

## Случай из практики /Cases from practice

© МОРГУН А.В., АНЦИФЕРОВА Е.В., КАРПОВА Л.Н., ЛЕЩЕНКО И.А., ТАРАНУШЕНКО Т.Е.

УДК 616.4

DOI: 10.20333/2500136-2019-4-94-98

### СЛУЧАЙ ВТОРИЧНОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ У НОВОРОЖДЕННОГО

А. В. Моргун<sup>1</sup>, Е. В. Анциферова<sup>1,2</sup>, Л. Н. Карпова<sup>1,2</sup>, И. А. Лещенко<sup>2</sup>, Т. Е. Таранушенко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск 660022, Российская Федерация

<sup>2</sup>Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства, Красноярск 660074, Российская Федерация

**Резюме.** До 90 % новорожденных с цитомегаловирусной инфекцией не имеют клинических проявлений. В 10 % случаях одним из клинических проявлений является тромбоцитопения. Представляем клинический случай новорожденного ребенка с вторичной тромбоцитопенией, развившейся на фоне врожденной цитомегаловирусной инфекции. Приводятся ведущие клинические симптомы и основные изменения лабораторных показателей. Представлена диагностика и лечение тромбоцитопении и врожденной цитомегаловирусной инфекцией в соответствии с проектом рекомендаций, разработанных Российской ассоциацией специалистов перинатальной медицины.

**Ключевые слова:** неонатальная тромбоцитопения, внутриутробная инфекция, цитомегаловирус, неонатология, геморрагический синдром, новорожденные.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Для цитирования:** Моргун АВ, Анциферова ЕВ, Карпова ЛН, Лещенко ИА, Таранушенко ТЕ. Случай вторичной тромбоцитопении у новорожденного. *Сибирское медицинское обозрение.* 2019;(4):94-98. DOI: 10.20333/2500136-2019-4-94-98

### CASES OF SECONDARY THROMBOCYTOPENIA IN A NEWBORN

A. V. Morgun<sup>1</sup>, E. V. Antsiferova<sup>1,2</sup>, L. N. Karpova<sup>1,2</sup>, I. A. Leshchenko<sup>2</sup>, T. E. Taranushenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Professor V. F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation

<sup>2</sup>Krasnoyarsk Regional Clinical Center for Maternity and Childhood Protection, Krasnoyarsk 660074, Russian Federation

**Abstract.** Up to 90 % of newborns with cytomegalovirus infection have no clinical manifestations. In 10 % of cases, thrombocytopenia is one of clinical manifestations. Here is clinical case of a newborn baby with a secondary thrombocytopenia, developed on the background of congenital cytomegalovirus infection. The leading clinical symptoms and major changes in laboratory parameters are presented. Diagnosis and treatment of thrombocytopenia and congenital cytomegalovirus infection in accordance with the draft recommendations, developed by the specialists of the Russian Association of Perinatal Medicine, are given.

**Key words:** neonatal thrombocytopenia, intrauterine infection, cytomegalovirus, neonatology, hemorrhagic syndrome, newborns.

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

**Citation:** Morgun AV, Antsiferova EV, Karpova LN, Leshchenko IA, Taranushenko TE. Cases of secondary thrombocytopenia in a newborn. *Siberian Medical Review.* 2019;(4):94-98. DOI: 10.20333/2500136-2019-4-94-98

В клинической практике врачей – неонатологов одним из наиболее сложных состояний, в плане дифференциальной диагностики является геморрагический синдром [1, 2]. При этом основными возможными причинами развития геморрагического синдрома остаются геморрагическая болезнь новорожденного (недостаток витамин К-зависимых факторов свертывания крови), ДВС-синдром, тромбоцитопении и наследственные коагулопатии. Определенную сложность, в контексте диагностики и лечения, представляют тромбоцитопении у новорожденных [3]. Тромбоцитопения является не редким гематологический

синдром в неонатальном периоде. При рождении у 1–5 % детей регистрируется тромбоцитопения [4, 5]. Учитывая тот факт, что термином «тромбоцитопения» объединяются различные состояния и заболевания при которых в периферической крови количество тромбоцитов менее  $150 \times 10^9/\text{л}$ , становится понятной необходимость выявления основного этиологического фактора. Так как к моменту рождения ребенка количество тромбоцитов соответствует таковому у детей старшего возраста, то определение тромбоцитопении также привязано к  $150 \times 10^9/\text{л}$ . Однако у новорожденных выделяют некоторые особенности.

**Время и причины возникновения неонатальной тромбоцитопении по  
(Roberts, Murray, 2003) [7]**

Table

**Time and causes of neonatal thrombocytopenia  
(Roberts, Murray, 2003) [7]**

Время возникновения тромбоцитопении	Наиболее частые причины	Редкие причины
Внутриутробный период / первые сутки	1. Аллоимунная тромбоцитопения. 2. Внутриутробная инфекция (токсоплазмоз, краснуха, ЦМВИ). 3. Хромосомные болезни. 4. Аутоиммунная тромбоцитопения.	1. Тяжелый резус-конфликт. 2. Врожденные заболевания.
Раннее проявление тромбоцитопении (<72 ч)	1. Плацентарная недостаточность. 2. Асфиксия во время родов. 3. Аллоимунная тромбоцитопения. 4. Аутоиммунная тромбоцитопения	1. Врожденная инфекция (ЦМВ, токсоплазма, краснуха). 2. Тромбоз (например, аорты, почечной вены). 3. Врожденный лейкоз. 4. Синдром Казабаха—Мерритта. 5. Нарушение обмена веществ (например, пропионовая и метилмалоновая ацидемия). 6. Врожденные заболевания (TAR-синдром)
Позднее проявление тромбоцитопении (>72 ч)	1. Сепсис новорожденных. 2. Некротизирующий энтероколит	1. Врожденная инфекция. 2. Аутоиммунная тромбоцитопения. 3. Синдром Казабаха—Мерритта. 4. Нарушение обмена веществ. 5. Врожденные заболевания.

Так, у новорожденных первых-четвертых суток жизни количество тромбоцитов в пределах  $100-150 \times 10^9/\text{л}$  считается «нормально низким уровнем». В дальнейшем выделяют легкую ( $100-150 \times 10^9/\text{л}$ ), умеренную ( $50-100 \times 10^9/\text{л}$ ) и тяжелую (менее  $50 \times 10^9/\text{л}$ ) тромбоцитопении. Считается, что риск возникновения кровотечения у ребенка минимален, если число тромбоцитов превышает  $50 \times 10^9/\text{л}$  [6].

Причины и время возникновения неонатальной тромбоцитопении указаны в таблице.

Недооценка причин неонатальных тромбоцитопений может привести к диагностическим ошибкам и неадекватной терапии.

В качестве примера приводим собственное клиническое наблюдение новорожденного ребенка с диагнозом «Врожденная цитомегаловирусная инфекция, манифестная стадия, генерализованная форма (геморрагический синдром (петехии, мелена), тромбоцитопения, синдром гепатита). Задержка внутриутробного развития I степени, асимметричный вариант. Паравентрикулярная псевдокиста справа. Киста сосудистого сплетения левого бокового желудочка».

**Анамнез матери.** Возраст 31 год. Замужем. Образование высшее. Профессиональные вредности отрицает. Аллергологический анамнез без особенностей. Эпиданамнез не отягощен. Гемотранфузионный

анамнез не отягощен. Вредные привычки отрицает. Выявлена генетическая предрасположенность к тромбофилии.

**Гинекологический анамнез.** Menses: начало в возрасте 13 лет, регулярные, через 28-30 дней, длительностью 7 дней.

**Предыдущие беременности:** 2013 г – неразвивающаяся беременность в 7 недель, анэмбриония, с выскабливанием полости матки; 2014 г – неразвивающаяся беременность в 4 недели, медикаментозное прерывание беременности; 2016 г. – настоящая.

**Течение настоящей беременности.** Беременность наступила спонтанно. Наблюдение в женской консультации с 6 недель. В I триместре госпитализация в стационар в сроке 8-9 недель – угроза прерывания беременности.

II триместр – на УЗИ в 19-20 недель – низкая плацентация, гемодинамических нарушений плода не выявлено. III триместр – на сроке 28 недель угроза прерывания, стационарное лечение, проведен курс профилактики дистресс-синдрома плода. По анализам крови выставлен диагноз: Железодефицитная анемия, легкой степени тяжести. В 30 недель истмико-цервикальная недостаточность, амбулаторно проведена коррекция акушерским пессарием.

В 32-33 недели по УЗИ: Задержка внутриутробного развития плода 1-2 степени, асимметричная

форма. Маловодие. Гемодинамических нарушений плода не выявлено. Госпитализация в стационар, проведен курс профилактики дистресс-синдрома плода.

Лекарственные средства, принимаемые во время беременности: Дюфастон (5-24 недели), Клексан (13-я неделя, в течение 5 дней), Утрожестан (24-37 недели).

Прибавка в весе за время беременности составила 12 кг.

Диагноз матери: Срочные роды 3 в 37 недель 2 дня. Истмико-цервикальная недостаточность, корригированная акушерским пессарием. Отягощенный акушерский анамнез. Привычное невынашивание. 1 роды в 31 год. Миома матки. Генетическая предрасположенность к тромбофилии. Анемия 1 ст. Хроническая фето-плацентарная недостаточность. Задержка развития плода 3 степени. Плановое кесарево сечение.

Анамнез мужа: брак зарегистрированный. Возраст 36 лет. Хронические заболевания отрицает. Вредные привычки отрицает. Профессиональные вредности отрицает.

*Анамнез жизни ребенка.* Ребенок Ф., мальчик, родился 28.11.2016 г. Срок гестации 37 недель, 2 дня. Оценка по шкале Апгар: 9 баллов на первой минуте, 9 баллов на пятой минуте. Вес при рождении 2160 грамм (3 центиль). Рост 49 см (50 центиль). Окружность головы 32 см (10 центиль), окружность груди 29 см (25 центиль). Масса-ростовой показатель 44. Физическое развитие ниже среднего (3 центиль).

Состояние ребенка при рождении неудовлетворительное за счёт задержки внутриутробного развития (ЗВУР). После первичного туалета ребёнок переведён в общую палату для новорожденных детей. При наступлении дыхательной недостаточности, кислородной зависимости нет. Учитывая ЗВУР, проводился контроль гликемии: при поступлении уровень глюкозы капиллярной крови 1,8 ммоль/л, переведён в палату интенсивной терапии для парентеральной коррекции, сахар с нормализацией.

На 1 сутки жизни в общем анализе крови уровень тромбоцитов  $82 \times 10^9$ /л. В биохимическом анализе крови АСТ – 101 ед/л (норма 25-75 ед/л), АЛТ – 17,1 ед/л (норма 13-45 ед/л). Остальные показатели в пределах нормы. При проведении нейросонографического исследования (НСГ) обнаружена паравентрикулярная псевдокиста справа, киста сосудистого сплетения левого бокового желудочка. Неврологическая симптоматика соответственно сроку гестации.

УЗИ органов брюшной полости – изолированное увеличение селезенки, других особенностей не обнаружено.

На 2 сутки жизни в общем анализе крови уровень тромбоцитов  $56 \times 10^9$ /л. Глюкоза капиллярной крови – 1,7 ммоль/л, проводилась коррекция парентерального введения глюкозы, с нормализацией концентрации глюкозы крови. Для уточнения диагноза и определения дальнейшей тактики ведения на 2 сутки перевод в профильный стационар.

При поступлении в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей состояние ребенка не нарушено. Неврологический статус соответствовал сроку гестации. Кожные покровы легкой степени иктеричности, мелкоточечная геморрагическая сыпь по всему телу. Живот мягкий, безболезненный. Аускультативно определялась активная перистальтика кишечника. Печень +1,5 см из-под края реберной дуги, селезенка у края реберной дуги. Мочеиспускание свободное. Стул самостоятельный, без патологических примесей. Питание энтеральное грудным молоком (грудь матери по 20 мл на кормление через каждые 2-3 часа). Тромбоциты –  $72 \times 10^9$ /л, глюкоза – 3,9 ммоль/л, общий билирубин 207,8 мкмоль/л (прямая фракция 8,4 мкмоль/л), АСТ – 57 ед/л (норма 0-40 ед/л), АЛТ – норма.

*Коагуляционный гемостаз:* Протромбиновый тест по Квику – 85 % (Норма 67-77 %); АЧТВ – 28 сек. (норма 44-51 сек); МНО – 1,11; Фибриноген 1,9 г/л (норма 2-4 г/л); Отношение АЧТВ (R) развернутое – 0,98 (норма 1,5-1,78); Д-димеры – 669 нг/мл (норма до 620 нг/мл); Протеин С – 20 % (норма 31-47 %); Антитромбин III – 39 % (46,8-55,6 %); Плазминоген – 38,3 % (43-64 %).

Учитывая анамнез матери, клиническую симптоматику со стороны ребенка, особенности результатов анализов крови, ультразвуковых методов исследования, дополнительно проведены исследования на возбудителей внутриутробной инфекции (ПЦР сыворотки крови ребенка, ИФА сыворотки крови ребенка и матери), контрольное нейросонографическое исследование.

На 4 сутки жизни сохраняется мелкоточечная геморрагическая сыпь по всему телу. В клинической симптоматике появилась гематокезия, которая сменилась меленой.

В крови ребенка обнаружена ДНК цитомегаловируса (ЦМВ) (100 копий/мл) и антитела класса М к ЦМВ (IgM). В крови матери обнаружены антитела к ЦМВИ класса G.

По НСГ без динамики.

Принимая во внимание клиническую симптоматику, данные лабораторных и инструментальных обследований был выставлен диагноз: Врожденная цитомегаловирусная инфекция, манифестная стадия, генерализованная форма (геморрагический синдром (петехии, мелена), тромбоцитопения, синдром гепатита). Задержка внутриутробного развития I степени, асимметричный вариант. Паравентрикулярная псевдокиста справа. Киста сосудистого сплетения левого бокового желудочка.

Так как у пациента присутствовал геморрагический синдром, ребенок переведен на полное парентеральное питание, введена свежемороженая плазма.

Принимая во внимание активное течение цитомегаловирусной инфекции, этиотропное лечение назначено в соответствии с проектом клинических рекомендаций, разработанных Российской ассоциацией специалистов перинатальной медицины «Диагностика, лечение и профилактика врожденной цитомегаловирусной инфекции, 2016 г.». Парентеральное введение антицитомегаловирусного иммуноглобулина человека (НеоЦитотект) из расчета 1 мл/кг, каждые 48 часов. Всего 10 инъекций.

Обнаруженные изменения в коагуляционном и антикоагулянтном звеньях гемостаза расценены, как компенсаторные.

В динамике состояние с улучшением. На 8 сутки возобновлено энтеральное питание. На фоне специфического лечения геморрагический синдром купирован. Кожные покровы розовые, сыпь отсутствует. Живот мягкий, безболезненный, пальпации доступен во всех отделах. Стул без патологических примесей. Весь объем питания усваивает, прибавка в весе ежедневная и достаточная. Неврологический статус без особенностей. Отоакустическая эмиссия зарегистрирована с обеих сторон. В анализе крови на 21 сутки жизни уровень тромбоцитов составил  $292 \times 10^9/\text{л}$ . Остальные показатели в пределах возрастной нормы. Выписан домой на 23 сутки жизни.

*Обсуждение.* ЦМВ инфекция встречается достаточно часто у новорожденных детей, до 1 % среди всех детей с внутриутробной инфекцией. ЦМВ является ДНК-содержащим вирусом семейства *Herpesviridae*. Вирус обнаруживается только у людей. Передача вируса новорожденному возможна несколькими путями: вертикальная передача от матери, через зараженное грудное молоко, при тесном контакте матери с ребенком или контакте с кровью.

При внутриутробном инфицировании только 10 % новорожденных имеют клинические проявления ЦМВ инфекции при рождении. Основными симптомами являются задержка внутриутробного развития ребенка, желтуха с прямой гипербилирубинемией, гепатоспленомегалия, тромбоцитопения, геморрагический синдром, поражение легких и ЦНС. Достаточно серьезными поражениями являются поражения ЦНС. К неврологическим проявлениям относят вялость, слабость, судороги, нарушения мышечного тонуса, микроцефалию, кальцификаты в головном мозге, нейросенсорную глухоту.

Подтверждением диагноза является обнаружение ДНК вируса методом ПЦР, антител класса М у ребенка и антител класса G у матери. Расценив нарушения в системе гемостаза, как вторичные, вследствие инфекции, вызванной цитомегаловирусом, было выбрано лечение, согласно протоколу ведения новорожденных с врожденной цитомегаловирусной инфекцией. В результате этиотропной терапии состояние ребенка улучшилось, купированы клинические проявления и восстановился уровень тромбоцитов в крови.

Таким образом, данный клинический пример демонстрирует сложность интерпретации клинико-лабораторных показателей у детей периода новорожденности. Лабораторная диагностика расстройств гемостаза достаточно сложна и, отчасти, недостаточно развита в некоторых лечебных учреждениях. Четкое понимание возможных причин, клинических проявлений и изменений в лабораторных показателях позволит врачу достаточно быстро и четко оценить клиническую ситуацию, провести дифференциальную диагностику и назначить адекватную терапию. Понимание механизмов патогенеза тромбоцитопении у новорожденных, знания о возможностях существующих и доступных, в конкретном лечебном учреждении, методах исследования системы гемостаза являются условием своевременной и правильной диагностики и повышения эффективности терапии различных форм тромбоцитопений новорожденных.

#### Литература/ References

1. Неонатология. Национальное руководство. Краткое издание. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 869 с. [National leadership. Short edition. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. 869 p. (In Russian)]
2. Kliegman RM, Stanton BM, Geme JS, Schor N, Behrman RE. Nelson Textbook of Pediatrics, 19th Edition. New York, London : Elsevier Inc; 2014. 2680

3. Заплатников АЛ, Карасева ЛН, Подкопаев ВН, Фомина СГ, Шипулина ОЮ, Домонова ЭА, Садова НВ. Иммунные тромбоцитопении у новорожденных детей: трудности диагностики и тактика ведения. *Русский медицинский журнал*. 2015;(22):1360–1363. [Zaplatnikov AL, Karaseva LN, Podkopaev VN, Fomina SG, Shipulina OY, Domonova EA, Sadova NV. Immune thrombocytopenia in newborns: difficulties in diagnosis and management tactics. *Russian Medical Journal*. 2015; (22): 1360–1363. (In Russian)]

4. Закиров ИИ, Сафина АИ. Тромбоцитопении новорожденных. *Вестник современной клинической медицины*. 2013;(6):102–107. [Zakirov AI, Safina AI. Thrombocytopenia of newborns. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2013;(6):102–107. (In Russian)]

5. Масчан АА, Румянцев АГ. Иммуно-опосредованные тромбоцитопении новорожденных: дифференциальный диагноз и принципы терапии. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2010;(3):13–18. [Maschan AA, Rumyantsev AG. Immune-mediated thrombocytopenia of newborns: differential diagnosis and principles of therapy. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2010;(3): 13–18. (In Russian)]

6. Ayadi DI, Hamida BE, Youssef A, Sdiri Y, Marrakchi Z. Prevalence and outcomes of thrombocytopenia in a neonatal intensive care unit. *Tunis Med*. 2016;94(4): 305–308.

7. Roberts IG, Murray NA. Management of thrombocytopenia in neonates. archives of diseases in childhood. *Fetal and Neonatal Edition*. 2003;(88):359–364.

### Сведения об авторах

Моргун Андрей Васильевич, к.м.н., ассистент, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел. +7(391)2433952; email: 441682@mail.ru

Анциферова Екатерина Владимировна, к.м.н., ассистент, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел. +7(391)2433952; email: anciferova\_ekate@mail.ru

Карпова Людмила Николаевна, к.м.н., ассистент, Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства; адрес: Российская Федерация, 660074, г. Красноярск, ул. Киренского 2а; тел. +7(391)2220273; email: lu68@bk.ru

Леценко Инна Анатольевна, неонатолог, Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства; адрес: Российская Федерация, 660074, г. Красноярск, ул. Киренского 2а; тел. +7(391)2220273; email: ial\_07@mail.ru

Таранушенко Татьяна Евгеньевна, д.м.н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел. +7(391)2433952; email: tetar@rambler.ru

### Author information

Andrey V. Morgun, Cand.Med.Sci., assistant, Professor V. F. Voino-YasenskyKrasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone +7(391)2433952; e-mail: 441682@mail.ru

Ekaterina V. Antsiferova, Cand.Med.Sci., assistant, Professor V. F. Voino-YasenskyKrasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone +7(391)2433952; e-mail: anciferova\_ekate@mail.ru

Lyudmila N. Karpova, Cand.Med.Sci., assistant, Krasnoyarsk Regional Clinical Center for Maternity and Childhood Protection; Address: 2a, Ac. Kirenskogo Str. Krasnoyarsk, Russian Federation 660074; Phone +7(391)2220273; e-mail: lu68@bk.ru

Inna A. Leshchenko, neonatologist, Krasnoyarsk Regional Clinical Center for Maternity and Childhood Protection; Address: 2a, Ac. Kirenskogo Str. Krasnoyarsk, Russian Federation 660074; Phone +7(391)2220273; e-mail: ial\_07@mail.ru

Tatyana E. Taranushenko, Dr.Med.Sci., Professor, Head of Department, Professor V. F. Voino-YasenskyKrasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone +7(391)2433952; e-mail: tetar@rambler.ru

Поступила 05.09.2017 г.

Принята к печати 09.04.2019 г.

Received 05 September 2017

Accepted for publication 09 April 2019