

© 2024 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 26.09.2024
Принята к печати 25.10.2024



EDN: DAXTGO

Контактная информация:

Сунцова Елена Викторовна,
научный сотрудник отдела депрессий
кроветворения, 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@dgoi.ru

DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-4-34-46

Тромбоцитопения новорожденных: наблюдательное исследование

Е.В. Сунцова, Е.В. Дерипапа, Е.В. Райкина, А.А. Мухина, Ю.А. Родина, Д.Д. Байдильдина, Л.А. Хачатрян, У.Н. Петрова, К.С. Антонова, З.А. Абашидзе, Д.В. Федорова, А.М. Киева, М.А. Курникова, М.В. Гаскова, А.А. Масчан

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

Тромбоцитопения является частым гематологическим симптомом у новорожденных. Этиология неонатальной тромбоцитопении варьирует от распространенных приобретенных причин, таких как иммуноопосредованная тромбоцитопения и сепсис, до редких врожденных синдромов. В клинической практике могут возникнуть объективные трудности при выявлении причин тромбоцитопении у детей первого месяца жизни. Учет всех гематологических и негематологических характеристик новорожденного и членов его семьи необходим для точной верификации диагноза. В настоящей работе проанализирована когорта из 52 детей, развивших тромбоцитопению в период новорожденности, и проведена ретроспективная оценка спектра возможных клинических диагнозов. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Перинатальные инфекции и сепсис часто ассоциированы с тромбоцитопенией. Иммунные формы тромбоцитопении по-прежнему остаются диагнозами исключения. В 18 (34,6%) случаях на основании проведенного молекулярно-генетического обследования были диагностированы редкие врожденные синдромы, ассоциированные с тромбоцитопенией. Несмотря на разнообразную этиологию, на практике основным методом лечения тромбоцитопении в неонатологии остается переливание донорских тромбоцитов с введением внутривенного иммуноглобулина или без него.

Ключевые слова: тромбоцитопения, новорожденные, диагностика

Сунцова Е.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2024; 23 (4): 34–46.
DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-4-34-46

© 2024 by «D. Rogachev NMRCPOI»

Received 26.09.2024

Accepted 25.10.2024

Thrombocytopenia of newborns: an observational study

E.V. Suntsova, E.V. Deripapa, E.V. Raykina, A.A. Mukhina, Yu.A. Rodina, D.D. Baydildina, L.A. Khachatryan, U.N. Petrova, K.S. Antonova, Z.A. Abashidze, D.V. Fedorova, A.M. Kiev, M.A. Kurnikova, M.V. Gaskova, A.A. Maschan

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

Thrombocytopenia is a common abnormality in neonates. The etiology of neonatal thrombocytopenia ranges from common acquired causes such as immune-mediated thrombocytopenia and sepsis to rare congenital syndromes. There may be objective difficulties in identifying the causes of thrombocytopenia in newborns in the clinical practice. All hematological and non-hematological features of a newborn and his family members must be taken into account for an accurate diagnosis. In our study, we analysed a cohort of 52 children with thrombocytopenia developed in the neonatal period and retrospectively assessed the range of their possible clinical diagnoses. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Perinatal infections and sepsis are often associated with thrombocytopenia. Immune thrombocytopenias are still "diagnoses of exclusion". In 18 (34.6%) cases, molecular genetic testing confirmed rare congenital syndromes associated with thrombocytopenia. Despite various etiology, donor platelet transfusion with or without intravenous immunoglobulin remains the main treatment method of neonatal thrombocytopenia.

Key words: thrombocytopenia, neonates, diagnosis

Suntsova E.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2024; 23 (4): 34–46.
DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-4-34-46

Тромбоцитопения является частой гематологической проблемой неонатального периода [1–5]. Известно, что продукция тромбоцитов начинается приблизительно с 5-й недели внутриутробного развития, постепенно их число у плода повышается и к концу первого триместра достигает нормальных значений [1, 5, 6]. Здоровые доношенные новорожденные имеют такие же значения числа тромбоцитов, как дети старшего возраста и взрослые ($150\text{--}450 \times 10^9/\text{л}$). Около 4% здоровых доношенных детей могут иметь число тромбоцитов $< 150 \times 10^9/\text{л}$ [3]. У недоношенных детей наблюдается широкий диапазон содержания тромбоцитов при рождении [1–3]. Как правило, тромбоцитопенией считается

снижение числа тромбоцитов менее нижней границы общепринятой нормы ($< 150 \times 10^9/\text{л}$) [1, 4, 5, 7]. В настоящее время, согласно F. Rodeghiero, для пациентов любого возраста о тромбоцитопении говорят при снижении числа тромбоцитов $< 100 \times 10^9/\text{л}$ [8]. Тяжелая неонатальная тромбоцитопения определяется при числе тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$ [2, 4, 5, 7].

Снижение числа тромбоцитов в среднем встречается у 1–5% всех новорожденных [2, 7]. Тромбоцитопения может развиваться внутриутробно или в первые дни после рождения, и значительно чаще отмечается среди недоношенных (около 18,2%), чем среди доношенных (0,8%) новорожденных [2, 6]. Большинство пациентов имеют нетяжелую степень снижения числа

тромбоцитов. Максимальная частота (около 20–50%) неонатальной тромбоцитопении описана у детей, находящихся в тяжелом соматическом состоянии, в отделениях интенсивной терапии и реанимации для новорожденных [2, 4, 6]. Тяжелая тромбоцитопения описывается примерно у 20% таких пациентов [6]. Стоит отметить отсутствие прямой корреляции между тяжестью тромбоцитопении и риском возникновения клинически значимых кровотечений [9]. Серьезные кровотечения могут развиваться у новорожденных как при числе тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$, так и при нетяжелой тромбоцитопении [10]. Частота развития кровотечений при тяжелой тромбоцитопении составляет около 10–30% [2, 10, 11]. Помимо числа тромбоцитов на риск развития серьезных геморрагических осложнений в неонатальном периоде влияют множественные факторы: малый гестационный возраст, низкая масса и/или тяжелое соматическое состояние при рождении, подлежащее заболевание, гемодинамические нарушения и целостность сосудистых тканей, а также совпадение нескольких предрасполагающих состояний [5]. Неонатальная смертность среди пациентов с тромбоцитопенией составляет около 10% [10–12].

У новорожденных, так же как у детей старшего возраста и взрослых, существует два универсальных механизма снижения числа тромбоцитов: повышение деструкции циркулирующих тромбоцитов и снижение их продукции мегакариоцитами костного мозга [2–4]. В большинстве случаев преобладают причины, приводящие к деструкции тромбоцитов. Однако с клинической точки зрения многие случаи тромбоцитопении в неонатологии характеризуются комплексной этиологией, и, соответственно, механизмы снижения числа тромбоцитов сочетаются [4]. Классификация причин неонатальной тромбоцитопении в зависимости от механизма развития представлена в *таблице 1*.

Подобно другим неонатальным состояниям тромбоцитопения в этот период может быть результатом не только заболевания ребенка, но и являться следствием ряда факторов, вовлеченных в фето-плацентарно-материнское взаимодействие [2]. На снижение числа тромбоцитов у новорожденного влияют инфекционные заболевания матери, прием некоторых лекарств во время беременности, поздний гестоз (артериальная гипертензия, преэклампсия, эклампсия и др.) и/или патология плаценты, а также трансплацентарная передача циркулирующих антител матери [4–6, 11]. Некоторые медицинские процедуры могут вызывать снижение числа тромбоцитов у новорожденного (фототерапия, наличие венозного катетера, заменные трансфузии) [2]. Причины тромбоцитопении различаются в зависимости от общего клинического состояния новорожденного [2, 3]. Для недоношенных детей характерна тромбоцитопения,

связанная с плацентарной недостаточностью и гипоксией в сочетании с незрелостью тромбоцитопоэза и низким уровнем тромбопоэтина [4]. У здорового ребенка более вероятны иммунные формы тромбоцитопении: транссимунная (ТИ-ТП), например, вследствие циркуляции материнских аутоантител при ИТП или СКВ у матери и ФНАИТ при несовместимости матери и плода по тромбоцитарным антигенам HPA [13]. Реже встречаются врожденные формы тромбоцитопении [14]. У новорожденных, находящихся в тяжелом соматическом состоянии, тромбоцитопения часто развивается вторично по отношению к течению перинатальной инфекции, НЭК, ДВС, респираторным нарушениям и др. [3]. Для врожденного лейкоза не характерно изолированное снижение тромбоцитов.

Этиология неонатальной тромбоцитопении также отличается в зависимости от сроков ее развития [4–6]. Раннее развитие тромбоцитопении (< 72 часов жизни) чаще ассоциировано с осложнениями беременности, плацентарной недостаточностью, фетальной гипоксией, задержкой внутриутробного развития, гестационным диабетом, преэклампсией/эклампсией, внутриутробной инфекцией, ИТП у матери и ФНАИТ. Развитие поздней тромбоцитопении (> 72 часов жизни) характерно для бактериального или грибкового сепсиса и/или НЭК. При некоторых инфекциях, редких метаболических нарушениях и врожденных синдромах (костномозговая недостаточность, дефекты иммунитета и др.) тромбоцитопения может развиваться в различные временные интервалы [3, 4].

Длительность неонатальной тромбоцитопении, исходя из вызвавших ее причин, различна (4–28 дней). Терапевтическая тактика зависит не только от числа тромбоцитов у новорожденного, но и от выраженности геморрагического синдрома и/или наличия факторов риска его развития [4, 7, 9–11]. В некоторых случаях тромбоцитопения может оказаться резистентной к проводимому лечению и/или персистировать после окончания неонатального периода [11].

Таким образом, принимая во внимание широкий спектр неонатальных состояний и заболеваний, а также возможность сочетания нескольких причин, приводящих к снижению числа тромбоцитов, в клинической практике могут возникнуть объективные трудности при выявлении этиологии тромбоцитопении у детей первого месяца жизни. Иногда постановка правильного диагноза может занимать длительное время и требовать проведения сложных цитогенетических и молекулярно-генетических исследований.

Цель настоящего исследования – ретроспективная оценка спектра возможных клинических

диагнозов у детей, развивших тромбоцитопению в период новорожденности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе ретроспективного наблюдательного мультицентрового исследования проведен анализ меди-

цинских документов пациентов, у которых в первый месяц жизни была диагностирована тромбоцитопения (тромбоциты ниже 100 × 10⁹/л). Документы пациентов поступили для телемедицинских консул- таций в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России из 34 медицинских учреждений (в том числе из 24 перинатальных центров, родильных

Таблица 1
Причины тромбоцитопении (адаптировано из [2–4])

Тромбоцитопения вследствие повышенной деструкции тромбоцитов Thrombocytopenia due to increased platelet destruction
Иммунные причины: <i>Immune causes:</i> • Присутствие аутоантител: иммунная тромбоцитопения (ИТП), системная красная волчанка (СКВ), вирус иммунодефицита человека у матери • The presence of autoantibodies: immune thrombocytopenia, systemic lupus erythematosus, maternal human immunodeficiency virus infection • Присутствие аллоантител: фетальная/неонатальная аллоиммунная тромбоцитопения (ФНАИТ) • The presence of alloantibodies: fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia • Присутствие лекарственно-зависимых антител: прием матерью медикаментов • The presence of drug-dependent antibodies: maternal medication use Неиммунные причины: <i>Non-immune causes:</i> • Псевдотромбоцитопения (агглютинация тромбоцитов <i>in vitro</i>) • Pseudothrombocytopenia (platelet agglutination <i>in vitro</i>) • Респираторный дистресс-синдром, перинатальная асфиксия, неонатальный аспирационный синдром, болезнь гиалиновых мембран • Respiratory distress syndrome, perinatal asphyxia, neonatal aspiration syndrome, hyaline membrane disease • Внутриутробная задержка роста • Intrauterine growth restriction • Преэклампсия, эклампсия матери • Preeclampsia, maternal eclampsia • Инфекция, сепсис • Infection, sepsis • Некротический энтероколит • Necrotizing enterocolitis • Диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС) • Disseminated intravascular coagulation (DIC) • Гемангиоматоз (синдром Казабаха–Мерритт) • Hemangiomas (Kasabach–Merritt syndrome) • Тяжелая гемолитическая болезнь новорожденных • Severe hemolytic disease of the newborn • Тромботическая микроангиопатия: врожденная тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, атипичный гемолитико-уремический синдром • Thrombotic microangiopathy: congenital thrombotic thrombocytopenic purpura, atypical hemolytic uremic syndrome • Неонатальный тромбоз • Neonatal thrombosis • Кардиопульмональный шунт, экстракорпоральная мембранная оксигенация • Cardiopulmonary bypass, extracorporeal membrane oxygenation • Фототерапия • Phototherapy • Полицитемия • Polycythemia
Тромбоцитопения вследствие сниженной продукции тромбоцитов Thrombocytopenia due to decreased platelet destruction
Приобретенные заболевания: <i>Acquired diseases:</i> • Вирусные инфекции (вирус иммунодефицита человека, цитомегаловирус, краснуха, вирус простого герпеса 6-го типа) • Viral infections (human immunodeficiency virus, cytomegalovirus, rubella, herpes simplex virus type 6) • Врожденный лейкоз • Congenital leukemia • Гистиоцитоз из клеток Лангерганса • Langerhans cell histiocytosis • Нейробластома • Neuroblastoma Врожденные заболевания: <i>Congenital diseases:</i> • Хромосомные аномалии (синдром Шерешевского–Тернера (моносомия X-хромосомы), трисомия 13, 18 и 21-й хромосом) • Chromosomal abnormalities (Turner syndrome (X chromosome monosomy), trisomy 13, 18, 21) • Врожденные тромбоцитопении (ТАР-синдром, MYH9-синдром, синдром Бернара–Сулье, синдром серых тромбоцитов, синдром Пари–Труссо/Якобсена (делеция 11q23) и др.), болезнь Виллебранда 2В типа • Congenital thrombocytopenia (TAR syndrome, MYH9-related disease, Bernard–Soulier syndrome, gray platelet syndrome, Paris–Trousseau/Jacobsen syndrome (deletion of 11q23) and others), von Willebrand disease type 2B • Синдромы врожденной костномозговой недостаточности (анемия Фанкони, врожденный дискератоз, амегакариоцитарная тромбоцитопения, MECOM-синдром и др.) • Inherited bone marrow failure syndromes (Fanconi anemia, dyskeratosis congenital, amegakaryocytic thrombocytopenia, MECOM-associated syndrome and others) • Врожденные предлейкемические синдромы (RUNX1, ETV6, ANKRD26 и др.) • Hereditary preleukemic syndromes (RUNX1, ETV6, ANKRD26 and others) • Синдромальные формы первичного иммунодефицита (синдром Вискотта–Олдрича (X-сцепленная тромбоцитопения), синдром Диджорджи (делеция 11q22) и др.) • Syndromic primary immunodeficiencies (Wiskott–Aldrich syndrome (X-linked thrombocytopenia), DiGeorge syndrome (22q11.2 deletion) and others) • Врожденные метаболические нарушения (метилмалоновая ацидемия, кетотическая глицинемия, изовалериановая ацидемия) • Inherited metabolic disorders (methylmalonic acidemia, ketotic glycinemia, isovaleric acidemia) • Остеопетроз • Osteopetrosis

домов или отделений новорожденных), находящихся в 29 городах Российской Федерации, с апреля 2019 г. по июнь 2022 г. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

Были собраны и проанализированы следующие данные: направительные клинические диагнозы, характеристики пациентов (пол, гестационный возраст, масса при рождении, оценка по шкале Апгар, общее состояние при рождении, наличие симптомов инфекции/сепсиса/НЭК, аномалий развития и стигм дисэмбриогенеза, проведенные в роддоме профилактические вакцинации), акушерский анамнез (число беременностей и родов у матери, наличие гестоза и инфекций, прием лекарств, способ родоразрешения), заболевания матери, в том числе гематологические (ИТП, неуточненная тромбоцитопения, гестационная тромбоцитопения и др.), и семейный анамнез, гематологические характеристики пациентов (показатели гемограммы, сроки выявления тромбоцитопении и ее тяжесть, выраженность геморрагического синдрома и его проявления), использованные виды лечения.

При проведении заочных врачебных консилиумов на основании анамнестических и клиничко-лабораторных данных обсуждалась диагностическая и лечебная тактика ведения пациентов. Для части пациентов в целях уточнения генеза развития тромбоцитопении было рекомендовано выполнение молекулярно-генетического исследования. В последующем проведен анализ полученных результатов. При обработке данных оценивались различные описательные статистики (для количественных переменных: минимум, максимум, среднее значение, стандартное отклонение, медиана, для категориальных – частоты и проценты).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализирована информация по 52 детям, родившимся в период с июля 2017 г. по май 2022 г. В направленных медицинских документах в виде самостоятельных клинических или сопутствующих диагнозов указывались гематологические: «тромбоцитопения», «тромбоцитопения неясной этиологии», «тромбоцитопения неуточненная», «преходящая неонатальная тромбоцитопения», «трансиммунная тромбоцитопения», «первичная тромбоцитопения», «тромбоцитопеническая пурпура». Средний возраст пациентов на момент консультаций составлял 42 дня (5 дней – 3,4 года), 21 (40,4%) человек – дети первого месяца жизни, 13 (25%) – 2–3 месяцев, 8 (15,4%) – 4–6 месяцев и 10 (19,2%) – старше 6 месяцев. Среди вошедших в исследование пациентов было 38 (73%) мальчиков и 14 (27%) девочек. Медиана

гестационного возраста – 38 (26–41) недель. Медиана массы тела при рождении – 2700 (473–3840) г. Двадцать три (44%) ребенка родились недоношенными, из них с гестационным возрастом < 28 недель (масса тела при рождении 473–1110 г) – 3 ребенка, 29–34 недели (масса тела при рождении 950–2730 г) – 8 детей и 35–37 недель (масса тела при рождении 2050–3500 г) – 12 детей. Оценка тяжести состояния по шкале Апгар соответствовала 7 (1–8) баллам на 1-й минуте и 8 (4–9) баллам на 5-й минуте. Для 34 детей (в возрасте младше 3 месяцев к моменту обращения) более подробно описаны сопутствующие клинические проблемы в период новорожденности. Из них у 19 (56%) человек отмечены гипоксия/асфиксия, респираторный дистресс-синдром, дыхательная недостаточность ($n = 14$), врожденная пневмония и/или приобретенная генерализованная бактериально-грибковая инфекция/сепсис ($n = 9$, из них 6 детей с положительными гемокультурами *Kl. pneumoniae*, *Ps. aeruginosa*, *A. baumannii*, *E. aerogenes*, *St. epidermidis*, *C. albicans* и 7 детей с НЭК), сердечно-сосудистая недостаточность ($n = 6$), неврологическая симптоматика в виде судорожного синдрома ($n = 2$) и гипоксического поражения центральной нервной системы (ЦНС) ($n = 15$), часть детей были с сочетанными осложнениями. Во всей группе из 52 новорожденных аномалии, пороки развития или фенотипические особенности были отмечены у 16 (30,8%) человек: врожденные пороки сердца (дефект межжелудочковой перегородки, дефект межпредсердной перегородки, гипоплазия дуги аорты, аневризма межпредсердной перегородки) ($n = 7$), мочевыделительной системы (мегауретер, пиелозктазия, гидронефроз, кистозная дисплазия почек, гипоспадия) ($n = 7$), аномалии скелета (микрогнатия и расщелина твердого и мягкого неба, лучевая косорукость) ($n = 2$), тугоухость ($n = 1$), атрезия 12-перстной кишки ($n = 1$), диафрагмальная грыжа ($n = 1$), гемангиома ($n = 1$), а также малые аномалии развития или неуточненные стигмы дисэмбриогенеза. В роддоме плановая профилактическая вакцинация против вирусного гепатита В проведена 8 пациентам и БЦЖ – 4 детям.

В исследованной группе дети были рождены от 2-й (1–8-й) беременности и 2-х (1–5-х) родов. Родоразрешение посредством кесарева сечения произведено в 26 случаях. В акушерском анамнезе отмечены по 1 случаю самопроизвольного аборта и замершей беременности. В 2 случаях беременность была многоплодная (одна в результате экстракорпорального оплодотворения). Во время беременности у матерей отмечались проявления раннего токсикоза ($n = 9$) и преэклампсия ($n = 3$), признаки угрозы самопроизвольного прерывания беременности, фето-плацентарной недоста-

точности и гипоксии плода ($n = 11$). Высокий риск хромосомной патологии плода при скрининговом исследовании диагностирован в 3 случаях (дети родились с синдромом Дауна). У 4 матерей на различных сроках беременности (4–36 недель) было задокументировано наличие новой коронавирусной инфекции (без гематологических осложнений – 3 случая, развитие впервые выявленной ИТП – 1 случай). Также у матерей описаны тугоухость и психическое нарушение – по 1 случаю (семьи не дообследованы). При оценке семейного анамнеза выявлен 1 случай близкородственного брака (ребенок родился с амегакариоцитарной тромбоцитопенией), 3 случая младенческой смертности в семьях (из них одна семья мальчика с синдромом Вискотта–Олдрича).

Одиннадцать матерей имели гематологический анамнез, наблюдались и/или получали лечение в связи с тромбоцитопенией. Среди них в ремиссии ИТП (нормальное число тромбоцитов в период беременности и родов) – 4 матери, развитие впервые выявленной постковидной ИТП (тромбоциты $6 \times 10^9/\text{л}$, проведено лечение кортикостероидами и внутривенным иммуноглобулином) на поздних сроках беременности – 1 случай, гестационная тромбоцитопения (число тромбоцитов неизвестно) – 2 женщины, врожденная тромбоцитопения (число тромбоцитов $80\text{--}90 \times 10^9/\text{л}$, точный диагноз установлен после обследования ребенка) – 2 матери, неуточненная тромбоцитопения (тромбоциты $80\text{--}90 \times 10^9/\text{л}$) – 2 женщины (генетическое обследование не выполнено). Отягощенный анамнез в семьях по тромбоцитопении и/или кровоточивости у родственников (помимо матерей) выявлен у 3 детей, из них у 2 человек описаны по одному случаю умеренной тромбоцитопении и предрасположенности к образованию синяков у других детей (обе семьи не были дообследованы).

Ранняя (< 72 часов жизни) неонатальная тромбоцитопения была выявлена в 41 (79%) случае, из них сразу при рождении или в первые сутки жизни – 29, и поздняя (> 72 часов жизни) – в 11 (21%) случаях (на 4–15-е сутки жизни). У 48 пациентов (для которых была доступна подробная медицинская информация) при первом обнаружении патологии число тромбоцитов составило менее $30 \times 10^9/\text{л}$ – у 14 (29%), $30\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$ – у 14 (29%) и $50\text{--}100 \times 10^9/\text{л}$ – 20 (42%). Минимальные значения тромбоцитов за период наблюдения у подавляющего числа пациентов соответствовали тяжелой тромбоцитопении: менее $30 \times 10^9/\text{л}$ – у 36 (69,2%), $30\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$ – у 11 (21,1%) и $50\text{--}100 \times 10^9/\text{л}$ – у 5 (9,6%). Медианы числа тромбоцитов у доношенных и недоношенных детей были сопоставимы: соответственно $16 (1\text{--}74) \times 10^9/\text{л}$ и $18 (6\text{--}87) \times 10^9/\text{л}$. У 3 из 21 пациента, наблюдавшегося в родильных домах или перинатальных

центрах, ко времени консультаций число тромбоцитов достигло нормальных значений. Клинически геморрагический синдром отсутствовал (или не был описан в медицинских документах) у 13 (25%) пациентов при числе тромбоцитов $12\text{--}56 \times 10^9/\text{л}$. Кожный геморрагический синдром присутствовал у 30 (57,7%) пациентов, из них у 17 – изолированный при числе тромбоцитов $8\text{--}76 \times 10^9/\text{л}$. В 22 (42,3%) клинических случаях наблюдалась кровоточивость из различных анатомических источников и различной степени тяжести. У 6 детей отмечались кровотечения из 2–3 источников. Наиболее часто в исследованной когорте описаны желудочно-кишечные кровотечения ($n = 12$; 23%) при числе тромбоцитов $5\text{--}45 \times 10^9/\text{л}$ и кровоизлияния в ЦНС ($n = 8$; 15%). Случаи кровоизлияний в ЦНС развивались у детей, рожденных на различных сроках гестации (27–40 недель), по локализации они были внутрижелудочковыми ($n = 7$) и внутримозговыми ($n = 1$). Все случаи кровоизлияний в ЦНС диагностированы в первые сутки жизни при числе тромбоцитов $6\text{--}98 \times 10^9/\text{л}$. Кроме того, описаны случаи кровоизлияний в паренхиму легких ($n = 2$), субконъюнктивальные кровоизлияния ($n = 3$), гематурия ($n = 2$), кровотечения из пупочной ранки ($n = 2$), кровотечения со слизистых оболочек ротовой полости ($n = 1$). В клиническом анализе крови гемоглобин в среднем был равен 166 (120–230) г/л у 23 человек и снижен до 95 (60–116) г/л у 14 детей, число лейкоцитов составляло в среднем $10 (3,3\text{--}35) \times 10^9/\text{л}$. В 16 случаях полные клинические анализы крови не были доступны. Основные клинико-лабораторные характеристики пациентов представлены в таблице 2.

Достаточные данные для анализа проведенной терапии, направленной на повышение числа тромбоцитов, были доступны в 47 случаях. В группе из 27 новорожденных без видимых кровотечений (с числом тромбоцитов менее $30 \times 10^9/\text{л}$ – 17 человек, $30\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$ – 7 детей, $50\text{--}100 \times 10^9/\text{л}$ – 3 ребенка) около половины получали препараты внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ), значительно реже – глюкокортикостероиды (ГКС) и профилактические заместительные трансфузии тромбоконцентратом (ТК) – 10 (37%) детей. Среди 20 пациентов с кровотечениями (с числом тромбоцитов менее $30 \times 10^9/\text{л}$ – 16 человек, $30\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$ – 3 ребенка, $50\text{--}100 \times 10^9/\text{л}$ – 1 пациент) курсы ВВИГ получали практически все, около трети пациентов – ГКС, 12 (60%) человек – терапевтические трансфузии ТК и почти половина новорожденных – трансфузии свежезамороженной плазмы (СЗП). Кроме того, заместительные трансфузии эритроцитарной взвесью проводились в 17 (32,7%) случаях. Также пациенты получали системную противомикробную терапию ($n = 26$), искусственную вентиляцию легких ($n = 14$)

и кардиотоническую поддержку ($n = 6$). Варианты гемостатической терапии (без менадиона натрия бисульфита, этамзилата и антифибринолитиков) представлены в *таблице 3*.

Таблица 2

Клинико-лабораторная характеристика 52 новорожденных с тромбоцитопенией

Table 2

Clinical and laboratory characteristics of 52 newborns with thrombocytopenia

Параметр Parameter	Значение Value
Мальчики/девочки, n (%) Boys/girls, n (%)	38 (73)/14 (27)
Медиана гестационного возраста (разброс), недели Median gestational age (range), weeks	38 (26–41)
Недоношенные, n (%) Premature, n (%)	23 (44)
Медиана массы тела при рождении (разброс), г Median birth weight (range), g	2700 (473–3840)
Осложнения, n^* : Complications, n^* :	19
респираторные и дыхательная недостаточность respiratory complications incl. respiratory failure	14
инфекционные infectious	9
НЭК necrotizing enterocolitis	7
сердечно-сосудистая недостаточность cardiovascular insufficiency	6
неврологические (судороги/гипоксическое поражение ЦНС) neurological (seizures/ hypoxic central nervous system injury)	2/15
Аномалии/пороки/особенности развития, n (%) Developmental anomalies/defects/features, n (%)	16 (30,8)
Медиана времени выявления тромбоцитопении (разброс), сут Median time of detection of thrombocytopenia (range), days	1 (0–15)
Ранняя тромбоцитопения < 72 часов жизни, n (%) Early-onset thrombocytopenia < 72 hours of life, n (%)	41 (79)
Поздняя тромбоцитопения > 72 часов жизни, n (%) Late-onset thrombocytopenia > 72 hours of life, n (%)	11 (21)
Минимальное число тромбоцитов, n (%): Minimum platelet count, n (%):	
< $30 \times 10^9/\text{л}$ < $30 \times 10^9/\text{L}$	36 (69,2)
$30\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$ $30\text{--}50 \times 10^9/\text{L}$	11 (21,1)
$50\text{--}100 \times 10^9/\text{л}$ $50\text{--}100 \times 10^9/\text{L}$	5 (9,6)
Отсутствие геморрагического синдрома, n (%) No hemorrhagic syndrome, n (%)	13 (25)
Изолированный кожный геморрагический синдром, n (%) Cutaneous hemorrhage only, n (%)	17 (32,7)
Кожный синдром и кровоизлияния/кровотечения, n (%)** Cutaneous hemorrhage and bleedings, n (%)**	22 (42,3)
Локализация кровоизлияния/кровотечения: Site of hemorrhage/bleeding:	
желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), n (%) gastrointestinal tract, n (%)	12 (23)
ЦНС, n (%) central nervous system, n (%)	8 (15,4)
субконъюнктивальные, n subconjunctival, n	3
легкие, n lungs, n	2
гематурия, n hematuria, n	2
пупочная ранка, n umbilical wound, n	2
слизистые оболочки ротовой полости, n mucous membranes of the oral cavity, n	1

Примечание. * – были пациенты с несколькими осложнениями; ** – были пациенты с кровотечениями из 2–3 источников.

Note. * – there were patients with several complications; ** – there were patients with bleeding from 2–3 sites.

В исследованной когорте новорожденных в качестве основной причины неонатальной тромбоцитопении в 15 случаях посчитали течение тяжелых инфекций. Особенности антенатального и акушерского анамнеза, безусловно, вносили свой вклад в выраженность тромбоцитопении, но, на наш взгляд, не являлись основной причиной снижения числа тромбоцитов. Профилактические вакцинации не ассоциировались с тромбоцитопенией, напротив, тяжесть состояния новорожденных, в том числе низкие тромбоциты, являлись противопоказанием к проведению вакцинаций в роддоме. В 5 случаях рождения детей у матерей с ИТП была диагностирована ТИ-ТП. В 34 клинических случаях в связи с описанием потенциально значимого отягощенного семейного анамнеза ($n = 14$), наличием фенотипических особенностей или пороков развития у детей ($n = 16$), неудовлетворительным ответом на лечение ($n = 28$), персистенцией тромбоцитопении или ее повторным развитием после временного улучшения в неонатальном периоде ($n = 31$) и при сочетании этих признаков представлялось целесообразным выполнение молекулярно-генетического исследования в целях проведения дифференциальной диагностики. В 22 случаях обследование было выполнено в объеме секвенирования по Сэнгеру, высокопроизводительного секвенирования целевых панелей генов или экзому. В 18 (82%) случаях выявлены генетические варианты, объясняющие причины тромбоцитопении на генетическом уровне (16 пациентам точные диагнозы установлены в лаборатории молекулярной биологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России). Причина тромбоцитопении осталась однозначно не верифицированной в 11 случаях (у 3 после проведения генетических тестов). Результаты молекулярно-генетических исследований представлены в *таблице 4*.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Тромбоцитопения остается актуальной гематологической проблемой неонатального периода. Этиология тромбоцитопении новорожденных варьирует от распространенных приобретенных причин, таких как сепсис и иммуноопосредованная тромбоцитопения, до редких наследственных синдромов [2–7, 14, 15]. Учитывая, что точное установление причины тромбоцитопении важно не только для выбора терапевтической тактики, но и для определения прогноза и клинического исхода, во всех случаях снижения числа тромбоцитов у новорожденных необходимо проведение дифференциально-диагностического обследования. Первоначальный диагностический поиск основан на оценке гестационного возраста, общего клинического состояния ребенка, выявлении

Таблица 3
Терапия тромбоцитопении (n = 47)
Table 3
Treatment of thrombocytopenia (n = 47)

Число тромбоцитов, × 10 ⁹ /л Platelet count, × 10 ⁹ /L	Пациенты без кровотечений (n = 27) Patients without bleeding (n = 27)		Пациенты с кровотечениями (n = 20) Patients with bleeding (n = 20)	
	Терапия Treatment	n	Терапия Treatment	n
< 30	ВВИГ IVIg	6	ВВИГ IVIg	4
	ВВИГ + ГКС + ТК IVIg + HSCs + PC	2	ВВИГ + ТК + СЗП IVIg + PC + FFP	3
	ВВИГ + ГКС + ТК + СЗП IVIg + HSCs + PC + FFP	2	ВВИГ + ГКС IVIg + HSCs	2
	ВВИГ + ГКС IVIg + HSCs	1	ВВИГ + ГКС + ТК IVIg + HSCs + PC	2
	ВВИГ + ТК IVIg + PC	1	ВВИГ + ТК IVIg + PC	1
	ГКС + ТК HSCs + PC	1	ВВИГ + ГКС + СЗП IVIg + HSCs + FFP	1
	ГКС HSCs	1	ВВИГ + ГКС + ТК + СЗП IVIg + HSCs + PC + FFP	1
	ТК PC	1	ГКС + ТК HSCs + PC	1
	ТК+СЗП PC + FFP	1	ТК + СЗП PC + FFP	1
	Наблюдение Observation	1		
30–50	ВВИГ IVIg	3	ВВИГ + ТК + СЗП IVIg + PC + FFP	2
	ТК PC	1	ВВИГ + ТК IVIg + PC	1
	ВВИГ + ТК IVIg + PC	1		
	Наблюдение Observation	2		
50–100	СЗП FFP	1	СЗП FFP	1
	Наблюдение Observation	2		

Примечание. ГСК – гемопоэтические стволовые клетки.
Notes. IVIg – intravenous immunoglobulin; HSCs – hematopoietic stem cells; PC – platelet concentrate; FFP – fresh frozen plasma.

сопутствующих состояний (кроме тромбоцитопении) и фенотипических особенностей, а также времени развития и степени выраженности тромбоцитопении. Кроме того, важно принимать во внимание антенатальный и акушерский анамнез, выявить заболевания, имеющиеся у матери, и способы их лечения, проанализировать семейный анамнез [14]. Диагностика редких врожденных синдромов возможна после выполнения молекулярно-генетического тестирования [14, 15].

В рамках ретроспективного наблюдательного исследования нами проанализированы результаты обследования и лечения небольшой когорты пациентов, у которых тромбоцитопения впервые была выявлена в неонатальном периоде, и представлен возможный спектр причин снижения числа тромбоцитов. Основной клинической характеристикой данной когорты является высокая частота развития кровоизлияний во внутренние органы, что подтверждается другими исследованиями [5, 7, 10–12]. Например, частота кровоизлияний в ЦНС в нашей селективной когорте новорожденных составила 15% против 0,1–1% у детей с ИТП, по данным литературы [16]. Также обращает на себя внимание явное отсутствие корреляции между числом тромбоцитов и тяжестью геморрагических осложнений [7, 9, 11]. Сложности определения точной причины снижения

числа тромбоцитов, а также прогнозирования рисков развития кровотечений и длительности тромбоцитопении во многих случаях вызывают проблемы с выбором терапевтической тактики.

Наиболее часто причиной появления тромбоцитопении у новорожденных считается развитие неонатального сепсиса и НЭК у недоношенных и маловесных детей [3, 10–12, 17–19]. К снижению числа тромбоцитов могут приводить любые бактериальные, вирусные, грибковые инфекции, в том числе внутриутробные. Патогенез тромбоцитопении на фоне инфекций определяется повреждением эндотелия, повышенным потреблением тромбоцитов и угнетением их продукции [17]. Снижение тромбоцитов может быть ассоциировано с анемией и/или нейтропенией и ДВС. Тромбоцитопения у детей с инфекционными осложнениями, как правило, тяжелая, более 20% пациентов нуждается в заместительных трансфузиях. Однако повышенная смертность в этой группе детей, более вероятно, обусловлена тяжестью септических процессов, а не тромбоцитопенией [11, 18]. В исследованной когорте у 15 (28,8%) новорожденных тромбоцитопения могла быть ассоциирована с развитием инфекции или сепсиса. В нескольких случаях диагноз устанавливали клинически. Подтвержденный сепсис был у 6 новорожденных. Семи пациентам диагностировали НЭК

Таблица 4
Подтвержденные молекулярно-генетические диагнозы
Table 4
Confirmed molecular genetic diagnoses

Диагноз Diagnosis	Наследование Inheritance	Ген, транскрипт Gene, transcript	Пациент Patient	Вариант по кодирующей последовательности ДНК, белок Coding DNA sequence, protein	Зиготность/частота альтернативного аллеля (VAF) Zygosity/variant allele frequency (VAF)	Тип варианта Variant type	Клиническая значимость Clinical significance
1	2	3	4	5	6	7	8
Синдром Вискотта-Олдрича (X-сцепленная тромбоцитопения) Wiskott-Aldrich syndrome (X-linked thrombocytopenia)	X-сцепленное X-linked	WAS, NM_000377.3	№1	c.177delT, p.(Gly60GlufsTer16)	Гемизиготный Hemizygous	Делеция со сдвигом рамки считывания Frameshift deletion	Патогенный Pathogenic
			№2	c.873C>A, p.(Tyr291Ter)	Гемизиготный Hemizygous	Нонсенс Nonsense	Вероятно патогенный Likely pathogenic
			№3	c.1502_*4del, p.(?)	Гемизиготный Hemizygous	Потеря стоп- кодона Stop loss	Вероятно патогенный Likely pathogenic
			№4	c.777+1G>A, p.(?)	Гемизиготный Hemizygous	Сайт сплайсинга Splice site	Патогенный Pathogenic
			№5	c.274-1G>A, p.(?)	Гемизиготный Hemizygous	Сайт сплайсинга Splice site	Патогенный Pathogenic
MYH9-ассоциированный синдром MYH9-related disease	Аутосомно- доминантный Autosomal dominant	MYH9, NM_002473.6	№6	c.156G>C, p.(Gln52His)	Гемизиготный Hemizygous	Миссенс Missense	Патогенный Pathogenic
			№7	c.2104C>T, p.(Arg702Cys)	Гетерозиготный Heterozygous	Миссенс Missense	Патогенный Pathogenic
			№8	c.4270G>A, p.(Asp1424Asn)	Гетерозиготный Heterozygous	Миссенс Missense	Патогенный Pathogenic
			№9	c.2286-2A>G, p.(?)	Гетерозиготный Heterozygous	Сайт сплайсинга Splice site	Патогенный Pathogenic
MECOM-ассоциированный синдром MECOM-associated syndrome	Аутосомно- доминантный Autosomal dominant	MECOM, NM_001105078.4	№10	c.985delA, p.(Ser329ValfsTer13)	Гетерозиготный Heterozygous	Делеция со сдвигом рамки считывания Frameshift deletion	Вероятно патогенный Likely pathogenic
Амегакариоцитарная тромбоцитопения Amegakaryocytic thrombocytopenia	Аутосомно- рецессивный Autosomal recessive	MPL, NM_005373.3	№11	c.269G>C p.(Arg90Pro)	Гомозиготный Homozygous	Миссенс Missense	Неясного клинического значения Uncertain significance
Анемия Фанкони Fanconi anemia	Аутосомно- рецессивный Autosomal recessive	FANCG, NM_004629.2	№12	c.1183_1192del, p.(Glu395TrpfsTer5).	Гемизиготный Hemizygous	Делеция со сдвигом рамки считывания Frameshift deletion	Патогенный Pathogenic
				Двукратное снижение покрытия протяженного участка хромосомы 20* A two-fold decrease in the coverage of a region of chromosome 20	Гетерозиготный Heterozygous	Протяженная делеция Large deletion	Патогенный Pathogenic

1	2	3	4	5	6	7	8
TAR-синдром TAR syndrome	Аутосомно-рецессивный Autosomal recessive	RBM8A, NM_005105.5	№13	с.-21G>A, p(?)	Гемизиготный Hemizygous	Регуляторный Regulatory	Полиморфизм с функциональной значимостью Functional polymorphism
				Двукратное снижение покрытия прочтениями в области гена RBM8A* A two-fold decrease in the coverage of the RBM8A gene region*	Гетерозиготный Heterozygous	Протяженная делеция Large deletion	Патогенный Pathogenic
Наследственная тромбоцитическая тромбоцитопеническая пурпура Congenital thrombotic thrombocytopenic purpura	Аутосомно-рецессивный Autosomal recessive	ADAMTS13, NM_000552.4	№14	с.540-2A>T, p.(?)	Компаунд- гетерозиготное состояние Compound heterozygous	Сайт сплайсинга Splice site	Вероятно патогенный Likely pathogenic
				с.361G>T, p.(Arg1206Ter)		Нонсенс Nonsense	Патогенный Pathogenic
Синдром Нунан. Транзиторный миелодиспластический/миелопролиферативный синдром Noonan syndrome. Transient myelodysplastic/myeloproliferative syndrome	Аутосомно-доминантный соматический (миелодиспластический синдром) Autosomal dominant somatic (myelodysplastic syndrome)	PTPN11, NM_002834.5	№15	с.417G>C, p.(Glu139Asp)	Гетерозиготный** Heterozygous**	Миссенс Missense	Патогенный Pathogenic
Ювенильный миеломоноцитарный лейкоз Juvenile myelomonocytic leukemia	Аутосомно-доминантный соматический Autosomal dominant somatic	CBL, NM_005188.3	№16	с.1256G>A, p.(Cys417Tyr)	Гомозиготный (гемизиготный?)*** Homozygous (hemizygous?) ***	Миссенс Missense	Категория 1A/патогенный** Tier 1A/pathogenic**
Остеопетроз Osteopetrosis	Аутосомно-рецессивный Autosomal recessive	TC/IRG1, NM_006019.3	№17	с.807+5G>A, p.(?)	Гомозиготный Homozygous	Регион сайта сплайсинга Splice site region	Патогенный Pathogenic
Синдром Якобсена Jacobsen syndrome	–	Делеция участка хромосомы 11 Deletion of the region of chromosome 11	№18	arr[GRCh38] 11q24.2q25(125,666,618_135,075,654)x1	Гетерозиготный Heterozygous	Протяженная делеция Large deletion	Патогенный Pathogenic

Примечание. * – верификация делеции с помощью хромосомного микроматричного анализа в работе; ** – герминальный статус подтвержден; *** – статус варианта (герминальный/соматический) не подтвержден.
Note. * – verification of deletion using chromosomal microarray analysis is pending; ** – germline status is confirmed; *** – variant status (germline/somatic) is not confirmed.

(в 2 случаях выполнено оперативное лечение, наложение илеостомы). Снижение числа тромбоцитов отмечено в среднем на 3-и (1–15-е) сутки жизни. Минимально число тромбоцитов снижалось до $17 (5–76) \times 10^9/\text{л}$. Десять новорожденных имели тяжелые кровотечения, в том числе в ЦНС, ЖКТ и легкие. Девять пациентов требовали заместительные трансфузии ТК, 10 детей – ВВИГ. Все пациенты получали системную противомикробную терапию, 9 детей нуждались в искусственной вентиляции легких и 3 ребенка получали кардиотоническую поддержку. Смертность в исследованной группе составила 5 человек.

Другой известной причиной неонатальной тромбоцитопении является ТИ-ТП. У детей, рожденных от матерей с ИТП (и с некоторыми другими аутоиммунными заболеваниями, например СКВ), может развиться тромбоцитопения вследствие трансплацентарной передачи материнских антитромбоцитарных аутоантител (частота 16–56%) [2, 11]. Тяжелые формы ТИ-ТП диагностируются в 8–13% [2, 6, 7]. Тромбоцитопения может развиваться у новорожденных как в случаях активной ИТП, так и в период ремиссии заболевания у матери, в том числе после спленэктомии [2]. Состояние чаще развивается на 1-е сутки, минимальное число тромбоцитов отмечается на 3–5-е сутки. Заболевание может иметь различную тяжесть, кровотечения обычно бывают легкими или умеренными, тяжелые кровотечения составляют 1–4% [7]. Максимальный риск кровотечений отмечается у новорожденных в первые 2 недели жизни. Предиктор тяжелой тромбоцитопении – предшествующая тяжелая ТИ-ТП у сиблинга. При тяжелом течении заболевания проводится терапия ВВИГ [2, 3, 6]. Тромбоцитопения может персистировать до 4 месяцев [2]. В настоящем исследовании ТИ-ТП диагностирована в 5 (9,6%) случаях: 4 матери имели в анамнезе ИТП и нормальное число тромбоцитов к моменту родов, 1 – острую ИТП, развившуюся на позднем сроке беременности. Впервые тромбоцитопения была выявлена на 1–2-е сутки жизни детей, число тромбоцитов составляло $9–56 \times 10^9/\text{л}$, кровотечений не было. В 4 случаях ТИ-ТП разрешилась на терапии (ВВИГ – 2 новорожденных, комбинированная терапия – 2 ребенка), про 1 ребенка нет информации. В одном из клинических случаев мать с детства наблюдалась по поводу хронической ИТП, получала терапию несколькими линиями (иммунодепрессанты, агонисты тромбоцетиновых рецепторов, спленэктомия) без достижения гематологического ответа, и только после обследования ребенка обоим была диагностирована врожденная тромбоцитопения (МУН9-синдром). В другом случае у матери также отмечалась нетяжелая тромбоцитопения (предположительно иммунного генеза), которая во время беременности расценивалась как гестационная.

Однако после проведенного дообследования ребенку было установлено точное генетически детерминированное заболевание, унаследованное от матери (MECOM-ассоциированная тромбоцитопения). Таким образом, поскольку ИТП у взрослых и детей является диагнозом исключения, все беременные и матери с персистирующей тромбоцитопенией нуждаются в наблюдении гематолога, а в ряде случаев – в дополнительном обследовании.

Второй иммуноопосредованной причиной снижения числа тромбоцитов у новорожденных является ФНАИТ (частота 1:1000–2000 новорожденных) [2, 20]. Тромбоцитопения развивается вследствие трансплацентарного переноса материнских аллоантител, направленных против антигенов тромбоцитов плода, унаследованных от отца и отсутствующих на тромбоцитах матери [2, 5–7, 19]. Хотя в патогенез ФНАИТ могут быть вовлечены более 30 различных тромбоцит-специфических антигенов, наиболее значимыми у матерей европейского происхождения являются человеческие тромбоцитарные антигены HPA-1a (74–90%) и HPA-5b (15%), расположенные соответственно на гликопротеиновых комплексах GPIIb/IIIa и GPIa/IIa мембраны тромбоцитов, а в азиатской популяции – HPA-4b [5]. Аллосенсибилизация и продукция специфических антител чаще происходят при наличии у женщин ассоциации HPA-1a с человеческим лейкоцитарным антигеном (HLA) DRB3*0101 [2]. Заболевание при таком сочетании обычно протекает тяжелее [13]. Клинические проявления ФНАИТ могут быть умеренными, хотя иногда число тромбоцитов уже внутриутробно снижается до критических значений, сопряженных с серьезными кровотечениями (в том числе кровоизлияниями в ЦНС и другие внутренние органы) у плода или новорожденного, приводящими к инвалидности и смерти [5, 6, 13, 20]. Диагностика ФНАИТ основана на обнаружении антител определенной специфичности в крови матери [2, 3, 6, 13, 20], однако иммунологические тесты имеют невысокую чувствительность и малую доступность. При наличии возможности оба родителя и новорожденный генотипируются по наиболее распространенным аллоантигенам HPA (HPA-1, HPA-2, HPA-3, HPA-4, HPA-5 и HPA-15) с помощью полимеразной цепной реакции [2, 3, 13, 20]. Объем лечения зависит от тяжести заболевания, в случаях тяжелой ФНАИТ рекомендованы трансфузии донорских тромбоцитов (по возможности HPA-совместимых), которые должны быть лейкодеплементированы с введением ВВИГ или без него [2, 3, 5, 6, 13, 20, 21]. ФНАИТ обычно является самоограниченным процессом и разрешается через 1–6 нед. В нашей когорте на основании клинко-лабораторных данных ФНАИТ была заподозрена в 6 случаях (в одном отмечено формирование порэн-

цефалической деформации головного мозга, в другом – транзиторная тромбоцитопения в период новорожденности у сиблинга), но в связи с отсутствием широких возможностей для проведения тестов, подтверждающих несовместимость ребенка и матери по НРА, ни в одном случае точный диагноз не был установлен. Несмотря на то, что ФНАИТ является хорошо известной и распространенной причиной снижения числа тромбоцитов, часто приводящей к геморрагическим осложнениям и смерти плода или новорожденного, отсутствие широких диагностических возможностей не позволяет верифицировать данный диагноз, что приводит не только к трудностям выбора оптимального лечения для новорожденного, но и к невозможности предотвращения развития серьезных осложнений при последующих беременностях матери.

На основании проанализированной медицинской информации более чем у половины пациентов были выявлены признаки, требующие, по нашему мнению, выполнения дополнительного молекулярно-генетического обследования в целях исключения врожденных причин снижения числа тромбоцитов. Генетически детерминированная тромбоцитопения – группа редких фенотипически неоднородных синдромов [14, 15]. Частота встречаемости данных синдромов среди новорожденных неизвестна [14]. По данным литературы, среди детей старшего возраста наиболее часто встречающимися вариантами являются *MYH9*-ассоциированный синдром и синдром Бернара–Сулье (*GP1BA*, *GP1BB*, *GP9*) [14]. Редкими синдромами являются тромбоцитопения с отсутствием лучевой кости (*RBM8A*), врожденная амегакариоцитарная тромбоцитопения (*MPL*) и амегакариоцитарная тромбоцитопения с радиоульнарным синостозом (*HOXA1*, *MECOM*) [14]. У мальчиков при X-сцепленной тромбоцитопении и синдроме Вискотта–Олдрича (*WAS*) также с рождения отмечается снижение числа тромбоцитов [7]. Низкие тромбоциты при рождении могут быть ранним проявлением наследственной тромбоцитопении с предрасположенностью к развитию злокачественных заболеваний крови (*RUNX1*, *ANKRD26*, *ETV6*) [14, 15]. В нашей группе генетические детерминированные причины тромбоцитопении были подтверждены в 18 (34,6%) случаях. Чаще всего диагностировали синдром Вискотта–Олдрича – 6 случаев. Тромбоцитопения у мальчиков впервые была выявлена на первой неделе жизни, число тромбоцитов составляло $10\text{--}87 \times 10^9/\text{л}$, у 3 отмечались тяжелые геморрагические проявления (ЖКТ-кровотечения, внутрижелудочковое кровоизлияние и кровоизлияние в легкие), требующие терапии. Генетический синдром был заподозрен в возрасте 3–4 месяцев в связи с длительной персистенцией тромбоцитопении. В 2 случаях на основании гене-

тического исследования установлена *MYH9*-ассоциированная тромбоцитопения, характеризующаяся гигантскими формами тромбоцитов и предрасположенностью к развитию в более старшем возрасте тугоухости, почечной недостаточности и катаракты [7, 22]. В обоих случаях тромбоцитопения была выявлена при рождении и персистировала, число тромбоцитов составляло около $30 \times 10^9/\text{л}$, кровотечений не отмечалось. Генетическое подтверждение диагноза получено детьми в возрасте 4 месяцев и 2 лет. Редкий *MECOM*-ассоциированный синдром также был диагностирован в 2 случаях, причем типичный радиоульнарный синостоз был обнаружен только у 1 пациента [23]. По одному случаю диагностированы: *TAR*-синдром (типичная аплазия лучевых костей), амегакариоцитарная тромбоцитопения и наследственная тромбоцитарная тромбоцитопеническая пурпура (инициально в этих 2 случаях предполагался синдром Вискотта–Олдрича), анемия Фанкони (предположен на основании сочетания тромбоцитопении с пороками развития), ювенильный миеломоноцитарный лейкоз (диагноз предположен на основании персистенции тромбоцитопении и спленомегалии), синдром Нунан с миелодиспластическим синдромом (стигмы дисморфогенеза, персистирующая тромбоцитопения, анемия, моноцитоз, гепатомегалия). Кроме того, тромбоцитопения новорожденных может ассоциироваться с хромосомной анеупloidией, трисомиями 13, 18 и 21-й хромосом или являться частью фенотипа заболеваний с триплоидией, при синдроме Шерешевского–Тернера (45X0) или хромосомных делециях, вызывающих синдромы Пари–Труссо/Якобсена (11q) или Диджорджи (22q11.2) [11, 12]. В исследованной когорте у 4 новорожденных тромбоцитопения ассоциировалась с синдромом Дауна. Два редких диагноза (остеопетроз и синдром Якобсена) были выявлены в других лабораториях.

Независимо от разнообразия причин, приводящих к снижению числа тромбоцитов, в большинстве случаев основным методом лечения тяжелой тромбоцитопении в клинической практике остается переливание донорских тромбоцитов с введением ВВИГ или без него [3–7, 9, 20, 21]. Значения количества тромбоцитов, при которых требуются заместительные трансфузии на протяжении многих лет, в разных неонатальных центрах сильно варьируют [2–6]. Наиболее часто рекомендуют руководствоваться пороговым значением числа тромбоцитов $25 \times 10^9/\text{л}$ за исключением случаев повышенного риска кровотечений [3, 14]. Абсолютными показаниями для применения трансфузий ТК у новорожденных являются активные кровотечения. Повышенный риск развития геморрагических осложнений имеют недоношенные и маловесные дети первых 7 суток жизни [11]. Высокая вероятность

развития кровотечений существует при сепсисе, травме, необходимости инвазивных процедур и оперативных вмешательств, а также у детей с тяжелыми приобретенными и врожденными заболеваниями крови. При иммунной этиологии снижения числа тромбоцитов эффективной терапией является ВВИГ. В некоторых случаях может быть эффективно применение агонистов тромбопоэтиновых рецепторов [4, 6].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то, что настоящее исследование обладает рядом ограничений, связанных с его наблюдательным характером, оно дает представление о возможных причинах снижения числа тромбоцитов у детей в неонатальном периоде. Широкий спектр дифференциальной диагностики неонатальной тромбоцитопении требует тщательной оценки гематологических и негематологических особенностей заболевания новорожденного, его матери, а иногда и членов семьи. Учет всех фенотипических характеристик необходим для точной верификации диагноза. Неонатальный сепсис нередко ассоциирован с тромбоцитопенией. Иммунные формы тромбоцитопении остаются диагнозами исключения. Для новорожденных с персистирующей тромбоцитопенией неизвестной этиологии и/или при наличии у них синдромальных особенностей, и/или потенциально значимого семейного анамнеза необходимо более широкое диагностическое обследование с применением технологий следующего поколения, позволяющих проводить высокопроизводительный анализ больших геномных панелей, экзоменов или геномов. Хотя неонатальная тромбоцитопения встречается достаточно часто, вопросы по объему дифференциальной диагностики, прогнозированию риска развития кровотечений и вариантам лечения этого состояния остаются актуальными для специалистов разных педиатрических специальностей.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы статьи выражают благодарность коллегам из специализированных медицинских учреждений:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России (Москва);

ГБУЗ РХ «Республиканский клинический перинатальный центр» (Абакан);

ГБУЗ КО «Калужская областная клиническая больница» (Калуга);

ГБУЗ «Детская республиканская клиническая больница» (Улан-Удэ);

ГБУЗ «Республиканский клинический перинатальный центр» Минздрава Республики Башкортостан (Уфа);

ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» Минздрава Республики Башкортостан (Уфа);

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Уфа);

КГБУЗ «Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства» (Красноярск);

ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница» (Нижегород);

ГБУЗ «Оренбургский клинический перинатальный центр» (Оренбург);

ГБУЗ «Областная детская клиническая больница» (Оренбург);

ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница» (Екатеринбург);

ОББУЗ «Областная детская клиническая больница» (Курск);

ГБУЗ ЧР «Республиканский перинатальный центр» (Грозный);

ГБУ «Республиканская детская клиническая больница имени Е.П. Глинки» (Грозный);

ГБУ РС (Я) «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины им. М.Е. Николаева» (Якутск);

ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» Минздрава Краснодарского края (Краснодар);

ФГАУ «Национальный Медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (Москва);

ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» (Иваново);

ГБУЗ РТ «Детская республиканская клиническая больница» (Казань);

БУ ЧР «Республиканская детская клиническая больница» Минздрава Чувашской Республики (Чебоксары);

ГБУЗ «Детская областная больница Калининградской области», (Калининград);

ГБУЗ ТО «Перинатальный центр» (Тюмень);

ГБУЗ НСО «Государственная новосибирская областная клиническая больница» (Новосибирск);

ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» Минздрава РСО – Алания (Владикавказ);

ГБУ РД «Детская республиканская клиническая больница им. Н.М. Кураева» (Махачкала);

ГБУЗ «Кузбасская областная клиническая больница им. С.В. Беляева» (Кемерово);

ГБУЗ «Сахалинская областная клиническая больница» (Южно-Сахалинск);

ГБУЗ «Тамбовская областная детская клиническая больница» (Тамбов);

ГБУЗ «Челябинская областная детская клиническая больница» (Челябинск);

ГБУ РО «Областная детская клиническая больница им. Н.В. Дмитриевой» (Рязань);

ГУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер» (Волгоград);

ГБУ РМЭ «Йошкар-Олинская детская городская больница им. Л.И. Соколовой» (Йошкар-Ола).

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>

Deripapa E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9083-4783>

Raykina E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7634-2053>

Mukhina A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-305-1694>

Rodina Yu.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9857-4456>

Baydildina D.D. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7130-8596>

Khachatryan L.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7265-0414>

Petrova U.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1258-8281>

Antonova K.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6603-5749>

Abashidze Z.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6314-2132>

Federova D.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4567-1871>

Kurnikova M.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0900-6874>

Kieva A.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2467-2840>

Gaskova M.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0000-0002-3277-9018>

Maschan A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0016-6698>

Литература / References

1. de Alacon P.A., Werner E. Neonatal Hematology. Cambridge University Press; 2005.
2. Donato H. Neonatal thrombocytopenia: A review. I. Definitions, differential diagnosis, causes, immune thrombocytopenia. Arch Argent Pediatr 2021; 119 (3): e202–14.
3. Donato H. Neonatal thrombocytopenia: A review. II. Non-immune thrombocytopenia; platelet transfusion. Arch Argent Pediatr 2021; 119 (4): e303–14.
4. Sola-Visner M., Saxonhouse M.A., Brown R.E. Neonatal thrombocytopenia: what we do and don't know. Early Hum Dev 2008; 84 (8): 499–506.
5. Chakravorty S., Roberts I. How I manage neonatal thrombocytopenia. Br J Haematol 2012; 156 (2): 155–62.
6. Roberts I., Murray N.A. Neonatal thrombocytopenia: causes and management. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2003; 88 (5): F359–64.
7. Gunnink S.F., Vlug R., Fijnvandraat K., van der Bom J.G., Stanworth S.J., Lopriore E. Neonatal thrombocytopenia: etiology, management and outcome. Expert Rev Hematol 2014; 7 (3): 387–95.
8. 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.
9. Patel R.M., Josephson C. Neonatal and pediatric platelet transfusions: current concepts and controversies. Curr Opin Hematol 2019; 26 (6): 466–72.
10. Peng T., Shan Y., Zhang P., Cheng G. Bleeding in neonates with severe thrombocytopenia: a retrospective cohort study. BMC Pediatr 2022; 22 (1): 730.
11. Resch E., Hinkas O., Urlesberger B., Resch B. Neonatal thrombocytopenia-causes and outcomes following platelet transfusions. Eur J Pediatr 2018; 177 (7): 1045–52.
12. Saber A.M., Aziz S.P., Almasry A.Z.E., Mahmoud R.A. Risk factors for severity of thrombocytopenia in full term infants: a single center study. Ital J Pediatr 2021; 47 (1): 7.
13. Peterson J.A., McFarland J.G., Curtis B.R., Aster R.H. Neonatal alloimmune thrombocytopenia: pathogenesis, diagnosis and management. Br J Haematol 2013; 161 (1): 3–14.
14. Pecci A., Balduini C.L. Inherited thrombocytopenias: an updated guide for clinicians. Blood Rev 2021; 48: 100784.
15. Stanworth S.J., Mumford A.D. How I diagnose and treat neonatal thrombocytopenia. Blood 2023; 141 (22): 2685–97.
16. Butros L.J., Bussel J.B. Intracranial hemorrhage in immune thrombocytopenic purpura: a retrospective analysis. J Pediatr Hematol Oncol 2003; 25 (8): 660–4.
17. Ree I.M.C., Fustolo-Gunnink S.F., Bekker V., Fijnvandraat K.J., Steggen S.J., Lopriore E. Thrombocytopenia in neonatal sepsis: Incidence, severity and risk factors. PLoS One 2017; 12 (10): e0185581.
18. Eltawel M., AlHarbi T., AlJamaan K., Alsaif S., Ali Y., Salam M. A Prospective Study on the Incidence and Outcomes of Neonatal Thrombocytopenia at a Tertiary Care Facility in Central Saudi Arabia. Adv Neonatal Care 2018; 18 (5): E3–12.
19. Arabdin M., Khan A., Zia S., Khan S., Khan G.S., Shahid M. Frequency and Severity of Thrombocytopenia in Neonatal Sepsis. Cureus 2022; 14 (2): e22665.
20. Brojer E., Husebekk A., Dębska M., Uhrynowska M., Guz K., Orzińska A., et al. Fetal/Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia: Pathogenesis, Diagnostics and Prevention. Arch Immunol Ther Exp (Warsz) 2016; 64 (4): 279–90.
21. Carr R., Kelly A.M., Williamson L.M. Neonatal thrombocytopenia and platelet transfusion - a UK perspective. Neonatology 2015; 107 (1): 1–7.
22. Масчан А.А., Хачатрян Л.А., Сунцова Е.В., Новичкова Г.А. Дифференциальный диагноз и подходы к лечению тромбоцитопений у детей первого месяца жизни. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2019; 92 (2): 157–65. [Maschan A.A., Khachatryan L.A., Suntsova E.V., Novichkova G.A. Differential diagnosis and approaches to the treatment of thrombocytopenia in children of the first month of life. Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky 2019; 98 (2): 157–65. (In Russ.)].
23. Гуржиханова М.Х., Шестопалов Г.И., Васильева М.С., Петрова У.Н., Антонова К.С., Федорова Д.В. и др. MECOM-ассоциированный синдром: обзор литературы и собственные клинические наблюдения. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2022; 21 (3): 65–76. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-3-65-76 [Gurzhikhanova M.Kh., Shestopalov G.I., Vasilyeva M.S., Petrova U.N., Antonova K.S., Fedorova D.V., et al. MECOM-associated syndrome: a literature review and case reports. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2022; 21 (3): 65–76. (In Russ.)].