

Клинико-иммунологические особенности течения идиопатической тромбоцитопенической пурпуры у детей

К.И. Исмаилов, Ф.А. Мухаммаднабиева

Кафедра детских болезней №2 ТГМУ им. Абуали ибни Сино

В данной работе представлен анализ результатов клинического и иммунологического исследования 70 детей с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой (ИТП), в возрасте от 1 месяца до 14 лет. В зависимости от течения и клинических форм заболевания дети были разделены на 2 группы: I группа (n=43) – с острым течением; II группа (n=27) – с хроническим течением. Сухая форма заболевания явилась наиболее распространённым клиническим вариантом и наблюдалась у 72% обследованных, влажная форма была зарегистрирована у 28% детей. При сухой форме имел место только кожно-геморрагический синдром, а при влажной форме – кровотечения различной локализации. У 92% больных кожно-геморрагический синдром носил выраженный характер, при этом петехии имелись у всех детей, а экхимозы – у 76%. Петехии на лице встречались в 84% случаев, экхимозы на лице – в 40%. Геморрагии на слизистой полости рта наблюдались у 48% больных, а кровоизлияния в склеры – у 12%.

Полученные нами результаты свидетельствуют о значительных отклонениях иммунной системы детей в зависимости от клинических форм и течения заболевания.

Ключевые слова: тромбоцит, кровотечение, аутоантитела, спленэктомия

Актуальность. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) является одним из наиболее распространённых заболеваний среди геморрагических диатезов у детей, которая составляет не менее 40% всех геморрагических синдромов, встречающихся в практике гематолога [1,2]. В последние годы, с появлением качественно новых методов оценки гемостаза и иммунной системы, интерес к этой группе заболеваний возрос. Многие исследователи среди возможных патогенетических механизмов заболевания рассматривают Т-зависимую клеточную цитотоксичность [3-5]. В патогенезе иммунопатологического процесса при ИТП, наряду с дисбалансом в субпопуляциях лимфоидных клеток, большое значение придаётся нарушению функции макрофагов [6,7].

Несмотря на то, что клиническая и лабораторная картина этого заболевания подробно описана многими авторами, на сегодняшний день нет однозначных представлений о состоянии специфического иммунитета у больных с ИТП [8,9].

Цель исследования: изучение клинико-иммунологических особенностей течения идиопатической тромбоцитопенической пурпуры у детей.

Материал и методы. Под наблюдением находились 70 детей с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой, в возрасте от 1 месяца до 14 лет. Из них

мальчиков было 37 (52,8%), девочек – 33 (47,2%). В зависимости от течения и клинических форм заболевания дети были разделены на 2 группы: I (n=43) – с острым течением; II (n=27) – с хроническим течением. Сухая форма заболевания явилась наиболее распространённым клиническим вариантом и наблюдалась у 72% обследованных, влажная форма была зарегистрирована у 28% детей. Контрольную группу составили 30 здоровых детей соответствующего возраста.

Комплексное исследование включало в себя тщательное общеклиническое обследование, общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи и кала, коагулограмму, УЗИ внутренних органов и забрюшинного пространства, изучение иммунного статуса в периферической крови по показателям клеточного и гуморального звеньев иммунитета с определением IgA, M, G методом радиальной иммунодиффузии по Machini, T и B-лимфоцитов методом иммуноферментного анализа (ИФА). При необходимости проводилась консультация специалистов.

Статистическую обработку результатов исследований проводили общепринятыми методами с вычислением среднеарифметического значения (M), средней квадратической ошибки (m), относительной величины в процентах (P) и средней ошибки про-



РИС. 1. ДЕВОЧКА, 12 ЛЕТ. КОЖНО- ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ СИНДРОМ, НА ВНУТРЕННО-РАЗГИБАТЕЛЬНОЙ ПОВЕРХНОСТИ ПЛЕЧА ПРИ ОСТРОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ: ПОЛИМОРФНОСТЬ, ПОЛИХРОМНОСТЬ, НЕАДЕКВАТНОСТЬ ТРАВМЫ



РИС. 2. МАЛЬЧИК, 3 ГОДА. КОЖНО- ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ СИНДРОМ НА КЛЮЧИЧНОЙ ПОВЕРХНОСТИ ПРЕДПЛЕЧЬЯ ПРИ ОСТРОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ: ПОЛИМОРФНОСТЬ, ПОЛИХРОМНОСТЬ



РИС. 3. МАЛЬЧИК, 10-ЛЕТ. КОЖНО-ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ СИНДРОМ НА ВНУТРЕННЕЙ ПОВЕРХНОСТИ БЕДРА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ИТП ПОЛИМОРФНОСТЬ, ПОЛИХРОМНОСТЬ, ЭКХИМОЗ



РИС. 4. ДЕВОЧКА, 7 ЛЕТ. КОЖНО-ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ СИНДРОМ НА РАЗГИБАТЕЛЬНОЙ ПОВЕРХНОСТИ ГОЛЕНИ И ТЫЛЬНОЙ ЧАСТИ СТОП ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИТП: ПОЛИМОРФНОСТЬ, ПОЛИХРОМНОСТЬ

центного отношения (mp), с последующим сопоставлением аналогичных характеристик различных групп, сравниваемых между собой и с контрольной группой. Статистическую значимость различий определяли с использованием критерия Стьюдента при постоянном заданном уровне надёжности 95% ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение. Кожно-геморрагический синдром был отмечен во всех случаях, причём у подавляющего числа пациентов (86%) он носил выраженный характер. Элементы пурпуры, в таких случаях, были многочисленными и локализовались на голове, туловище и на конечностях (рис. 1-4). Петехиальная сыпь присутствовала в общей сложности у 95,7% больных, а на лице петехии наблюдались у 65,6% пациентов. Экхимозы отмечались у 92,5% за-

болевших, однако наличие их на лице было зафиксировано только в 39,8% случаев. Сравнение частоты различных проявлений геморрагического синдрома при хронической и острой ИТП показало, что частота петехий и экхимозов при обеих вариантах течения была сопоставимой между собой. Однако локализация петехиальных элементов на лице оказалась более характерной для острой формы. Носовые и маточные кровотечения достоверно чаще были зарегистрированы при хронической ИТП. Статистически значимого преобладания в отношении дёсневых и почечных кровотечений при этой форме отмечено не было. Желудочно-кишечные кровотечения, напротив, были более типичны для острой формы. При сухой форме имел место только кожно-геморрагический синдром, а при влажной форме – кровотечения различной локализации.

У больных с влажной ИТП преобладали носовые кровотечения, которые носили спонтанный характер, были кратковременными или продолжительными, скудными или обильными, развивались в разное время суток, нередко ночью и утром. Дёсневые кровотечения были либо спонтанными, либо появлялись после экстракции зубов. Третьими по частоте явились кровотечения из желудочно-кишечного тракта. В 6 случаях из 8 – это были изолированные кишечные кровотечения, проявлявшиеся сгустками или прожилками алой крови в стуле. В одном случае наблюдалось желудочное кровотечение, заподозренное на основании рвоты «кофейной гущей» без предшествующего носового кровотечения. Ещё у одного больного имелись симптомы как желудочного, так и кишечного кровотечения. Почечные кровотечения проявлялись микрогематурией; дизурия не отмечалась. Маточные кровотечения были обильными и длительными (от 8 до 26 дней). У единственной больной развилось внутричерепное кровоизлияние.

У 92% больных кожно-геморрагический синдром носил выраженный характер; при этом петехии имелись у всех детей, а экхимозы – у 76%. Петехии на лице встречались в 84% случаев, экхимозы на лице – в 40%. Геморрагии на слизистой полости рта наблюдались у 48% больных, а кровоизлияния в склеры – у 12%.

Носовые кровотечения были отмечены у 80% больных, развивались спонтанно, реже – на фоне вирусных инфекций, были, как правило, кратковременными, необильными, не требовали применения инвазивных методов остановки и не приводили к тяжёлой анемизации. Кишечные кровотечения, в виде появления сгустков алой крови в стуле, отмечались у 3 обследованных (12%), также были непродолжительными (1–2 дня) и необильными. Дёсневые кровотечения, длительные кровотечения из мест внутримышечных инъекций встречались в одном случае.

Наиболее часто хроническая ИТП носила непрерывно-рецидивирующий характер (62,1%). Реже заболевание протекало с частыми (22,4% больных) или редкими (15,5%) рецидивами. Развитие рецидивов у 34,5% лиц провоцировали инфекции (ОРВИ, грипп, пневмония). В единичных случаях обострения развивались на фоне переохлаждения, перегревания, травм, приёма облигатных аллергенов, применения ортофена.

При оценке клеточного звена иммунитета, у больных с острой формой ИТП выявлен дисбаланс на уровне клеточного и гуморального звеньев иммунитета, заключающийся в повышении общих Т-лимфоцитов (CD3), изменении соотношения иммунорегуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов в сторону снижения относительного числа цитотоксических клеток (CD8) при нормативном содержании клеток хелперной направленности (CD4), и увеличении концентрации В-лимфоцитов (CD20) с повышением уровня иммуноглобулинов всех классов (A,M,G). Выявленный дисбаланс в соотношении субпопуляций Т-лимфоцитов в сторону уровня (CD8) Т-лимфоцитов, свидетельствует о нарушении процессов иммунологической толерантности с развитием аутосенсibilизации и клиническими проявлениями со стороны органов кроветворения в виде острой формы ИТП (табл.1).

Сложившаяся иммунологическая ситуация у пациентов с острой ИТП свидетельствует о доминировании тимус независимого ответа на антигены, или вторичного иммунного ответа, что характерно для длительно персистирующих смешанных или хронических инфекций смешанного генеза, при обострении которых реализуется острый вариант ИТП. Оценивая уровень NK-клеток (CD16), нами отмечено, что содержание NK-клеток не отличалось от показателя (CD16) контрольной группы. Система естественной цитотоксичности, частными представителями которой являются натуральные киллеры, при острой ИТП

ТАБЛИЦА 1. СУБПОПУЛЯЦИОННЫЙ СОСТАВ ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ И ХРОНИЧЕСКИМ ТЕЧЕНИЕМ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКОЙ ПУРПУРЫ

Показатели	Контрольная группа n=30	I группа n=43	II группа n=27
CD3	50,89±1,51	76,26±1,14*,***	51,33±2,520**
CD4	40,42±1,52	39,07±1,21**	37,4±2,045*
CD8	24,13±0,75	18,33±0,97*	17,529±0,543*
CD4/CD8	1,67±0,05	1,28±0,09***	0,708±0,312*,**
CD16	19,234±1,51	16,4±0,043*,***	8,94±1,516*,**
CD20	6,48±1,25	5,36±0,58***	13,7±0,13*,**
CD95	45,0±1,3	46,1±1,2***	61,5±1,1*,**

Примечание: *статистически значимые различия с контрольной группой; **,***- между I и II группами (p<0,05)


ТАБЛИЦА 2. ПОКАЗАТЕЛИ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА И НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЫ У БОЛЬНЫХ С ОСТРОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ ФОРМАМИ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКОЙ ПУРПУРЫ

Показатели	Контрольная группа n=30	I группа n=43	II группа n=27
IgA, г/л	2,13±0,50	1,16 ±0,12	2,833±0,210
IgG, г/л	12,06±0,52	14,14 ±0,032*,***	1,435±0,213*,**
IgM, г/л	0,81±0,112	1,09 ±0,08	2,329±0,622
Фагоцитоз	42,61 ±4,04	47,28 ± 1,70***	51,44±0,33*,**

Примечание: *-статистически значимые различия с контрольной группой; **,*** - между I и II группами (p<0,05)

не страдала. Анализ клеточного звена иммунитета у пациентов с хронической формой ИТП показал снижение общего количества Т-лимфоцитов, несущих маркёры (CD3). Аналогичная картина изменений наблюдалась при анализе Т-лимфоцитов, обладающих хелперной функцией (CD4) и несущих маркёры (CD8). У больных, имеющих высокий удельный вес вирусно-бактериальных заболеваний, выявлено снижение относительного числа Т-хелперов (CD4). Количество Т-лимфоцитов с маркёром (CD8) у этих больных было ниже контроля. Выявленная диспропорция в соотношении субпопуляции Т-лимфоцитов, с преобладанием (CD8) – фракций Т-лимфоцитов, может быть следствием поляризованного Th1 ответа при вирусной или бактериальной инфекции в тот период, когда нарастает число антиген-специфических цитотоксических Т-клеток. Как показал анализ исследования уровня NK-клеток, отмечалось снижение Т-лимфоцитов (CD16) у детей с хроническим течением ИТП по сравнению с данным показателем у детей контрольной группы (табл.1). Можно считать, что в этих условиях снижение цитотоксических лимфоцитов и NK-клеток ослабляло процесс элиминации чужеродных агентов из организма и способствовало развитию бактериальных осложнений.

При анализе иммуноглобулинов класса М, А, G были выявлены следующие закономерности. Концентрация иммуноглобулинов класса М при остром течении ИТП превышала норму (табл.2), что расценено нами как результат переносимых инфекций. Уровень IgA у детей с острой ИТП увеличен по сравнению с эквивалентными показателями в контрольной группе. Данные значения являются закономерным отражением воспалительного процесса с участием слизистых оболочек, преимущественно респираторной локализации.

Анализ показателей гуморального иммунитета выявил, что уровень иммуноглобулинов классов М, G и А существенно не отличался от средневозрастной нормы. Показатель процента фагоцитоза, в среднем, по группе был сопоставим с возрастной нормой. Более чем у половины больных (61,5%) его значения были в пределах нормы,

у 23,1% человек регистрировались сниженные его показатели, а у 15,4% – повышенные. В силу того, что с недостаточностью гуморального иммунитета традиционно ассоциируется высокая заболеваемость бактериальными инфекциями Bussel J. (2013), у обследованных нами больных рецидивировали именно такого рода инфекционные процессы [8].

Острая и хроническая формы данного заболевания имели ряд общих иммунофенотипических закономерностей, что может свидетельствовать о схожих патогенетических механизмах развития иммунопатологического процесса. Так, и при острой, и при хронической ИТП наблюдались увеличение относительного количества Т-лимфоцитов, относительный и абсолютный дефицит Т-хелперов, сниженный иммунорегуляторный индекс, тенденция к снижению относительного количества В- лимфоцитов и к увеличению абсолютного числа активированных Т-лимфоцитов. Фактом, заслуживающим внимания, является достоверно более низкий абсолютный уровень NK-клеток при острой ИТП. Истощение системы NK-клеток могло быть обусловлено массивной антигенной нагрузкой при наличии активного инфекционного процесса, запускающего иммунный механизм. Для хронической ИТП характерным оказался дефицит абсолютного количества Т-супрессоров, что подтверждает истинно аутоиммунный характер заболевания. При остром течении иммунной тромбоцитопенической пурпуры у больных выявляется дисбаланс Т-клеточного и гуморального звеньев иммунитета, заключающийся в повышении общих Т-лимфоцитов (CD3), изменении соотношения субпопуляции Т-лимфоцитов в сторону снижения относительного числа цитотоксических клеток (CD8) и увеличении уровня иммуноглобулинов класса А, М, на фоне увеличения В-лимфоцитов (CD20). Прямо противоположные результаты получил Кузьмич Е.А. (2014), исследуя эти показатели у 26 больных ИТП: в стадии обострения хронической формы болезни содержание Т-лимфоцитов было повышено, а В-лимфоцитов – снижено [3]. В нашем исследовании активация CD20-клеток (по абсолютным показателям) была выявлена только у 30% обследованных больных с острой формой ИТП и у 17,4% – с хро-



нической. Единственную причину этого мы видим в выраженном дефиците Т-хелперов, которые, как известно, активируют CD20-лимфоциты [4].

Итак, проведенные нами исследования показали, что заболеваемость этой патологией имеет отчетливую тенденцию к росту за счёт остро текущих форм, а частота хронической ИТП составляет, в среднем, $19,2 \pm 2,5\%$. Выявлена возрастная эволюция клинико-гематологических показателей острой ИТП, заключающаяся в увеличении частоты влажной формы заболевания и тяжести тромбоцитопении по мере роста возрастной категории. Показано, что хроническая ИТП, более чем у половины детей, характеризуется постепенным началом, отсутствием связи с этиологическим фактором, непрерывно-рецидивирующим течением. Доказана высокая информативность иммунофенотипического исследования при остром и хроническом течении процесса. Отмечены сходства (дефицит абсолютного числа Т-хелперов и NK-клеток) и различия (снижение абсолютного уровня цитотоксических лимфоцитов) в структуре циркулирующего лимфоидного пула при обоих вариантах течения ИТП.

Таким образом, при хронической форме тромбоцитопенической пурпуры у больных выявлено угнетение Т- и В-клеточного звеньев иммунитета и снижение количества и функций фагоцитов. Уровни иммуноглобулинов М, в отличие от всех иммунных показателей, при данной форме заболевания повышены. При остром течении ИТП у больных выявляется дисбаланс Т-клеточного и гуморального звеньев иммунитета, заключающийся в повышении общих Т-лимфоцитов (CD3), изменении соотношения субпопуляции Т-лимфоцитов (CD20). Для коррекции иммунного дисбаланса в комплексную терапию больных ИТП необходимо включить иммунокорригирующие препараты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранова А.А. Аллергология и иммунология: (клинические рекомендации для педиатров) // Под ред. А.А. Баранова, Р.М. Хаитова. – М.: Союз педиатров России. – 2010. – 248с.
2. Зингерман Б.В. Проблемы создания единого информационного пространства в трансфузиологии / Под ред. Б.В. Зингерман // Гематол. трансфузиол. -2010. - №4. - С. 24-31.
3. Кузьмич Е.А. Современные методы лечения иммунной тромбоцитопении / Е.А. Кузьмич // Медицинские новости. – 2014. – №3. – С. 11–14.
4. Птушкин В.В. Лечение больных с резистентной иммунной тромбоцитопенией / В. В. Птушкин // Обзор литературы и клинические наблюдения. Онкогематология. - 2011. - № 1. - С. 56-63.
5. Масчан А.А. Рекомендации российского совета экспертов по диагностике и лечению больных первичной иммунной тромбоцитопенией / А.А. Масчан // Онкогематология. - 2010. - № 3. - С. 36-45.
6. Румянцева А. Г. Стимуляция продукции тромбоцитов: новый подход к лечению хронической иммунной тромбоцитопенической пурпуры / А. Г. Румянцева // Онкогематология. - 2009. - № 1. - С. 51-56.
7. Cheng G. Ther. Adv. Hematol / G. Cheng // - 2012. - Vol.3 (3). - P.155-164.
8. Bussel J. Blood / J. Bussel // – 2013. – Vol.121. – P.537-545.
9. Federiksen H. Haematologica / H. Federiksen // – 2011. – Vol.96 (Suppl. 2). – P.331.



Summary

Clinical and immunological features of idiopathic thrombocytopenic purpura course in children

K.I. Ismailov, F.A. Muhammadnabieva

Chair of Children's Diseases № 2 Avicenna TSMU

In this article presents the results of a clinical and immunological study of 70 children with idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) at the age from 1 month to 14 years. The children were divided into 2 groups depending on the course and clinical forms: Group I (n=43) with acute course; Group II (n=27) - with a chronic course. The dry form of the disease was the most common clinical variant and observed in - 72% of the patients, the wet form was registered in - 28% of children. In dry form only skin-hemorrhagic syndrome took place, and in wet form bleeding of different localization is observed. In 92% patients marked cutaneous hemorrhagic syndrome was observed; petechiae were present in all children, and ecchymosis - 76%. Petechiae on the face occurred in 84% of cases, ecchymosis on the face - 40%. Hemorrhages on the oral mucosa were presented - in 48% of patients, and bleeding in the sclera - in 12%.

Our results indicate significant deviations of the immune system of children, depending on the clinical course of disease and forms.

Key words: platelet, bleeding, autoantibodies, splenectomy

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Исмаилов Камилджон Исраилович –
заведующий кафедрой детских болезней №2 ТГМУ;
Таджикистан, г. Душанбе, пр. И. Сомони, 59а
E-mail: IsmoilovK. I@mail.ru