудачи экстренной спленэктомии в связи с ВЧК ребенку была возобновлена терапия ромиплостимом, поскольку известно, что у части пациентов даже без достижения тромбоцитарного ответа ТПО-РА могут способствовать уменьшению частоты и тяжести геморрагических проявлений.

Помимо комплексной медикаментозной терапии при ВЧК в ряде случаев применяют экстренное хирургическое лечение. Пациентам с хронической ИТП, резистентной к общепринятой терапии, выполняют экстренную спленэктомию. Однако хирургическое лечение не ассоциируется с лучшим исходом по сравнению с комплексной консервативной терапией ВЧК [2, 4, 10, 16]. Пациентам с внутримозговыми кровоизлияниями большого объема и тяжелыми неврологическими проявлениями показана консуль-

Рисунок 2
Комбинированная неотложная терапия тяжелого кровотечения при ИТП [16]

Figure 2
Combined urgent therapy for severe bleeding in ITP [16]



тация нейрохирурга в целях определения показаний к удалению гематомы. Поскольку проведение нейрохирургической операции сопряжено с повышенным риском вторичного кровоизлияния, то оно требует адекватной предоперационной гемостатической подготовки в целях повышения числа тромбоцитов до $100 \times 10^9/\text{л}$. В одном из наших случаев краниотомия выполнялась вторым этапом после спленэктомии + ВВИГ и ГКС. Однако, по данным литературы, даже при соблюдении всех необходимых требований краниотомия при ВЧК на фоне ИТП может ассоциироваться с худшим исходом и обычно резервируется для самых тяжелых клинических случаев [2, 3, 5, 13, 17, 18]. У детей, перенесших ВЧК, могут сохраняться тяжелые неврологические последствия, такие как парезы, параличи, дефекты речи, когнитивные расстройства, симптоматическая эпилепсия и др. [2]. Специфического медикаментозного лечения для улучшения неврологического статуса после ВЧК пока не существует. Наконец, не последнюю роль в снижении частоты и тяжести ВЧК необходимо отводить проведению просветительской работы среди пациентов и родителей в целях профилактики травм в течение всего периода тяжелой тромбоцитопении, поддержания бдительности и своевременного выявления симптомов развивающегося ВЧК, требующих немедленного обращения за медицинской помощью [4, 11, 14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая редкость развития ВЧК у детей с ИТП, вероятно, в целом такие клинические случаи не влияют на общую благоприятную оценку прогноза заболевания. Однако обеспокоенность пациентов, родителей и лечащих врачей, а также катастрофический характер данного осложнения и его сопряженность с высокой смертностью и необратимыми неврологическими последствиями диктуют, на наш

взгляд, необходимость отдельного обсуждения подобных случаев и заставляют детских гематологов и других специалистов, занимающихся проблемой ИТП, продолжать поиск потенциальных факторов риска развития жизнеугрожающих кровотечений, в том числе ВЧК, и оптимальных подходов к лечению ИТП в целом.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Suntsova E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8404-1800>
Sadovskaya M.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7918-680X>
Spichak O.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3918-6781>
Ozerov S.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7891-402X>
Khomyakova S.P. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0782-3726>
Pishchayeva N. Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1897-5335>
Kalinina I.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0813-5626>
Kazaryan G.R. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1881-7444>
Shako I.D. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6009-8095>
Maschan A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0016-6698>
Novichkova G.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2322-5734>

Литература

- Rodeghiero F., Stasi R., Gernsheimer T., Michel M., Provan D., Arnold D.M., et al. 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): 2386–93.
- Psaila B., Petrovic A., Page L.K., Menell J., Schonholz M., Bussel J.B. Intracranial hemorrhage (ICH) in children with immune thrombocytopenia (ITP): study of 40 cases. *Blood* 2009; 114 (23): 4777–83.
- Iyori H., Bessho F., Ookawa H., Konishi S., Shirahata A., Miyazaki S., et al.; Japanese Study Group on childhood ITP. Intracranial hemorrhage in children with immune thrombocytopenic purpura. Japanese Study Group on childhood ITP. *Ann Hematol* 2000; 79 (12): 691–5.
- Elalfy M., Elbarbary N., Khaddah N., Abdelwahab M., El Rashidy F., Hassab H., Al-Tonbary Y. Intracranial hemorrhage in acute and chronic childhood immune thrombocytopenic purpura over a ten-year period: an Egyptian multicenter study. *Acta Haematol* 2010; 123 (1): 59–63.
- Choudhary D.R., Naithani R., Mahapatra M., Kumar R., Mishra P., Saxena R. Intracranial hemorrhage in childhood immune thrombocytopenic purpura. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52 (4): 529–31.
- Bansal D., Bhamare T.A., Trehan A., Ahluwalia J., Varma N., Marwaha R.K. Outcome of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 54 (3): 403–7.
- Nugent D.J. Immune thrombocytopenic purpura of childhood. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006; 97–103.
- Neunert C.E., Buchanan G.R., Imbach P., Bolton-Maggs P.H.B., Bennett C.M., Neufeld E.J., et al. Severe hemorrhage in children with newly diagnosed immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 2008; 112 (10): 4003–8.
- Neunert C., Noroozi N., Norman G., Buchanan G.R., Goy J., Nazi I., et al. Severe bleeding events in adults and children with primary immune thrombocytopenia: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2015; 13 (3): 457–64.
- Provan D., Stasi R., Newland A.C., Blanchette V.S., Bolton-Maggs P., Bussel J.B., et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115 (2): 168–86.
- Butros L.J., Bussel J.B. Intracranial hemorrhage in immune thrombocytopenic purpura: a retrospective analysis. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25 (8): 660–4.
- Zeller B., Rajantie J., Hedlund-Treutiger I., Tedgård U., Wesenberg F., Jonsson O.G., Henter J.I.; NOPHO ITP. Childhood idiopathic thrombocytopenic purpura in the Nordic countries: epidemiology and predictors of chronic disease. *Acta Paediatr* 2005; 94 (2): 178–84. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2005.tb01887.x
- So M.Y., Li C.H., Lee A.C., Kwong N.S. Intracranial haemorrhage among Chinese children with immune thrombocytopenia in a Hong Kong regional hospital. *Hong Kong Med J* 2013; 19 (2): 129–34.
- Muda Z., Ibrahim H., Abdulrahman E.J., Mahfuzah M., Othman I.S., Asohan T., Menon B.S. Spontaneous intracranial haemorrhage in children with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Med J Malaysia* 2014; 69 (6): 288–90.
- Uetz B., Wawer A., Nathrath M., Burdach S. Intracranial hemorrhage in immune thrombocytopenia (ITP): fatal course in spite of maximum therapy. *Klin Padiatr* 2010; 222 (6): 383–5.
- Arnold D.M. Bleeding complications in immune thrombocytopenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2015; 2015: 237–42.
- de Oliveira Manoel A.L., Goffi A., Zampieri F.G., Turkel-Parrella D., Duggal A., Marotta T.R., et al. The critical care management of spontaneous intracranial hemorrhage: a contemporary review. *Crit Care* 2016; 20: 272.
- Caceres J.A., Goldstein J.N. Intracranial hemorrhage. *Emerg Med Clin North Am* 2012; 30 (3): 771–94.