

ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

Даминов Т.А., Худайкулова Г.К., Рахматуллаева Ш.Б.

ОИВ-ИНФЕКЦИЯСИ БИЛАН ЗАРАРЛАНГАН БОЛАЛАРДА ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ

Даминов Т.А., Худайкулова Г.К., Рахматуллаева Ш.Б.

THROMBOCYTOPENIA IN HIV INFECTION IN CHILDREN

Daminov T.A., Khudaykulova G.K., Rakhmatullaeva Sh.B.

Ташкентская медицинская академия

ОИВ эпидемияси болалар орасида тезда кўпайиши кузатилади. ОИВ инфекциясининг ривожланиши ва ҳаётга хавф соладиган қон кетишини асоратларининг энг юқори хавфи ёш болаларда қайд этилган. ОИВ юқтиришида тромботци-топения ривожланишида бир қатор механизмлар жалб қилинади, уларнинг асосий қисмлари иммун ва депрессия бўлган мегакариоцитлардир. Инсон иммунитет танқислиги вируси тромбоцитлар билан ўзаро боғлиқлиги туфайли тромбо-цитларни антигенлик тузилишини ўзгартира олади.

Калит сўзлар: ОИВ инфекцияси, мегакариоцитлар, тромбоцитлар, тромбоцитопения.

The HIV epidemic quickly spreads with an increase in the number of cases among children. The highest risk of progression of both HIV infection and the most life-threatening complication - bleeding, is noted in young children. In the development of thrombocytopenia on the background of HIV infection, several mechanisms are involved, the main ones being immune and depressed megakaryocytes. The human immunodeficiency virus is capable of altering the antigenic structure of platelets due to interaction with the membrane of proteins and non-specific fixation on the surface of platelets.

Key words: HIV infection, megakaryocytes, thrombocytes, thrombocytopenia.

По данным объединенной программы ООН по ВИЧ/СПИДУ UNAIDS, за все время эпидемии глобально зарегистрировано 78 млн случаев ВИЧ-инфекции (Global AIDS Update, Unaid, 2016).

Из проявлений аутоиммунного синдрома иммунной недостаточности при ВИЧ-инфекции у детей чаще всего встречается тромбоцитопения, которая в дальнейшем может приводить к кровоизлияниям в жизненно важные органы и быть причиной летального исхода [16]. Все это диктует необходимость изучения особенностей и причин развития, клинических проявлений, разработки методов диагностики и лечения тромбоцитопений у данной категории пациентов.

Согласно данным литературы, тромбоциты, или кровяные пластинки представляют собой цитоплазматические осколки гигантских клеток костного мозга – мегакариоцитов. Тромбоциты выполняют в организме важные биологические функции, связанные в основном с процессами гемостаза.

К тромбоцитопении, по мнению большинства исследователей, относят состояние, характеризующееся уменьшением количества тромбоцитов периферической крови менее $150 \times 10^9/\text{л}$ [1,6,9,13,16]. Снижение уровня тромбоцитов, коррелирующее с уменьшением количества CD4-лимфоцитов, отмечается у 10-15% пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Классификация ВИЧ-инфекции у детей основывается на определении иммуносупрессии по уровню CD4-T-лимфоцитов (абсолютное количество или процентное содержание). Разной степени ее выраженности соответствуют определенные показатели периферической крови (в том числе тромбоцитов). Для умеренной иммуносупрессии при ВИЧ-инфекции у детей (наиболее часто выявляется соответствующая симптоматика) характерны следующие изменения периферической крови: анемия (менее 80 г/л), нейтропения (менее 1000 мм^3), тромбоцитопения (менее 100000 мм^3) в течение 30 дней [8,13].

По данным ряда авторов (Schneider P.A., Abrams D.I., Rayner A.A., Hohn D.C., 1997), тромбоцитопения может встре-

чаться на всех стадиях ВИЧ-инфекции, включая раннюю [13,14]. Так, при обследовании 348 ВИЧ-инфицированных пациентов в Самарском областном центре по профилактике и борьбе со СПИДом тромбоцитопения выявлена у 79%, тяжелая степень у 23,1% из них [2,15].

В 2006-2011 гг. в больницах г. Измира (Турция) были проведены исследования в поперечном разрезе среди ВИЧ-инфицированных пациентов. Согласно полученным данным, частота тромбоцитопении составила 35,8% (Hekimoglu S.H. et al., 2012).

В 2016 г. в Танзании были обследованы 1205 ВИЧ-инфицированных пациентов, посещающих службы ухода и лечения в Bugando CTC. Анемия, лейкопения и тромбоцитопения были обнаружены соответственно у 704 (58,4%), 285 (23,6%) и 174 (14,4%) участников (Гунда Д.В. и др., 2016). Средний возраст пациентов в данном исследовании – 41 год, среди детей такие исследования не проводились.

Патогенетические механизмы развития тромбоцитопении при ВИЧ-инфекции различны и, как правило, включают несколько компонентов: прямое поражение мегакариоцитов, сопровождающееся уменьшением их содержания в костном мозге с дисплазией других ростков кроветворения (Schneider P.A., Abrams D.I., Rayner A.A., Hohn D.C., 1997), нарушение регуляции иммунной системы, приводящей к продукции аномальных иммуноглобулинов и антител, гиперпродукцию цитокинов, воздействие вторичных инфекций, опухолевую инфильтрацию костного мозга [4,6,13].

Большинство авторов предполагают, что тромбоцитопения при ВИЧ-инфекции в большинстве случаев обусловлена иммунными механизмами и депрессией мегакариоцитов [13,14,16]. Считают, что вирусы способны влиять на антигенную структуру тромбоцитов, изменяя ее не только вследствие взаимодействия с белками мембран, но и в результате неспецифической фиксации на поверхности тромбоцитов. Это приводит, во-первых, к выработке антител против измененных тромбоцитарных антигенов, а

во-вторых, к взаимодействию противовирусных антител с вирусными белками, которые фиксируются на поверхности тромбоцитов.

Кроме того, некоторые авторы полагают, что возможны перекрестные реакции антител, которые вырабатываются против вирусных белков с неизмененными антигенами тромбоцитов [4,6].

Антитромбоцитарные антитела, в первую очередь, направлены против гликопротеинов GP IIb/IIIa, GP Ib/IX и GP Ia/IIa b, сосредоточенных на поверхности тромбоцитов [1,6].

До сих пор, согласно данным литературы, не изучено влияние антител на мегакариоциты. Это связано с тем, что тромбо- и мегакариоциты имеют общие антигены (Schneider P.A., Abrams D.I., Rayner A.A., Hohn D.C., 1997).

С помощью иммунофлюоресценции при использовании меченых антисывороток было выявлено наличие аутоантител на мегакариоцитах и сделано предположение об их повреждении, приводящем к последующему дефекту их созревания.

Степени тромбоцитопении характеризуются различными по тяжести клиническими проявлениями и уровнем снижения тромбоцитов (зависит от стадии онтогенеза, на которой произошло проникновение вируса в случае внутриутробного заражения и от возраста ребенка в случае постнатального заражения) [1,9]:

- легкая степень – уровень тромбоцитов $30-50 \times 10^9/\text{л}$, клинические проявления не выражены, отмечается склонность к носовым кровотечениям;

- среднетяжелая – уровень тромбоцитов $20-50 \times 10^9/\text{л}$, характерно возникновение мелких высыпаний по всему телу (пурпуры) на коже и слизистых;

- тяжелая – количество менее $20 \times 10^9/\text{л}$, множественные высыпания по телу, желудочно-кишечные кровотечения.

К основным клиническим проявлениям тромбоцитопений относятся кожные геморагии (петехиальные высыпания, экхимозы), кровотечения (чаще мелена, внутрижелудочковые и внутричерепные кровоизлияния), гепатоспленомегалия, желтуха.

Для геморрагического синдрома при тромбоцитопениях характерны спонтанность, несимметричность, полиморфизм. Наличие кровоизлияний на склерах и конъюнктиве в сочетании с тромбоцитопенией, по мнению многих авторов, является прогностически неблагоприятным признаком в плане возникновения кровоизлияний в головной мозг.

Особенно тяжело тромбоцитопения протекает у новорожденных детей в случае внутриутробного инфицирования ВИЧ-инфекцией при наличии неблагоприятного преморбидного фона (гипоксические состояния, недоношенность, задержка внутриутробного развития) [11].

При анализе анамнеза жизни необходимо обратить особое внимание на продолжительность заболевания, вероятность ВИЧ-инфицирования (наличие ВИЧ-инфицирования у матери), историю предшествующих переливаний тромбоцитов, наличие тромбоцитопении и гематологических заболеваний у родственников.

Для дифференциальной диагностики тромбоцитопении у ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелой степенью необходимо проведение стерильной пункции с цитологической оценкой. Для большинства пациентов будут характерны морфологические признаки поражения костного мозга, причем, по мнению большинства авторов, частота нарушений будет увеличиваться с прогрессированием ВИЧ-инфекции [13,16].

К наиболее распространенному нарушению относится пониженное содержание или отсутствие мегакариоцитов в костном мозге (72,5%). Миелоидно-эритроидное со-

отношение обычно в норме или имеет относительная миелоидная гиперплазия или дисплазия.

Наличие геморрагического синдрома независимо от характера тромбоцитопении (первичная или вторичная) ставит в основу лечебных мероприятий купирование геморрагических проявлений.

Основные направления терапии тромбоцитопении у ВИЧ-инфицированных больных [1,7,11,13]:

- устранение причины тромбоцитопении (лечение основного заболевания: в случае ВИЧ-инфицирования ребенку назначают специфическую антиретровирусную терапию, проводят профилактику пневмоцистной пневмонии);

- купирование геморрагического синдрома (аминокапроновая кислота, дицинон, адроксон);

- исключение внутримышечных инъекций и прочих манипуляций, сопровождающихся повреждением целостности кожного покрова;

- гормонотерапия при выраженном геморрагическом синдроме с кровотечениями в дозе 1,5-2 мг/кг в сутки, не более 2-х недель (опасность угнетения тромбопоэза);

- при выраженной тромбоцитопении (менее $30 \times 10^9/\text{л}$), обусловленной изоиммунизацией, показано переливание совместимых антиген-негативных тромбоцитов в количестве 10 мл/кг (используют отмытые материнские тромбоциты).

В качестве альтернативного выбора возможно переливание отмытых тромбоцитов без тромбоцитарных антигенов HPA-1a от негативного донора с индивидуальным подбором по антиген-совместимости.

Особенностью наблюдения за детьми с иммунными формами тромбоцитопении в амбулаторных условиях после выписки из стационара является отсрочка профилактических прививок на фоне гипосенсибилизирующей терапии на 6-12 месяцев. Живые вирусные вакцины противопоказаны [7].

Таким образом, развитие тромбоцитопении у детей с ВИЧ-инфекцией является главным проявлением аутоиммунного синдрома иммунной недостаточности. Своевременная диагностика и лечение, направленные на устранение последствий тромбоцитопении и лечение основного заболевания (ВИЧ-инфекции), будут способствовать улучшению здоровья ребенка в целом и повышению качества его жизни [3,5,12].

Литература

1. Васильев С.А., Берковский А.Л., Антонова О.А., Мазуров А.В. Тромбоцитопении: патогенез, дифференциальная диагностика и основы терапии // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2000. – №4. – С. 6-15.
2. ВИЧ-инфекция и СПИД: Нац. руководство; Под ред. В.В. Покровского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 606 с.
3. Воронин Е.Е. и др. Диспансеризация детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями. Наблюдение и лечение детей с ВИЧ-инфекцией. – М., 2006. – 82 с.
4. Воронина Е.Н., Филиппенко М.Л., Сергеевичев Д.С., Пикалов И.В. Мембранные рецепторы тромбоцитов: функции и полиморфизм // Вестн. ВОГиС. – 2006. – Т. 10, №3. – С. 553-564.
5. Доклад (новый) к Всемирному дню борьбы со СПИДом, опубликованный Объединенной программой Организации Объединенных Наций по ВИЧ/СПИДу (ЮНЭЙДС). – Женева, 2012. – 5 с.
6. Зотиков Е.А., Бабаева А.Г., Головкина Л.Л. Тромбоциты и анти-тромбоцитарные антитела. – М., 2003.
7. Клинический протокол лечения детей с ВИЧ/СПИДом: Утв. Министерством здравоохранения Республики Беларусь 13.05.05. – Минск: Белсэс, 2005. – 77 с.
8. Либман Г., Макадон Х. Дж. ВИЧ-инфекция – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 560 с.
9. Мазур Э.М. Тромбоцитопении // Патофизиология крови; Под ред. Ф.Дж. Шиффмана. – Москва; Петербург, 2000. – С. 167-172.
10. Мазуров А.В. Физиология и патология тромбоцитов. – М.: Литера, 2011.

11. Масчан А.А., Румянцева А.Г. Иммуно-опосредованные тромбоцитопении новорожденных: дифференциальный диагноз и принципы терапии // *Вопр. гематол., онкол. и иммунол. в педиатрии.* – 2010. – Т. 9, №3. – С. 13-18.

12. Оптимизация подходов к наблюдению и лечению детей с ВИЧ/СПИДом: Инструкция по применению: Утв. Министерством здравоохранения Республики Беларусь 20.09.08. – Минск, 2008. – 100 с.

13. Пивник А.В., Коровушкин В.Г., Туваева А.О. и др. Тромбоцитопения при ВИЧ-инфекции // *Тер. арх.* – 2008. – Т. 80, №7. – С. 75-80.

14. Рахманова А.Г., Воронин Е.Е., Фомин Ю.А. ВИЧ-инфекция у детей. – СПб: Питер, 2003. – 448 с.

15. Хайретдинов Р.К., Давыдкин И.Л. и др. Тромбоцитопения при ВИЧ-инфекции // *Вестн. РУДН. – Сер. Медицина.* – 2010. – №3. – С. 129-132.

16. Ratner L. HIV-1 associated thrombocytopenia // *AIDS Clinical Treatment Group Meeting.* – Washington, DC, 2002.

ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

Даминов Т.А., Худайкулова Г.К., Рахматуллаева Ш.Б.

Эпидемия ВИЧ-инфекции достаточно быстро распространяется с увеличением числа заболевших среди детского населения. Наиболее высокий риск прогрессирования как ВИЧ-инфекции, так и наиболее жизнеугрожающего осложнения – кровотечения, отмечается у детей раннего возраста. В развитии тромбоцитопении на фоне ВИЧ-инфекции задействовано несколько механизмов, основными из которых являются иммунные и связанные с депрессией мегакариоцитов. Вирус иммунодефицита человека способен изменять антигенную структуру тромбоцитов вследствие взаимодействия с мембраной белков и неспецифической фиксацией на поверхности тромбоцитов.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, мегакариоциты, тромбоциты, тромбоцитопения.

