

**Шифр: Ars Medicina**

**КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ІМУННИХ ТРОМБОЦИТОПЕНІЙ У  
ДІТЕЙ**

## ПЛАН

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ .....	3
ВСТУП.....	4
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ІМУННІ ТРОМБОЦИТОПЕНІЇ У ДІТЕЙ. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	7
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	14
2.1. Загальна організація роботи.....	14
2.2. Методи дослідження.....	16
РОЗДІЛ 3. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ІМУННУ ТРОМБОЦИТОПЕНІЮ, АСОЦІЙОВАНУ З ГЕРПЕСВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ.....	17
РОЗДІЛ 4. ЛАБОРАТОРНІ МАРКЕРИ ОЦІНКИ ЗМІН КЛІТИННОГО ІМУНІТЕТУ ПРИ ІМУННІЙ ТРОМБОЦИТОПЕНІЇ, АСОЦІЙОВАНІЙ З ГЕРПЕСВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ.....	23
ВИСНОВКИ.....	26
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	28
АНОТАЦІЯ.....	34
ДОДАТОК.....	37

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ІТП	Імунна тромбоцитопенія
СЧВ	Системний червоний вовчак
АФС	Антифосфоліпідний синдром
ВПГ	Вірус простого герпесу
ІФ	Інтерферон
ПЛР	Полімеразна ланцюгова реакція
ІФА	Імуноферментний аналіз
АДФ	Аденозиндифосфат
АТФ	Аденозинтрифосфат
Ig	Імуноглобулін
Th	Т-хелпер
CMV	Цитомегаловірус
EBV	Вірус Епштейн-Барр
NK	Природні кілери
MHC–HLA	Головний комплекс гістосумісності
ТПО	Тромбопоетин
IL	Інтерлейкін
TLR	Толл-подібні рецептори
GM-CSF	Гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор
Gp	Глікопротеїн
Tc	Т-супресори
FGF	Фактор росту фібробластів
SDF	Хемокін підсімейства CXС
CXCL4	Ліганд хемокінаCXС
ЗАК	Загальний аналіз крові

## ВСТУП

**Актуальність теми:** Імунна тромбоцитопенія (ІТП) — рідкісне аутоімунне порушення, яке характеризується зменшенням кількості тромбоцитів. Зазвичай імунна система модулює захисні механізми організму в боротьбі з інфекціями та захворюваннями, однак ІТП змушує імунну систему негативно впливати на мегакаріоцитарний росток та тромбоцити, вражаючи їх та викликаючи кровотечі різного ступеня тяжкості [35]. Зменшення кількості тромбоцитів нижче показника  $100000$  в  $1 \text{ мм}^3$  повинно привертати увагу лікаря, оскільки симптом тромбоцитопенії у крові може бути ознакою багатьох важких захворювань. Широкий спектр етіологічних чинників і різноманітність клінічних проявів ІТП часто створюють труднощі для встановлення правильного діагнозу, а відповідно і лікування [46]. Основною причиною тривалої захворюваності та смертності пацієнтів з імунною тромбоцитопенією (ІТП) є крововиливи. Спонтанна або випадкова травма, викликана внутрішньочерепним крововиливом, є найбільш частою причиною смерті у зв'язку з ІТП. Більшість випадків внутрішньочерепного крововиливу виникає у пацієнтів, кількість тромбоцитів яких менше 10 тис. Така ситуація трапляється у 0,5-1% випадків у дітей, і половина з них є летальними [10].

Захворюваність на тромбоцитопенію у світі становить 1,6-3,9 випадків на 100 тис. населення у рік, поширеність коливається від 4,5 до 20 випадків на 100 тис. населення. Тромбоцитопенія не має географічних особливостей. Чоловіки хворіють у 5-6 разів рідше за жінок, а серед дитячого населення різниці у захворюваності не виявлено. Вірусні інфекції посідають перше місце в механізмі розвитку імунної тромбоцитопенії (56%) [51]. Асоціація герпесвірусів з тромбоцитопенією, що супроводжується змінами показників клітинного імунітету обтяжує її клінічний перебіг, призводить до незворотних виражених геморагічних ускладнень.

Однією з актуальних міждисциплінарних проблем сучасної педіатрії є вивчення механізмів взаємодії тромбоцитів із різними типами вірусів, особливостей їх впливу на активацію тромбоцитів та опосередковану

тромбоцитами модуляцію адаптивних імунних реакцій. Віруси можуть безпосередньо взаємодіяти з тромбоцитами і мегакаріоцитами. Крім того, тромбоцити можуть активуватися вірусними комплексами антиген-антитіло, і у відповідь на деякі віруси В-лімфоцити можуть генерувати антитромбоцитарні антитіла. Усі ці процеси, що сприяють активації тромбоцитів, призводять до збільшеного споживання та видалення тромбоцитів [1].

Перспективним є дослідження, спрямовані на подальше вивчення особливостей змін Т-клітинної ланки при імунних тромбоцитопеніях у дітей, асоційованих з герпесвірусною інфекцією.

**Мета дослідження:** підвищення ефективності діагностики імунної тромбоцитопенії, шляхом визначення ролі герпесвірусних інфекцій у формуванні особливостей перебігу захворювання.

Поставлена мета реалізована шляхом вирішення наступних **завдань:**

1. Визначити частоту асоціації імунної тромбоцитопенії з герпесвірусами, враховуючи вікові та гендерні особливості;
2. Дослідити особливості перебігу імунної тромбоцитопенії, асоційованої з герпесвірусною інфекцією, в залежності від виду та активності герпетичної інфекції;
3. Оцінити зміни показників клітинної ланки імунної системи в залежності від типу та активності герпесвірусної інфекції, клінічної форми імунної тромбоцитопенії;
4. Проаналізувати взаємозв'язок між ступенями тяжкості тромбоцитопенії в залежності від показників клітинної ланки імунітету та типу асоційованої герпесвірусної інфекції.

**Об'єкт дослідження:** стан клітинного імунітету у дітей, хворих на імунну тромбоцитопенічну пурпуру, асоційовану з герпесвірусами.

**Предмет дослідження:** клініко-анамнестичні дані, показники крові, показники Т-клітинної та гуморальної ланки.

**Методи дослідження:** клініко-лабораторні, імуноферментні, полімеразної ланцюгової реакції, імунологічні, медико-статистичні.

**Наукова новизна:** на підставі комплексного обстеження дітей, хворих на імунну тромбоцитопенію, асоційовану з герпесвірусними інфекціями, визначили частоту виявлення імунної тромбоцитопенії при наявності герпетичної інфекції в організмі дитини в залежності від віку та статі, проведено аналіз особливостей клінічних проявів при наявності реплікації вірусу, змін клітинної ланки імунітету.

**Практичне значення:** Уточнено особливості діагностики імунної тромбоцитопенії, асоційованої з герпесвірусами, шляхом визначення змін клітинної ланки імунної системи у залежності від клінічної форми тромбоцитопенії та тяжкості перебігу.

**Загальна характеристика наукової роботи.** Робота викладена на 40 сторінках тексту, обсяг основного тексту складає 30 сторінок й охоплює вступ, аналітичний огляд літератури, характеристику матеріалів та методів дослідження, розділ власних досліджень, висновки. Список використаної літератури включає 51 наукове джерело. Робота ілюстрована 12 таблицями.

**РОЗДІЛ 1**  
**СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ПАТОФІЗІОЛОГІЮ ТА**  
**ДІАГНОСТИКУ ІМУННИХ ТРОМБОЦИТОПЕНІЙ У ДІТЕЙ.**  
**ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ**

Тромбоцитопенія часто супроводжує перебіг багатьох соматичних хвороб дитячого віку, які відрізняються як патогенетично, так і клінічно, що вимагає проведення розширеного діагностичного пошуку. Установлення справжньої етіології тромбоцитопенії має важливе значення, оскільки тактика введення хворих може суттєво відрізнитися. Міжнародна робоча група Консенсусної конференції у 2008 р., з врахуванням того, що тромбоцитопенія в основному розвивається по імунному механізму, запропонувала класифікувати імунну тромбоцитопенію (ІТП) як первинну і вторинну. Було також запропоновано ідіопатичну тромбоцитопенічну пурпуру, або хворобу Верльгофа, позначати як первинну імунну тромбоцитопенію (ІТП), а термін «тромбоцитопенія» застосовувати при кількості тромбоцитів менше  $100,0 \times 10^9/\text{л}$ . Первинна ІТП є аутоімунним захворюванням, яке характеризується ізольованою тромбоцитопенією (кількістю тромбоцитів в периферичній крові менше  $100,0 \times 10^9/\text{л}$ , при відсутності інших причин або порушень, які можуть бути пов'язані з тромбоцитопенією). Вторинна ІТП являється симптомом інших аутоімунних захворювань: системного червоного вовчака (СЧВ), антифосфоліпідного синдрому (АФС), ревматоїдного артрити і т.д. За даними літератури, співвідношення первинної і вторинної тромбоцитопенії складає 80% до 20%. Патогенетичні механізми вторинних тромбоцитопеній більш тяжкі, ніж у первинній ІТП. Ця тяжкість обумовлена гетерогенністю тісно пов'язаних імунних порушень. Вони характеризуються утворенням декількох клонів антитромбоцитарних антитіл, оскільки аутоагресія і порушення імунної регуляції спочатку виникають внаслідок основного захворювання пацієнта. У результаті пацієнти з вторинною тромбоцитопенією можуть мати перехресні патогенетичні механізми [49].

Імунна тромбоцитопенія характеризується ізольованою ТП при нормальній або підвищеній кількості мегакаріоцитів у кістковому мозку і наявністю на поверхні тромбоцитів і в сироватці крові хворих антитромбоцитарних аутоантитіл, які викликають підвищену деструкцію тромбоцитів [47].

На сьогодні найбільш достовірно вважається, що в основі ІТП лежить зрив імунологічної толерантності до власного антигену тромбоцитів. Під імунологічною толерантністю мають на увазі відсутність імунної відповіді організму на певну групу антигенів. Вважається, що толерантність до власних антигенів створюється в ембріональний період, що призводить до здатності організму відрізнити «своє» від «чужого» [47].

У теперішній час доказано, що для розвитку ІТП у абсолютної кількості хворих вирішальне значення має імунологічний процес – синтез антитромбоцитарних антитіл. Імунна реакція, що лежить в основі розвитку тромбоцитопенії, є циклічним багатоступеневим процесом, в якому приймають участь Т-лімфоцити, В-лімфоцити, макрофаги, цитокіни, НК-клітини. Антитромбоцитарні антитіла прискорюють кліренс тромбоцитів із циркуляції. Зв'язування антитіл з тромбоцитами призводить до опосередкованого рецептором Fc $\gamma$  розпаду тромбоцитів фагоцитами. У пацієнтів з ІТП виробляються головним чином Ig G-аутоантитіла проти глікопротеїнів GPIIb/IIIa або GPIb-IX-V поверхні тромбоцитів. В цій ситуації можлива виробка антитіл інших підкласів Ig G, комплемент фіксуючих Ig M, і рідше, Ig A до інших глікопротеїнів, або до їх комплексів, таким як Ib-IX-V, Ia/IIa. Оскільки мегакаріоцити експресують глікопротеїн IIb/IIIa, Ib та інші антигени тромбоцитів, вони також стають мішенню для аутоантитіл. Розпад патологічного комплексу антиген-антитіло відбувається не лише шляхом його деструкції в основному в селезінці, рідше в печінці, але також шляхом цитотоксичного і комплемент залежного лізису[1]. У формуванні імунної відповіді при ІТП суттєву роль відіграють Т-лімфоцити. Відмічається збільшення співвідношення субпопуляцій Th1/Th2 (CD4<sup>+</sup>-хелпери) і Tc1/Tc2



(цитотоксичні CD8<sup>+</sup> клітини), спостерігається зменшення кількості регуляторних CD4<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup> Т-лімфоцитів, що демонструє дисбаланс Т-клітинної ланки імунної відповіді [14]. Останні дослідження показали, що при ІТП збільшується кількість інших підтипів Т-клітин (Th-17), які секретують інтерлейкіни 17. Цікаво, що більшість характеристик імунної дисрегуляції, описані при ІТП, такі як дисбаланс Th1/Th2, збільшення Th17 та зміна профілів Т-клітин, відмічаються і при інших аутоімунних захворюваннях [49].

В-лімфоцити спеціалізуються на зв'язуванні та впізнаванні розчинних вільних антигенів, у той час як Т-лімфоцити відповідають за впізнавання чужорідних клітин. Головною ланкою в системі «впізнавання» являється наявність на всіх ядровмісних клітинах антигенів головного комплексу гістосумісності (МНС–HLA-комплексу), які ідентифікуються Т-клітинами шляхом зв'язування з білками CD4 і CD8 як «своє». Молекули HLA-комплексу презентують Т-лімфоцити або ендogenous (ауто-або вірусні) антигени, або метаболізовані екзогенні, головним чином, бактеріальні антигени. При експресії на поверхні клітин антигенів, відмінних від аутодетермінант, або будь-яких порушеннях процесу впізнавання запускається каскад реакцій, що ведуть до знищення клітин, які несуть «чужі» детермінанти. Ці реакції контролюються Т-лімфоцитами-супресорами. При дефіциті або порушенні функції супресорів В-клітини можуть реагувати на різні антигени, схожі на власні, або на власні антигени, і починається аутоімунний процес. Існують різні думки щодо механізму порушення супресорної функції лімфоцитів: 1) генетично обумовлений дефект функції Т-супресорів; 2) наявність антилімфоцитарних антитіл, які селективно пригнічують функцію Т-супресорів; 3) гальмування супресорної функції лімфоцитів унаслідок високої концентрації циклічного аденозинмонофосфату, яке виникає, наприклад, під час прийому деяких ліків (метилдопи) [51].

Особлива роль у виникненні аутоімунного процесу належить вірусам, інфікування якими найчастіше всього супроводжує розвиток гострої ІТП у дітей. Відомо, що деякі віруси здатні інфікувати безпосередньо клітини

кісткового мозку, розрушуючи їх шляхом клітинного знищення. Віруси також можуть бути причиною індукції аутоімунної відповіді внаслідок: молекулярної мімікрії між вірусами і тромбоцитами; продукції антиідіопатичних антитіл до антивірусних антитіл; посилення експресії молекул МНС–HLA I і II класу, подібних до певних ділянок вірусних геномів; порушення імунної відповіді хворого; зміни ендогенних антигенів [47].

До вірусів, які можуть викликати імунну тромбоцитопенію, належать параміксовіруси, тогавіруси, пікорнавіруси, ретровіруси, парвовіруси, коронавіруси, але особливу діагностичну цінність займають герпесвіруси: CMV, EBV, Varicella-zoster вірус. Механізм індукції ауто агресії CMV полягає у поліклональній В-клітинній активації та молекулярній мімікрії; EBV – полягає у поліклональній В-клітинній активації, молекулярній мімікрії та наявності аутоантитіл до gpIIb/IIIa; Varicella-zoster вірусу – наявності аутоантитіл до gpIIb/IIIa, gpV мембрани тромбоцитів [47].

Віруси можуть модулювати вироблення тромбоцитів на різних етапах розвитку. Вони здатні впливати на цитокіновий профіль господаря, що призводить до зміненої продукції ТПО в печінці. Приклади цього включають: вірус герпесу людини 6, який може перешкоджати утворенню мегакаріоцитарної колонії, викликаній ТПО; вірус герпесу людини 7, який погіршує виживання та диференціацію мегакаріоцитів [1].

Цитомегаловірус (CMV) повторюється в мегакаріоцитах, модулюючи їх проліферацію та функціонування. Вірусна інфекція мегакаріоцитів може посилити апоптоз та знизити дозрівання мегакаріоцитів. Більше того, показано, що інфіковані вірусом мегакаріоцити експресують менше поверхневого c-Mpl, що є рецептором для ТРО [1].

У той час як тромбоцитопенія, індукована зменшенням вироблення тромбоцитів, спостерігається на пізніх стадіях інфекції, швидко індукована тромбоцитопенія у відповідь на вірусні інфекції опосередковується за допомогою посиленого знищення тромбоцитів.

Найшвидший спосіб знищення тромбоцитів відбувається шляхом прямої взаємодії між тромбоцитами та вірусами. Взаємодія тромбоцитів і вірусів може відбуватися за допомогою різних рецепторів і в основному опосередковується інтегринами, поверхневими лектинами та TLR. Тромбоцити можуть зв'язувати CMV через TLR2, що запускає активацію та дегрануляцію тромбоцитів і призводить до посилення взаємодії тромбоцитів з нейтрофілами [1].

Зовнішня сигналізація через рецепторне зв'язування сприяє полімеризації актину та розповсюдженню тромбоцитів і, таким чином, може посилювати приєднання вірусу до ендотеліальних клітин, але також сприяє кліренсу тромбоцитів [1].

Однак тромбоцити активуються не тільки при прямій взаємодії з вірусами. Механізми захисту господарів у відповідь на вірусні інфекції також можуть призвести до активації тромбоцитів. Наприклад, багато вірусних інфекцій призводять до системного запалення, що, в свою чергу, запускає активацію тромбоцитів і зменшує тривалість життя тромбоцитів. Крім того, CMV-інфекція призводить до підвищення регуляції цитокінів, таких як інтерлейкін 6 (IL-6), у клітинах-мішенях [1].

Клінічні прояви ІТП залежать від імунного статусу організму. Так як герпетичні інфекції пожиттєво персистують в організмі людини, вони здатні змінювати клітинний і гуморальний імунітет. Тому ІТП може розглядатися як інфекційна хвороба імунної системи. Вірус простого герпесу (ВПГ) продукується майже у всіх лімфоїдних клітинах, що проявляється їх функціональною недостатністю і сприяє формуванню імунодефіциту. При рецидивуючій вірусній інфекції знижується специфічна і неспецифічна імунологічна реактивність організму.

Використання сучасних методів молекулярної імунології для вивчення особливостей розвитку імунодефіцитних станів при вірусних інфекціях дозволило виділити основні механізми формування імуносупресії.

Вірус проявляє дію на структурну і функціональну повноцінність лімфоцитів: на Т- і В-лімфоцити, макрофаги, НК-клітини. Може визначатися

повне руйнування лімфоцита або значне зниження його функціональної активності аж до повної її втрати [50].

При герпетичній інфекції знижена загальна кількість CD3 клітин (Т-лімфоцити загальні), CD4 (Т-хелпери), знижений імунорегуляторний індекс (CD4/CD8). Знижена активність NK-клітин, пригнічена здатність лейкоцитів синтезувати ендogenous інтерферон (ІФ). Ці зміни спостерігаються в стадії рецидиву, у фазі ремісії відмічається незначна позитивна динаміка вивчених імунологічних показників, однак вони завжди залишаються нижче норми [50].

Противірусні антитіла класів Ig M і Ig G активують систему фагоцитозу, зв'язують позаклітинні вірусні частинки, блокуючи їх рецептори, змінюють фізико-хімічні властивості мембранних структур віріону, внаслідок чого порушуються адсорбційні властивості вірусу.

Незважаючи на наявність специфічних антитіл, гуморальні імунні механізми не здатні попередити процес активації латентного ВПГ і виникнення рецидивів, хоча вони попереджають дисемінацію інфекції, зменшують її активні прояви, а також сприяють активізації сенсibiliзованих лейкоцитів [50].

Домінуючу роль в попередженні активації ВПГ належать клітинним факторам імунітету.

Основними клітинами, які беруть участь в імунних реакціях, являються лімфоцити з маркерами CD4 (Т-лімфоцити-хелпери) і CD8 (Т-лімфоцити-цитотоксичні). Від їх співвідношення і функціональної активності в більшій мірі залежить варіант перебігу інфекції, викликаної ВПГ [50].

У хворих в гострому періоді захворювання зменшується загальна кількість Т-лімфоцитів в основному за рахунок субпопуляції CD-4 лімфоцитів, в той час як кількість CD8-лімфоцитів дещо збільшується. Більш показовим при ВПГ являється співвідношення CD4/CD8. Значне зниження цього показника вказує на переважання супресорних впливів [50].

Вироблення NK-клітин відбувається в перші 24 години після інфікування і зберігається до утворення специфічних антитіл і активізації цитотоксичних лімфоцитів. Здатність лейкоцитів і лімфоцитів виробляти

альфа- і бета-інтерферон значно змінюється в залежності від стадії ВПГ: альфа-ІФ появляється на піку висипань і знижується під час регресу патологічного процесу, концентрація гамма-інтерферону завжди висока на початку висипань і знижується вкінці ремісії. Це вказує на те, що клінічний перебіг рецидивного герпесу безпосередньо залежить від стану системи ІФ і НК-клітин, при цьому, чим нижчі імунологічні показники, тим частіше рецидиви захворювання. ІФ пригнічує внутрішньоклітинну реплікацію вірусів, при цьому альфа-ІФ продукується при первинному інфікуванні, тоді як гамма-ІФ – при повторних рецидивах [50].

Резюме: Таким чином, при імунній тромбоцитопенії, асоційованій з герпесвірусною інфекцією, виникає порушення клітинної ланки імунітету, при якому запускається каскад реакцій, що призводить до знищення тромбоцитів, які несуть «чужі» детермінанти. Ці реакції контролюються Т-лімфоцитами-супресорами. При дефіциті або порушенні функції супресорів В-клітини можуть реагувати на різні антигени, схожі на власні, або на власні антигени, і запускаються механізми аутоімунного процесу. Існують різні думки щодо механізму порушення супресорної функції лімфоцитів: 1) генетично обумовлений дефект функції Т-супресорів; 2) наявність антилімфоцитарних антитіл, які селективно пригнічують функцію Т-супресорів та зменшують функцію Т-супресорів; 3) гальмування супресорної функції лімфоцитів унаслідок високої концентрації циклічного аденозинмонофосфату, яке виникає, наприклад, під час прийому деяких ліків (метилдопи) [24]. Важливою залишається проблема особливостей діагностики порушень адаптивних функцій імунної системи, що полягають в раціональному поєднанні клінічних та імунологічних досліджень. Це спонукало нас до власних спостережень.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1 Загальна організація роботи.

Робота присвячена визначенню клініко-лабораторних особливостей перебігу імунної тромбоцитопенії, асоційованої з герпесвірусною інфекцією, в залежності від її форми, тяжкості та змін клітинної ланки імунітету.

До основної групи включались 55 дітей, хворих на імунну тромбоцитопенічну пурпуру, асоційовану з герпесвірусною інфекцією. До контрольної групи відносились 25 практично здорових дітей.

При підборі дітей в основну групу вивчали їх історії хвороби, протягом одного року особисто брали участь в обстеженні та спостереженні дітей, хворих на ІТП, асоційовану з герпесвірусними інфекціями.

Обстеження дітей проводили згідно з наказом МОЗ України № 365 від 20.07.2005 р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги дітям, хворим зі спеціальності «Гематологія» та American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia (2019). Для формування контрольної групи обстежено 25 практично здорових дітей від 13 до 17 років (середній вік 14,  $67 \pm 1,43$  р.), серед яких було 13 хлопців ( $52 \pm 9,1$ )% та 12 дівчат ( $48 \pm 9,1$ )%.

Для досягнення мети та вирішення поставлених задач нами було проведено обстеження 55 дітей, хворих на імунну тромбоцитопенічну пурпуру, асоційовану з герпесвірусною інфекцією, які знаходились на стаціонарному лікуванні у період 2016-2019 рр. Група складалась з 22 хлопців ( $40 \pm 6,6$ )% і 33 дівчат ( $60 \pm 6,6$ )%, середній вік яких становив  $6,5 \pm 0,6$  років.

Усі діти з основної групи були поділені в залежності від віку на п'ять періодів: грудний період від 1 місяця до 1 року, що складало 6 дітей ( $10,9 \pm 4,2$ )%, з них 4 ( $7,27 \pm 3,5$ )% хлопців та 2 ( $3,64 \pm 2,53$ )% дівчат від усіх дітей; переддошкільний від 1 до 3 років, що становить 10 дітей ( $18,18 \pm 5,2$ )%, з них 5 ( $9,09 \pm 3,88$ )% хлопців та 5 ( $9,09 \pm 3,88$ )% дівчат; дошкільний від 4 до 6 років — 14 дітей ( $25,45 \pm 5,87$ )%, з них 6 хлопців ( $10,9 \pm 4,2$ )% та 8 дівчат ( $14,55 \pm 4,75$ )%,

молодший шкільний від 7 до 11 років — 18 дітей ( $32,73 \pm 6,33$ )%, з них 7 хлопців ( $12,73 \pm 4,49$ )% та 11 дівчат ( $20 \pm 5,39$ )%; старший шкільний від 12 до 18 років ( $12,73 \pm 4,49$ )%, який складався лише з дівчат ( $12,73 \pm 4,49$ )%.

Із 55 дітей, хворих на імунну тромбоцитопенію, у 24 пацієнтів ( $43,6 \pm 6,69$ )% мала місце «волога» форма та у 31 ( $56,4 \pm 6,69$ )% – «суха». Частіше всього в 90% випадків «вологої» форми відмічались носові та ясневі кровотечі, в 1 випадку зафіксована маткова кровотеча.

Усім дітям з імунною тромбоцитопенією, асоційованою з герпесвірусною інфекцією, проводили дослідження кісткового мозку. Зміни у мієлограмах у цих пацієнтів незалежно від виду герпесвірусу носили ідентичний характер. Так, відмічались зміни лейкопоезу у вигляді зниження індексу гранулоцитів, дисгранулопозу нейтрофілів та збільшення кількості лімфоцитів. У хворих, у яких спостерігалися явища постгеморагічної анемії на тлі кровотеч, відмічалось подразнення еритроїдного ростка кровотворення. Мегакаріоцитарний росток був подразнений, представлений в основному молодими формами, зі слабким шнуруванням тромбоцитів, при нормальному відсотковому вмісті мегакаріоцитів ( $0,4 \pm 0,06$ ), що відповідало перебігу імунної тромбоцитопенічної пурпури. У двох хворих було проведено визначення рівня антиромбоцитарних антитіл за межами України. Аналіз показав підвищення титру антитіл більше 2,5 разів.

Аналіз полімеразних ланцюгових реакцій та титру антитіл Ig M та G до герпесвірусів встановив, що у 10 дітей з основної групи ( $18,8 \pm 5,27$ )% виявили CMV, 6 ( $10,9 \pm 4,2$ )% — HSV 6 типу, 6 ( $10,9 \pm 4,2$ )% — CMV та HSV 6 типу, 5 ( $9,09 \pm 3,88$ )% — CMV, EBV, HSV 1/2 та 6 типу, 4 ( $7,27 \pm 3,5$ )% — CMV, EBV, HSV 6 типу, 4 ( $7,27 \pm 3,5$ )% — EBV та HSV 6 типу, 4 ( $7,27 \pm 3,5$ )% — CMV та EBV, 4 ( $7,27 \pm 3,5$ )% — EBV, 3 ( $5,45 \pm 3,06$ )% — CMV, EBV, HSV 1/2 типу, 3 ( $5,45 \pm 3,06$ )% — CMV, HSV 6 та 7 типу, 2 дітей ( $3,64 \pm 2,53$ )% з HSV 1/2 та 6 типу, 2 ( $3,64 \pm 2,53$ )% з HSV 7 типу, 2 ( $3,64 \pm 2,53$ )% з HSV 1/2 та 7 типу.

Проведено дослідження стану клітинної ланки імунітету хворих на імунну тромбоцитопенію, асоційовану з герпесвірусною інфекцією, що

дозволило виявити підвищення загальної кількості лімфоцитів ( $42,76 \pm 3,75$ )%, Т-лімфоцитів загальних ( $73,07 \pm 3,56$ )%, Т-супресорів ( $31,84 \pm 2,62$ )%, В-лімфоцитів ( $35,07 \pm 1,87$ )%, НК-клітин ( $23,67 \pm 2,04$ )%, зменшення Т-хелперів ( $31,44 \pm 1,45$ )%, імунорегуляторного індексу ( $1 \pm 0,1$ )%.

**Критерії включення в основну групу:** діти, хворі на імунну тромбоцитопенічну пурпуру, асоційовану з герпесвірусною інфекцією.

**Критерії виключення з дослідження:** діти з імунною тромбоцитопенією, не асоційованою з герпесвірусною інфекцією; діти з вторинною імунною тромбоцитопенією; діти, хворі на неімунну форму тромбоцитопенії.

## **2.2 Методи дослідження**

У ході дослідження були використані наступні методи: клініко-анамнестичні, лабораторні (загальний аналіз крові, мієлограма, полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР), імуноферментний аналіз, імунограма).

Усім дітям проводився аналіз ПЛР та титру антитіл Ig A, M, G, Т-лімфоцитів (CD3), Т-хелперів (CD4), Т-супресорів (CD8), Тх/Тс, В-лімфоцитів (CD19), НК-клітин (CD16), лейкоцитів та лімфоцитів у залежності від наявності або відсутності реплікації герпесвірусів.

Статистичну обробку отриманих під час дослідження результатів було виконано за допомогою програми IBM SPSS Statistic, версія 12 (20). Для оцінки достовірності різниці між статистичними групами використовували для параметричних даних критерій Стьюдента (Student test), а для даних, представлених у відсотках – точний метод Фішера. Значення  $p < 0,05$  вважали достовірними. Для кількісної оцінки подій розраховували показник відношення ризиків та його 95% довірчий інтервал. Оцінку ступеня впливу факторних ознак проводили за показником відношення шансів (OR) із довірчим інтервалом 95%.



**РОЗДІЛ 3**

**КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ДІТЕЙ, ХВОРИХ  
НА ІМУННУ ТРОМБОЦИТОПЕНІЮ, АСОЦІЙОВАНУ З  
ГЕРПЕСВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ**

Було обстежено 55 дітей зі встановленим діагнозом імунної тромбоцитопенічної пурпури, асоційованої з герпесвірусною інфекцією. Середній вік обстежених дітей складав  $6,5 \pm 0,6$  років. Серед обстежених дітей з імунною тромбоцитопенією достовірно ( $p=0,036$ ) переважали дівчата –  $60,01 \pm 6,6\%$  над кількістю хлопців ( $39,99 \pm 6,6\%$ ). Кількість дітей молодшого шкільного віку, хворих на імунну тромбоцитопенію, в нашій групі була достовірно вищою ( $p=0,009$ ) — їх кількість становить 18 пацієнтів ( $32,73 \pm 6,33\%$ ), порівняно з дітьми грудного періоду, яких було найменше ( $10,9 \pm 4,2\%$ ) (табл.3.1):

**Таблиця 3.1 Розподіл дітей, хворих на імунну тромбоцитопенію, асоційовану з герпесвірусною інфекцією, за віком та статтю**

Вік обстеженого (роки)	Хлопці		Дівчата		Всього	
	n	%	n	%	n	%
Грудний період (1 міс. – 1 рік)	4	$7,27 \pm 3,5$	2	$3,64 \pm 2,53$	6	$10,9 \pm 4,2$
Переддошкільний період (1-3 р.)	5	$9,09 \pm 3,88$	5	$9,09 \pm 3,88$	10	$18,18 \pm 5,2$
Дошкільний період (4-6 р.)	6	$10,9 \pm 4,2$	8	$14,55 \pm 4,75$	14	$25,45 \pm 5,87$
Молодший шкільний вік (7-11р.)	7	$12,73 \pm 4,49$	11	$20 \pm 5,39$	18	$32,73 \pm 6,33^*$
Старший шкільний вік (12-18 р.)	0	0	7	$12,73 \pm 4,49$	7	$12,73 \pm 4,49$
<b>Всього</b>	22	39,99	33	60,01	55	100

**Примітка:** \* — ( $p=0,009$ ) різниця статистично значима між поширеністю імунної тромбоцитопенії серед дітей молодшого шкільного віку порівняно з дітьми грудного періоду.

Кількість дітей з 4 ступенем тромбоцитопенії в нашій групі була достовірно вищою ( $p=0,027$ ) — її встановили 26 пацієнтам ( $47,27\pm 6,73\%$ ), порівняно з 1 ступенем тромбоцитопенії, яку було виявлено рідше ( $26,6\pm 5,96\%$ ). У нашій групі виявлена статистично значима різниця між середніми показниками кількості тромбоцитів порівняно з контрольною групою ( $p=0,001$ ) (табл. 3.2):

**Таблиця 3.2** Розподіл дітей, хворих на імунну тромбоцитопенічну пурпуру, асоційовану з герпесвірусною інфекцією, в залежності від ступеня зниження тромбоцитів

Ступінь тромбоцитопенії	Абсолютна кількість (n)	%	Показник тромбоцитів
1 ступінь ( $>75\times 10^9/\text{л}$ )	13	$26,6\pm 5,96$	$80,67\pm 21,47^*$
2 ступінь ( $50-75\times 10^9/\text{л}$ )	7	$12,72\pm 4,49$	$58,3\pm 7,46^*$
3 ступінь ( $25-50\times 10^9/\text{л}$ )	9	$16,36\pm 4,99$	$35,29\pm 7,55^*$
4 ступінь ( $<25\times 10^9/\text{л}$ )	26	$47,27\pm 6,73^{**}$	$6,34\pm 7,26^*$
Норма (контрольна група)	25	100	$320,16\pm 27,84^*$

**Примітка:** \* — ( $p=0,001$ ) різниця статистично значима між середнім значенням тромбоцитів порівняно з контрольною групою. \*\* — ( $p=0,027$ ) різниця статистично значима між обстеженими дітьми з 4 ступенем тромбоцитопенії та 1 ступенем.

У нашій групі не було виявлено статистично значимої різниці між формою імунної тромбоцитопенії, проте кількість дітей з «сухою» формою ІТП була вищою: її встановили 31 пацієнту ( $56,4\pm 6,69\%$ ), порівняно з вологою формою ІТП, яку було виявлено рідше — 24 ( $43,6\pm 6,69\%$ ) (додаток, табл. 1).

За значенням маркерів герпесвірусної інфекції досліджувана група була розподілена на декілька категорій. Серед усіх типів виявлених герпетичних

інфекцій достовірно переважали пацієнти з моноінфекцією CMV — 10 (18,8±5,27)%, (p=0,001) (табл.3.3):

**Таблиця 3.3 Розподіл дітей, хворих на імунну тромбоцитопенічну пурпуру, в залежності від типу герпесвірусної інфекції**

Герпесвіруси	Кількість хворих дітей	
	n	%
CMV	10	18,8±5,27*
HSV 6 типу	6	10,9±4,2*
CMV + HSV 6 типу	6	10,9±4,2
CMV+ EBV +HSV 1/2, 6 типу	5	9,09±3,88
CMV+EBV+HSV бтипу	4	7,27±3,5
EBV+HSV бтипу	4	7,27±3,5
CMV+EBV	4	7,27±3,5
EBV	4	7,27±3,5
CMV+EBV+HSV 1/2 типу	3	5,45±3,06
CMV + HSV 6, 7 типу	3	5,45±3,06
HSV 1/2 , 6 типу	2	3,64±2,53
HSV 7 типу	2	3,64±2,53
HSV 1/2 , 7 типу	2	3,64±2,53

**Примітка:** \* — (p=0,001) різниця вірогідна відносно загальної кількості інших герпетичних інфекцій.

ПЛР була проведена хворим на імунну тромбоцитопенію дітям з метою виявлення активності герпетичної інфекції. У нашій групі більша частина дітей — 41 (74,7±5,86)% мали позитивну реакцію ПЛР щодо активності супутньої герпетичної інфекції, їх кількість статистично достовірно (p=0,001) переважала над кількістю дітей, які мали негативну ПЛР — 14 (25,3±5,86)% (табл.3.4):

**Таблиця 3.4 Розподіл дітей, хворих на імунну тромбоцитопенію, в залежності від результатів ПЛР до герпесвірусів**

Ознака	Кількість хворих дітей	
	Абсолютна кількість(п)	%
ПЛР позитивна	41	74,7±5,86*
ПЛР негативна	14	25,3±5,86

**Примітка:** \* — ( $p=0,001$ ) різниця статистично значима між позитивною та негативною ПЛР.

У групі дітей з позитивною ПЛР мала місце маніфестація виражених клінічних проявів ІТП, серед яких 31 (56,36±6,69)% мали катаральні явища, 36 (65,45±6,41)% — шкірний геморагічний синдром, їх кількість статистично достовірно переважала над кількістю дітей з негативною ПЛР (табл.3.5):

**Таблиця 3.5 Частота клінічних симптомів у дітей, хворих на ІТП, асоційовану з герпесвірусною інфекцією, в залежності від реплікації вірусів**

Симптоми і синдроми	Група хворих							
	ПЛР «+»						ПЛР «-»	
	CMV		HSV 6 типу		Мікст		п	%
	п	%	п	%	п	%		
Катаральні явища	6	10,9±4,2	3	5,45±3,06	22	40±6,6*	5	9,09±3,88
Афтозний стоматит	4	7,27±3,5	2	3,63±2,52	10	18,18±5,2	4	7,27±3,5
Тонзиліт	5	9,09±3,88	1	1,82±1,8	11	20±5,39**	3	5,45±3,06
Нашарування на мигдаликах	3	5,45±3,06	1	1,82±1,8	8	14,54±4,75	3	5,45±3,06
Гепатомегалія	3	5,45±3,06	2	3,63±2,52	13	23,63±5,73	6	10,9±4,2
Спленомегалія	3	5,45±3,06	2	3,63±2,52	10	18,18±5,2	5	9,09±3,88
Шкірний геморагічний с-м	7	12,72±4,49	4	7,27±3,5	25	45,45±6,71*	4	7,27±3,5

**Примітка:** \* — ( $p=0,001$ ) різниця достовірна щодо переважання таких клінічних проявів, як катаральних явищ та шкірного геморагічного синдрому у пацієнтів з позитивною ПЛР у порівнянні з пацієнтами з негативною ПЛР.

\*\* — ( $p=0,04$ ) різниця статистично значима між наявністю тонзиліту у пацієнтів з позитивною ПЛР відносно пацієнтів з негативною ПЛР.

При вивченні скарг дітей було встановлено, що клінічні симптоми ІТП змінювалися в залежності від ступеня тяжкості тромбоцитопенії. Симптоми і синдроми, типові для ІТП, зустрічалися частіше у пацієнтів з 4 ступенем тяжкості ( $p<0,05$ ) (додаток, табл. 2).

Досліджуючи лабораторні показники дітей, хворих на імунну тромбоцитопенію, асоційовану з герпесвірусною інфекцією, а саме CMV і HSV 6 типу, нами було виявлено, що 4 ступінь тромбоцитопенії переважає у хворих із супутньою CMV-інфекцією (додаток, табл. 3).

При вивченні лабораторних показників у дітей, хворих на імунну тромбоцитопенію, асоційовану з герпесвірусною інфекцією, було виявлено, що найнижчі показники тромбоцитів спостерігаються у пацієнтів з CMV ( $16,47\pm 18,48$ ) та HSV 6 типу ( $20,87\pm 29,45$ ). Для мікст-інфекцій зростає ризик у 1.776 разів розвитку тромбоцитопенії менше 30 (OR = 1.776; 95% CI 1.152 – 2.738) (табл. 3.6):

**Таблиця 3.6** Показники ступеня зниження тромбоцитів у хворих на ІТП, асоційовану з герпесвірусною інфекцією, в залежності від типу герпесвірусу

Ступінь тромбоцитопенії	Контрольна група (n=25)	CMV (n=10)	HSV 6 типу(n=6)	Мікст-інфекція (n=37)
Показники тромбоцитів	320,16±27,84	16,47±18,48*	20,87±29,45*	44,13±35,7*

**Примітка:** \* — ( $p=0,001$ ) різниця ступеня зниження тромбоцитів статистично значима між основною та контрольною групами.

Резюме: в досліджуваній групі дітей, яка складалась із 55 пацієнтів, хворих на імунну тромбоцитопенію, асоційовану з герпесвірусною інфекцією, середній вік обстежених дітей складав  $6,5 \pm 0,6$  років, статистично достовірно ( $p=0,036$ ) переважала кількість дівчат —  $60,01 \pm 6,6\%$  над кількістю хлопців ( $39,99 \pm 6,6\%$ ). Кількість дітей молодшого шкільного віку, хворих на імунну тромбоцитопенію, в нашій групі була достовірно вищою ( $p=0,009$ ) — їх кількість становить 18 пацієнтів ( $32,73 \pm 6,33\%$ ).

При проведенні аналізу полімеразних ланцюгових реакцій та визначення титру антитіл Ig M та G до герпесвірусів у дітей вдалось встановити, що мікстгерпетична інфекція достовірно ( $p=0,029$ ) переважала у більшості дітей ( $60 \pm 6,6\%$ ) в порівнянні з моноінфекціями ( $40 \pm 6,6\%$ ). Серед моноінфекцій переважали CMV ( $18,8 \pm 5,27\%$ ) та HSV 6 типу ( $10,9 \pm 4,2\%$ ). У нашій групі достовірно ( $p=0,001$ ) більша частина дітей — 41 ( $74,7 \pm 5,86\%$ ) мали позитивну реакцію ПЛР щодо активності супутньої герпетичної інфекції.

При вивченні скарг та результатів ПЛР вдалось встановити, що у групі дітей з позитивною ПЛР мала місце маніфестація виражених клінічних проявів ІТП, серед яких — 31 дитина ( $56,36 \pm 6,69\%$ ) мала катаральні явища, 36 ( $65,45 \pm 6,41\%$ ) — шкірний геморагічний синдром, їх кількість статистично достовірно переважала над кількістю дітей з негативною ПЛР ( $p=0,001$ ). Також в залежності від ступеня тяжкості тромбоцитопенії симптоми і синдроми, типові для ІТП, зустрічалися частіше у пацієнтів з 4 ступенем тяжкості ( $p < 0,05$ ).

Досліджуючи лабораторні показники дітей, хворих на імунну тромбоцитопенію, асоційовану з герпесвірусною інфекцією, нами було виявлено, що 4 ступінь тромбоцитопенії переважає у хворих із супутньою CMV-інфекцією. Відповідно найнижчі показники тромбоцитів спостерігаються у пацієнтів з CMV ( $16,47 \pm 18,48$ ).

## РОЗДІЛ 4

### ЛАБОРАТОРНІ МАРКЕРИ ОЦІНКИ ЗМІН КЛІТИННОГО ІМУНІТЕТУ ПРИ ІМУННІЙ ТРОМБОЦИТОПЕНІЇ, АСОЦІЙОВАНИЙ З ГЕРПЕСВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ

Для оцінки змін імунної системи при ІТП, асоційованій з герпесвірусними інфекціями, проведено дослідження показників клітинної ланки імунітету.

Проведення дослідження стану імунної системи хворих на імунну тромбоцитопенію, асоційовану з герпесвірусною інфекцією, дозволило виявити підвищення загальної кількості лімфоцитів ( $42,76 \pm 3,75$ ), Т-лімфоцитів загальних ( $73,07 \pm 3,56$ ), Т-супресорів ( $31,84 \pm 2,62$ ), В-лімфоцитів ( $35,07 \pm 1,87$ ), NK-клітин ( $23,67 \pm 2,04$ ), зменшення Т-хелперів ( $31,44 \pm 1,45$ ), імунорегуляторного індексу ( $1 \pm 0,1$ )% (табл.4.1):

**Таблиця 4.1** Показники стану імунної системи у дітей, хворих на ІТП, асоційованій з герпесвірусною інфекцією

Показники імунного статусу	Контрольна група (n=25)	Група хворих (n=55)
Ig M, г/л	$1,70 \pm 0,2$	$2,36 \pm 0,25^*$
Ig G, г/л	$11,82 \pm 3,07$	$22,73 \pm 2,31^{**}$
Лейкоцити, %;	$7,57 \pm 3,04$	$7,7 \pm 2,77$
Лімфоцити, %	$30,8 \pm 3,89$	$42,76 \pm 3,75^*$
Т-лімфоцити, %	$62,4 \pm 3,83$	$73,07 \pm 3,56^*$
Т-хелпери, %	$34,6 \pm 0,65$	$31,44 \pm 1,45^*$
Т-супресори, %	$22,04 \pm 3,0$	$31,84 \pm 2,62^{**}$
Т-хелпери/Т-супресори, %	$1,6 \pm 0,22$	$1,0 \pm 0,1^{**}$
В-лімфоцити, %	$21,52 \pm 2,68$	$35,07 \pm 1,87^{**}$
NK-клітини, %	$15 \pm 1,68^*$	$23,67 \pm 2,04^{**}$

**Примітка:** \* — різниця статистично значима між показниками імунограми дітей з імунною тромбоцитопенією, асоційованою з

*герпесвірусною інфекцією, та контрольною групою ( $p < 0,05$ ). \*\* — різниця статистично значима з показниками контрольної групи ( $p < 0,01$ ).*

Ми провели дослідження стану імунної системи у дітей, хворих на імунну тромбоцитопенію, асоційовану з герпесвірусною інфекцією, в залежності від форми хвороби. У нашій групі не було виявлено статистично значимої різниці між формами ІТП, проте більшість показників імунного стану у дітей з «вологою» формою були вищими порівняно з «сухою» формою.

Усім дітям з імунною тромбоцитопенією, асоційованою з герпесвірусною інфекцією, було проведено дослідження показників імунної системи в залежності від результатів ПЛР. У нашій групі не було виявлено статистично значимої різниці між дітьми з різними результатами ПЛР, проте більшість показників імунного стану у дітей з позитивною ПЛР були вищими порівняно з негативною ПЛР).

Дослідження показників стану імунної системи в залежності від типу асоційованої герпесвірусної інфекції показало більш виражені зміни клітинної ланки імунітету в дітей з CMV-інфекцією. Для мікст-інфекцій достовірно зростає ризик у 1.895 рази наявності зниження відношення CD4/CD8 менше 1.0 (OR = 1.895; 95% CI 1.114 – 3.223). У дітей з CMV інфекцією достовірно зростає ризик ( у 14.824 рази) зниження відношення CD4/CD8 менше 1.0 (OR = 14.824; 95% CI 1.723 – 127.523) (додаток, табл. 4).

Дослідження стану імунної системи в залежності від ступеня тяжкості тромбоцитопенії показало більш виражені зміни клітинної ланки імунітету в дітей з 4 ступенем тяжкості. При зниженому рівні CD4/CD8 менше 1.0, ризик розвитку тромбоцитопенії менше 30 достовірно зростає у 3.845 рази (OR = 3.845; 95% CI 1.231 – 12.038) (табл. 4.2):



**Таблиця 4.2 Показники змін клітинного імунітету у дітей, хворих на імунну тромбоцитопенію, в залежності від ступеня зниження тромбоцитів**

Ступінь тромбоцитопенії	Т-лімфоцити (CD3)	Т-хелпери (CD4)	Т-супресори (CD8)	Т-хелпери/Т-супресори	NK-клітини (CD16)
<b>1 ступінь (&gt;75×10<sup>9</sup>/л)</b>	71,73± 3,61	31,47± 1,55	30,87± 2,53	1,03± 0,12	24± 2,24
<b>2 ступінь (50-75×10<sup>9</sup>/л)</b>	74,83± 2,64	31,67± 1,75	32± 3,69	1± 0,13	23± 1,79
<b>3 ступінь (25-50×10<sup>9</sup>/л)</b>	73± 3,28	31,22± 1,20	31,56± 2,96	1,05± 0,13	24,67± 2,12
<b>4 ступінь (&lt;25×10<sup>9</sup>/л)</b>	73,48± 3,71*	31,44± 1,47	32,48± 2,2*	0,97± 0,08*	23,28± 1,88*
<b>Контрольна група</b>	62,4± 3,83	34,6± 0,65	22,04± 2,99	1,6± 0,3	15± 1,68

**Примітка:** \* — ( $p < 0,05$ ) різниця статистично значима між пацієнтами з 4 ступенем тромбоцитопенії та контрольною групою.

Резюме: ми провели дослідження стану імунної системи у дітей, хворих на імунну тромбоцитопенію, асоційовану з герпесвірусною інфекцією, що дозволило виявити статистично значимі ( $p < 0,05$ ) зміни клітинної ланки імунітету, які полягали у підвищенні загальної кількості лімфоцитів (42,76±3,75)%, Т-лімфоцитів загальних (73,07±3,56)%, Т-супресорів (31,84±2,62)%, NK-клітин (23,67±2,04)% та зменшенні Т-хелперів (31,44±1,45)%, імунорегуляторного індексу (1±0,1)%. Дослідження показників стану імунної системи в залежності від типу асоційованої герпесвірусної інфекції показало більш виражені зміни клітинної ланки імунітету в дітей з CMV-інфекцією. У дітей з CMV інфекцією достовірно зростає ризик ( у 14.824 рази) зниження відношення CD4/CD8 менше 1.0 (OR = 14.824; 95% CI 1.723 – 127.523). У дітей з 4 ступенем тяжкості спостерігалися більш тяжкі зміни клітинної ланки імунітету.

## ВИСНОВКИ

1. Статистика США (Fogarty PF; Segal JB “The epidemiology of immune thrombocytopenic purpura” [17]) повідомляє: «Щорічна захворюваність на імунну тромбоцитопенію (ІТП) оцінюється як п'ять випадків на 100 000 дітей та два випадки на 100 000 дорослих». Це має велике клінічне значення для визначення ведення пацієнтів, яка супроводжує окремі соматичні захворювання у дітей. Дискутується вплив герпесвірусних інфекцій на перебіг, визначення тяжкості та тактики лікування дітей, хворих на імунну тромбоцитопенію, асоційовану з герпесвірусними інфекціями.

Згідно проведеного дослідження дітей, хворих на імунну тромбоцитопенію, асоційовану з герпесвірусною інфекцією встановлено, що серед обстежених дітей достовірно ( $p=0,036$ ) переважали дівчата —  $60,01\pm 6,6\%$  молодшого шкільного віку ( $20\pm 5,39\%$ ) ( $p=0,009$ ). Визначення титру антитіл Ig M та G до герпесвірусів та проведення аналізу полімеразних ланцюгових реакцій у дітей з ІТП показало, що мікстгерпетична інфекція достовірно ( $p=0,029$ ) переважала у більшості дітей ( $60\pm 6,6\%$ ) в порівнянні з моноінфекціями ( $40\pm 6,6\%$ ). Серед моноінфекцій переважали CMV ( $18,8\pm 5,27\%$ ) та HSV 6 типу ( $10,9\pm 4,2\%$ ).

2. Серед обстежених дітей (середній вік  $6,5\pm 0,6$  років), хворих на імунну тромбоцитопенічну пурпуру, асоційовану з герпесвірусною інфекцією, більше половини ( $56,4\pm 6,69\%$ ) мали «суху» форму ІТП. Більшість дітей основної групи з позитивною ПЛР ( $74,7\pm 5,86\%$ ) до герпесвірусів мали більш виражену маніфестацію клінічних проявів ІТП, серед яких 31 дитина ( $56,36\pm 6,69\%$ ) мала катаральні явища, 36 ( $65,45\pm 6,41\%$ ) — шкірний геморагічний синдром, їх кількість статистично достовірно переважала над кількістю дітей з негативною ПЛР ( $p=0,001$ ). Серед герпетичних інфекцій у дітей, хворих на імунну тромбоцитопенію, найчастіше виявлялась моноінфекція CMV ( $18,8\pm 5,27$ ), яка маніфестувала за клінічними ознаками.

3. У всіх обстежених дітей, хворих на ІТП, асоційовану з герпесвірусною інфекцією, спостерігаються достовірні зміни показників

клітинної ланки імунітету у вигляді підвищення загальної кількості лімфоцитів ( $42,76 \pm 3,75$ )% в загальному аналізі крові, Т-лімфоцитів загальних CD3 ( $73,07 \pm 3,56$ )%, Т-супресорів CD8 ( $31,84 \pm 2,62$ )%, В-лімфоцитів ( $35,07 \pm 1,87$ )%, NK-клітин CD13 ( $23,67 \pm 2,04$ )%, зменшення Т-хелперів CD4 ( $31,44 \pm 1,45$ )%, імунорегуляторного індексу CD4/CD8 ( $1 \pm 0,1$ )%. Встановлено, що «волога» форма імунної тромбоцитопенії супроводжується більш вираженими змінами показників клітинного імунітету, порівняно з «сухою», що проявляється відносно низькою кількістю Т-хелперів ( $31,45 \pm 1,47$ )% при відносно високій кількості Т-супресорів ( $33,67 \pm 2,01$ )%. Дослідження стану імунної системи в залежності від типу асоційованої герпесвірусної інфекції показало більш виражені зміни клітинної ланки імунітету в дітей з суміжною CMV-інфекцією.

4. Аналіз ступеня зниження тромбоцитів в дітей, хворих на імунну тромбоцитопенію, асоційовану з геперсвірусною інфекцією показав, що 4 ступінь тяжкості тромбоцитопенії корелював зі змінами показників клітинної ланки імунітету, що проявлялось зниженням співвідношення Тх/Тс ( $0,97 \pm 0,08$ )% за рахунок збільшення Т-супресорів у хворих на ІТП із супутньою CMV-інфекцією ( $16,47 \pm 18,48$ )%.

#### ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

У практиці лікаря загальної практики сімейної медицини слід враховувати, що пацієнтів з низьким рівнем тромбоцитів потрібно направляти до лікаря третинної ланки – дитячого гематолога. При наявності зниженої кількості тромбоцитів периферичної крові рекомендується виключати імунний характер тромбоцитопенічної пурпури, враховуючи асоціацію із герпесвірусною інфекцією, котра обтяжує клінічний перебіг захворювання.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. *Allise Assinger*. Platelets and infection – an emerging role of platelets in viral infection. *Frontiers in Immunology* (2014) vol.5 (art.649):1-12. 10.3389/fimmu.2014.00649
2. *Antoniak S, Mackman N*. Multiple roles of the coagulation protease cascade during virus infection. *Blood* (2014) 123:2605–13.10.1182/blood-2013-09-526277
3. *Assinger A, Kral JB, Yaiw KC, Schrottmaier WC, Kurzejamska E, Wang Y, et al*. Human cytomegalovirus-platelet interaction triggers toll-like receptor 2-dependent proinflammatory and proangiogenic responses. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* (2014) 34:801–9.10.1161/ATVBAHA.114.303287
4. *Bergqvist C, Abi Aad Y, Nassar D, El Zein S, Kanj SS*. Disseminated herpes simplex virus and varicella zoster virus co-infection in a patient with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Infect Public Health* (2019) 12(3):438-441.10.1016/j.jiph.2018.08.010.
5. *Blanchette VS, Carcao M*. Childhood acute immune thrombocytopenic purpura: 20 years later. *Semin Thromb Hemost*. (2003) Dec. 29(6):605-17.0094-6176
6. *Butros LJ, Bussel JB*. Intracranial hemorrhage in immune thrombocytopenic purpura: a retrospective analysis. *J Pediatr Hematol Oncol*. (2003) Aug. 25(8):660-4.1077-4114
7. *Cines DB, Blanchette VS*. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. (2002) 346(13):995-1008.
8. *Chan H, Moore JC, Finch CN, Warkentin TE, Kelton JG*. The IgG subclasses of platelet-associated autoantibodies directed against platelet glycoproteins IIb/IIIa in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. (2003) Sep. 122(5):818-24.0007-1048
9. *Chernev I, Gomez E*. Disseminated cutaneous herpes zoster and immune thrombocytopenic purpura. *J Cutan Med Surg* (2014) 18: 298.10.2310/7750.2014.13199

**10.** *Craig M Kessler.* Immune thrombocytopenia. Вашингтон, Джорджтаунський медичний університет [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://emedicine.medscape.com/article/202158-overview>

**11.** *Crow AR, Lazarus AH.* Role of Fcγ receptors in the pathogenesis and treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol.* (2003) Dec. 25 suppl 1:14-8.1077-4114

**12.** *Danese S, de la Motte C, Reyes BM, Sans M, Levine AD, Fiocchi C.* Cuttingedge: T cells trigger CD40-dependent platelet activation and granular RANTES release: a novel pathway for immune response amplification. *J Immunol* (2004) 172:2011–5.10.4049/jimmunol.172.4.2011

**13.** *Danese MD, Lindquist K, Gleeson M, Deuson R, Mikhael J* Cost and mortality associated with hospitalizations in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol.* (2009) 84(10):631-5 (ISSN: 1096-8652)

**14.** *Elzey BD, Grant JF, Sinn HW, Nieswandt B, Waldschmidt TJ, Ratliff TL.* Cooperation between platelet-derived CD154 and CD4+ T cells for enhanced germinal center formation. *J Leukoc Biol* (2005) 78:80–4. doi:10.1189/jlb.1104669

**15.** *Elzey BD, Sprague DL, Ratliff TL.* The emerging role of platelets in adaptive immunity. *Cell Immunol* (2005) 238:1–9.10.1016/j.cellimm.2005.12.005

**16.** *Fogarty P.* Chronic ITP in adults: epidemiology and clinical presentation. *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.* (2009) 23(6):1213-21. 10.1016/j.hoc.2009.08.004

**17.** *Fogarty P.* The epidemiology of immune thrombocytopenic purpura. *Curr. Opin. Hematol.* (2007) 14(5):515-9. 10.1097/MOH.0b013e3282ab98c7

**18.** *Gaines AR.* Acute onset hemoglobinemia and/or hemoglobinuria and sequelae following Rh(o)(D) immune globulin intravenous administration in immune thrombocytopenic purpura patients. *Blood.* (2000) Apr 15. 95(8):2523-9.0006-4971

**19.** *Gerdes N, Zhu L, Ersoy M, Hermansson A, Hjerdahl P, Hu H, et al.* Platelets regulate CD4(+) T-cell differentiation via multiple chemokines in humans. *Thromb Haemost* (2011) 106:353–62.10.1160/TH11-01-0020

- 20.** *Heitink-Pollé KM, Nijsten J, Boonacker CW, de Haas M, Bruin MC.* Clinical and laboratory predictors of chronic immune thrombocytopenia in children: a systematic review and meta-analysis. *Blood.* (2014) Nov 20. 124(22):3295-307. 1528-0020.
- 21.** *Iannacone M, Sitia G, Isogawa M, Whitmire JK, Marchese P, Chisari FV, et al.* Platelets prevent IFN-alpha/beta-induced lethal hemorrhage promoting CTL-dependent clearance of lymphocytic choriomeningitis virus. *Proc Natl Acad Sci U S A* (2008) 105:629–34.10.1073/pnas.0711200105
- 22.** *Johnsen J.* Pathogenesis in immune thrombocytopenia: new insights. *Hematology ASH Educational Program* (2012) 2012: 306-12.10.1182/asheducation-2012.1.306
- 23.** *Jubelirer SJ, Harpold R.* The role of the bone marrow examination in the diagnosis of immune thrombocytopenic purpura: case series and literature review. *Clin Appl Thromb Hemost.* (2002) Jan. 8(1):73-6.1076-0296
- 24.** *Kuhne T, Imbach P, Bolton-Maggs PH, et al, for the Intercontinental Childhood ITP Study Group.* Newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood: an observational study. *Lancet.* (2001) Dec 22-29. 358(9299):2122-5.0140-6736
- 25.** *Lambert MP, Gernsheimer TB.* Clinical updates in adult immune thrombocytopenia. *Blood.* (2017) May 25. 129 (21):2829-2835.1528-0020
- 26.** *Liu CY, Battaglia M, Lee SH, Sun QH, Aster RH, Visentin GP.* Platelet factor 4 differentially modulates CD4+CD25+ (regulatory) versus CD4+CD25- (non-regulatory) T cells. *J Immunol* (2005) 174:2680–6. 10.4049/jimmunol.174.5.2680
- 27.** *Loria GD, Romagnoli PA, Moseley NB, Rucavado A, Altman JD.* Platelets support a protective immune response to LCMV by preventing splenic necrosis. *Blood* (2013) 121:940–50.10.1182/blood-2011-08-376822
- 28.** *Medeiros D, Buchanan GR.* Major hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura: immediate response to therapy and long-term outcome. *J Pediatr.* (1998) Sep. 133(3):334-9.0022-3476

- 29.** *Melchjorsen J, Sorensen LN, Paludan SR.* Expression and function of chemokines during viral infections: from molecular mechanisms to in vivo function. *J Leukoc Biol* (2003) 74:331–43. 10.1189/jlb.1102577
- 30.** *Michel M, Alisjahbana B, De Groot PG, Indrati AR, Fijnheer R, Puspita M, et al.* Platelet function alterations in dengue are associated with plasma leakage. *Thromb Haemost* (2014) 112:352–62.10.1160/TH14-01-0056
- 31.** *Michel M, Rauzy OB, Thoraval FR, et al.* Characteristics and outcome of immune thrombocytopenia in elderly: results from a single center case-controlled study. *Am J Hematol.* (2011) Dec. 86(12):980-4. 1096-8652
- 32.** *Moquete DM, Luparello FJ, Arena Jr Vc.* Herpes zoster after splenectomy. A study in a patient 21 years after splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Catan Med Surg* (2012) 16: 368-71.
- 33.** *Moulis G; Palmaro A; Montastruc JL; Godeau B; Lapeyre-Mestre M; Sailler LE* Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France. *Blood* (2014) 124(22):3308-15. 1528-0020
- 34.** *Mouzaki A., Theodoropoulou M., Gianakopoulos I. et al.* Expression patterns of Th1 and Th2 cytokine genes in childhood idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) at presentation and their modulation by intravenous immunoglobulin G (IVIg) treatment: their role in prognosis. *Blood* (2002) 100:1774–9.12176899
- 35.** *Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, et al.* American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* (2019) 3(23):3829-3866.10.1182/bloodadvances.2019001380.
- 36.** *Neunert C. Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA.* The American Society of Hematology 2011 evidence based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood.* (2011) 117(16): 4190-207.10.1182/blood-2010-08-302984. Epub 2011 Feb 16.
- 37.** *Raife TJ, Olson JD, Lentz SR.* Platelet antibody testing in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood.* (1997) Feb 1. 89(3):1112-4.0006-4971

- 38.** *Rajantie J, Zeller B, Treutiger I, Rosthøj S.* Vaccination associated thrombocytopenic purpura in children. *Vaccine.* (2007) Feb 26. 25(10):1838-40.0264-410X
- 39.** *Sandler SG, Tutuncuoglu SO.* Immune thrombocytopenic purpura - current management practices. *Expert Opin Pharmacother.* (2004) Dec. 5(12):2515-27.1744-7666
- 40.** *Simanek AM, Dowd JB, Pawelec G, Melzer D, Dutta A, Aiello AE.* Seropositivity to cytomegalovirus, inflammation, all-cause and cardiovascular disease-related mortality in the United States. *PLoS One* (2011) 6:e16103.10.1371/journal.pone.0016103
- 41.** *Stasi R, Evangelista ML, Stipa E, et al.* Idiopathic thrombocytopenic purpura: current concepts in pathophysiology and management. *Thromb Haemost.* (2008) Jan. 99(1):4-13.0340-6245
- 42.** *Sundell IB, Koka PS.* Thrombocytopenia in HIV infection: impairment of platelet formation and loss correlates with increased c-Mpl and ligand thrombopoietin expression. *Curr HIV Res.* (2006) Jan. 4(1):107-16.1570-162X
- 43.** *Tarantino MD, Buchanan GR.* The pros and cons of drug therapy for immune thrombocytopenic purpura in children. *Hematol Oncol Clin North Am.* (2004) Dec. 18(6):1301-14, viii.0889-8588
- 44.** *Visentin GP, Liu CY.* Drug-induced thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin North Am.* (2007) Aug. 21(4):685-96, vi.0889-8588
- 45.** *Vliegen I, Stassen F, Grauls G, Blok R, Bruggeman C.* MCMV infection increases early T-lymphocyte influx in atherosclerotic lesions in apoE knockout mice. *J Clin Virol* (2002) 25(Suppl 2):S159–71.10.1016/S1386-6532(02)00095-1
- 46.** *Видиборець С. В.* Тромбоцитопенія як диференційно-діагностична проблема у клінічній практиці./Видиборець С.В.//Сімейна медицина.-2017.-№2.-С.130-131.
- 47.** *Донюш О. К.* Сучасний стан питання про ідіопатичну тромбоцитопенічну пурпуру в дітей.//Донюш О.К.// М.- 1999.-С.56-77.



- 48.** *Дубей Л. Я.* Імунна тромбоцитопенія у дітей.//Дубей Л.Я., Трояновська О. О., Цимбалюк І. П. та ін.//Здоров'я дитини.-2013.-№4(47).-С. 9-14.
- 49.** *Меликян А.Л.* Диференційна діагностика тромбоцитопеній./ Меликян А.Л., Пустова О. І., Єгорова О. К. та ін.//Онкогематологія.-2017.-№12.-С.79.
- 50.** *Кузнецова Л.В.* Імунологія.//Кузнецова Л.В., Бабаджан В.Д., Харченко Н.В.//В.-2013.-С.160-200.
- 51.** *Ткаченко В.І.* Синдром тромбоцитопенії у практиці сімейного лікаря// Ткаченко В.І.,Алексейченко О.І., Горішній І.І.//Сімейна медицина.-2017.-№5(73).-С.78.

## АНОТАЦІЯ

### КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ІМУННИХ ТРОМБОЦИТОПЕНІЙ У ДІТЕЙ

**Актуальність:** Однією з актуальних міждисциплінарних проблем сучасної педіатрії є вивчення механізмів взаємодії тромбоцитів із різними типами вірусів, особливостей їх впливу на активацію тромбоцитів та опосередковану тромбоцитами модуляцію адаптивних імунних реакцій. Віруси можуть безпосередньо взаємодіяти з тромбоцитами і мегакаріоцитами. Крім того, тромбоцити можуть активуватися вірусними комплексами антиген-антитіло і у відповідь на деякі віруси В-лімфоцити можуть генерувати антитромбоцитарні антитіла. Усі ці процеси, що сприяють активації тромбоцитів, призводять до збільшеного споживання та видалення тромбоцитів. У цьому аспекті потребують подальшого вивчення особливості змін Т-клітинної ланки при імунних тромбоцитопеніях у дітей, асоційованих з герпесвірусною інфекцією. Перспективним є дослідження, спрямовані на подальше вивчення особливостей змін Т-клітинної ланки при імунних тромбоцитопеніях у дітей, асоційованих з герпесвірусною інфекцією.

**Мета:** підвищення ефективності діагностики та лікування дітей, хворих на імунну тромбоцитопенію, шляхом визначення ролі герпесвірусних інфекцій у формуванні захворювання.

**Завдання:** Визначити частоту асоціації імунної тромбоцитопенії з герпесвірусами, враховуючи вікові та гендерні особливості; дослідити особливості перебігу імунної тромбоцитопенії, асоційованої з герпесвірусною інфекцією, в залежності від виду та активності герпетичної інфекції; оцінити зміни показників клітинної ланки імунної системи в залежності від типу та активності герпесвірусної інфекції, клінічної форми імунної тромбоцитопенії; дослідити взаємозв'язок між ступенями тяжкості тромбоцитопенії в залежності від показників клітинної ланки імунітету та типу асоційованої герпесвірусної інфекції.

**Матеріали та методи:** Було проведено обстеження 55 дітей, хворих на імунну тромбоцитопенічну пурпуру, асоційовану з герпесвірусною інфекцією, які знаходились на стаціонарному лікуванні у період 2016-2019 рр. Група складалась з 22 хлопців (39,9±6,6)% і 33 дівчат (60,1±6,6)%, середній вік яких становив 6,5±0,6 років. Усім дітям проводився аналіз ПЛР та титру антитіл Ig A, M, G, Т-лімфоцитів (CD3), Т-хелперів (CD4), Т-супресорів (CD8), Тх/Тс, В-лімфоцитів (CD19), NK-клітин (CD16), лейкоцитів та лімфоцитів в залежності від наявності або відсутності реплікації герпесвірусів.

**Результати дослідження:** Частота виявлення асоційованої герпесвірусної інфекції серед обстежених дітей, хворих на імунну тромбоцитопенію, сягала 100%. Визначення титру антитіл Ig M та G до герпесвірусів та проведення аналізу полімеразних ланцюгових реакцій у дітей з ІТП показало, що мікстгерпетична інфекція достовірно ( $p=0,029$ ) переважала у більшості дітей (60±6,6)% в порівнянні з моноінфекціями (40±6,6)%. Серед моноінфекцій переважали CMV (18,8±5,27)% та HSV 6 типу (10,9±4,2)% .

Серед обстежених дітей (середній вік 6,5±0,6 років), хворих на імунну тромбоцитопенічну пурпуру, асоційовану з герпесвірусною інфекцією, більше половини (56,4±6,69)% мали «суху» форму ІТП. Більша частина дітей основної групи з позитивною ПЛР (74,7±5,86)% мали достовірне підвищення частоти клінічних проявів ІТП, серед яких – 31 дитина (56,36±6,69)% мала катаральні явища, 36 (65,45±6,41)% – шкірний геморагічний синдром, їх кількість статистично достовірно переважала над кількістю дітей з негативною ПЛР ( $p=0,001$ ). Серед супутніх герпетичних моноінфекцій у дітей, хворих на імунну тромбоцитопенію, найчастіше зустрічався CMV (18,8±5,27)%, наявність якого збільшувала частоту клінічних проявів.

Дослідження стану імунної системи хворих на імунну тромбоцитопенію, асоційовану з герпесвірусною інфекцією, що дозволило виявити зміни адаптивних клітинних реакцій, таких як підвищення загальної кількості лімфоцитів (42,76±3,75)%, Т-лімфоцитів загальних (73,07±3,56)%, Т-супресорів (31,84±2,62)%, В-лімфоцитів (35,07±1,87)%, NK-клітин (23,67±2,04)%,

зменшення Т-хелперів ( $31,44 \pm 1,45$ )%, імунорегуляторного індексу ( $1 \pm 0,1$ )%. Нами встановлено, що «волога» форма імунної тромбоцитопенії супроводжується більшими змінами адаптивних імунних реакцій, порівняно з «сухою», що проявляється у відносно низькій кількості Т-хелперів ( $31,45 \pm 1,47$ )% при відносно високій кількості Т-супресорів ( $33,67 \pm 2,01$ )%. Дослідження стану імунної системи в залежності від типу асоційованої герпесвірусної інфекції показало більш виражені зміни клітинної ланки імунітету в дітей з суміжною CMV-інфекцією.

Аналіз ступеня зниження тромбоцитів в дітей, хворих на імунну тромбоцитопенію, асоційовану з геперсвірусною інфекцією, в залежності стану імунної системи показав, що 4 ступінь тяжкості тромбоцитопенії спостерігається під час посиленої роботи імунної системи організму для зниження чужорідного збудника, що лабораторно проявляється у вигляді зниження співвідношенням Тх/Тс ( $0,97 \pm 0,08$ ) за рахунок збільшення Т-супресорів. Досліджуючи лабораторні показники дітей, хворих на імунну тромбоцитопенію, асоційовану з герпесвірусною інфекцією, а саме CMV і HSV 6 типу, нами було виявлено, що 4 ступінь тромбоцитопенії переважає у хворих із супутньою CMV-інфекцією ( $16,47 \pm 18,48$ ).

**За результатами проведеного дослідження опубліковано тези.**

## ДОДАТОК: ТАБЛИЦІ

*Таблиця 1* Розподіл обстежених дітей, хворих на імунну тромбоцитопенічну пурпуру, асоційовану з герпесвірусною інфекцією, в залежності від форми захворювання

Стать	Волога форма		Суха форма	
	Кількість, n	%	Кількість, n	%
Хлопці	10	18,2±5,2	12	21,8±5,57
Дівчата	14	25,5±5,87	17	30,9±6,23
Всього	24	43,6±6,69	31	56,4±6,69

**Таблиця 2 Частота клінічних симптомів у дітей, хворих на імунну тромбоцитопенію, асоційовану з герпесвірусною інфекцією в залежності від ступеня тяжкості тромбоцитопенії**

Симптоми і синдроми	Ступінь тяжкості тромбоцитопенії							
	1 ступінь ( $>75 \times 10^9/\text{л}$ )		2 ступінь ( $50-75 \times 10^9/\text{л}$ )		3 ступінь ( $25-50 \times 10^9/\text{л}$ )		4 ступінь ( $<25 \times 10^9/\text{л}$ )	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Катаральні явища	8	14,54±4,75	4	7,27±3,5	5	9,09±3,88	19	34,55±6,41*
Афтозний стоматит	3	5,45±3,06	2	3,63±2,52	2	3,63±2,52	13	23,63±5,73*
Тонзиліт	3	5,45±3,06	2	3,63±2,52	4	7,27±3,5	11	20±5,39*
Нашарування на мигдаликах	3	5,45±3,06	1	1,82±1,8	2	3,63±2,52	9	16,36±4,99
Збільшення печінки	2	3,63±2,52	3	5,45±3,06	4	7,27±3,5	15	27,27±6,0*
Збільшення селезінки	1	1,82±1,8	3	5,45±3,06	5	9,09±3,88	11	20±5,39*
Шкірний геморагічний синдром	5	9,09±3,88	5	9,09±3,88	7	12,72±4,49	23	41,82±6,65*

**Примітка:**\* — ( $p < 0,05$ ) різниця статистично значима між клінічними проявами 1 та 4 ступеня тяжкості тромбоцитопенії.

**Таблиця 3 Розподіл дітей, хворих на імунну тромбоцитопенічну пурпуру, в залежності від ступеня зниження тромбоцитів та типу герпесвірусу**

Ступінь тромбоцитопенії	CMV		HSV 6 типу		Мікст-інфекція	
	n	%	n	%	n	%
<b>1 ступінь (<math>&gt;75 \times 10^9/\text{л}</math>)</b>	0	0	1	1,82±1,8	12	21,82±5,57
<b>2 ступінь (50-<math>75 \times 10^9/\text{л}</math>)</b>	1	1,82±1,8	0	0	6	10,9±4,2
<b>3 ступінь (25-<math>50 \times 10^9/\text{л}</math>)</b>	1	1,82±1,8	1	1,82±1,8	7	12,73±4,49
<b>4 ступінь (<math>&lt;25 \times 10^9/\text{л}</math>)</b>	8	14,55±4,75**	4	7,27±3,5*	14	25,45±5,87

**Примітка:** \* — ( $p=0,018$ ) різниця статично значима між пацієнтами з HSV 6 типу та мікст-інфекціями. \*\* — ( $p=0,046$ ) різниця статично значима між 1 та 4 ступенем тромбоцитопенії у пацієнтів з CMV-інфекцією.

**Таблиця 4 Показники стану імунної системи у хворих на ІТЦ, асоційовану з герпесвірусною інфекцією, в залежності від типу герпесвірусу**

Показники імунного статусу	Контрольна група (n=25)	Група хворих (n=55)		
		<b>CMV (n=10)</b>	<b>HSV 6 типу (n=6)</b>	<b>Мікст (n=39)</b>
Ig A, г/л	2,75±0,77	5,01±0,2	4,95±0,2	5,02±0,2
Ig M, г/л	1,70±0,2	2,16±0,21	2,45±0,27	2,4±0,24
Ig G, г/л	11,82±3,07	21,5±2,12	22,3±2,25	22,97±2,19
Лейкоцити, %	7,57±3,04	8,62±3,75	7,55±1,42	7,54±2,67
Лімфоцити, %	30,8±3,89	42,5±2,92	43,5±3,27	42,79±4,09
Т-лімфоцити, %	62,4±3,83	75,2±3,61	73,33±3,78	72,42±3,4
Т-хелпери, %	34,6±0,65	31,4±0,84	31,67±1,21	31,47±1,59
Т-супресори, %	22,04±3,0	34,9±,74	32,3±1,5	31±2,48
Т-хелпери/Т-супресори, %	1,6 ±0,22	0,94±0,13	0,98±0,08	1,02±0,4
В-лімфоцити, %	21,52±2,68	34,6±1,58	35,17±0,75	35,24±2,06
НК-клітини, %	15±1,68	23,2±1,87	23,83±1,94	23,87±2,06