

РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ

<https://doi.org/10.5281/zenodo.10001568>

Каюмов А.А., Ахмедова Д.М., Разикова А.А

Научно-Практический Медицинский Центр Гематологии

Иммунная тромбоцитопения (ИТП) является нарушением свертываемости крови, обычно не сопровождающееся анемией или лейкопенией. Как правило, оно имеет хроническое течение у взрослых, но часто острое и преходящее у детей. Размер селезенки является нормальным при отсутствии другого основного заболевания. Диагноз обычно ставится клинически на основании исключения других причин тромбоцитопении (например, ВИЧ-инфекции, гепатита С). Лечение включает кортикостероиды, спленэктомию, иммунодепрессанты и препараты из группы агонистов рецепторов тромбопоэтина или ингибитор тирозинкиназы селезенки фостаматиниб. В случае кровотечения, угрожающего жизни, необходимо назначить переливания тромбоцитов, кортикостероиды внутривенно, внутривенно анти-D иммуноглобулин, или внутривенно иммунный глобулин может использоваться индивидуально или в сочетании. Иммунная тромбоцитопения обычно возникает в результате действия аутоантител, направленных против структурных антигенов тромбоцитов. Эти антитромбоцитарные антитела приводят к усиленному разрушению тромбоцитов, обычно в селезенке, и ингибированию продукции и высвобождения тромбоцитов из мегакариоцитов. В детстве ИТП, аутоантитело может быть связано с вирусными антигенами. Причины возникновения у взрослых неизвестны, хотя в некоторых странах (например, Япония, Италия), ИТП было связано с инфекцией *Helicobacter pylori*, и за лечением инфекции последовала ремиссия ИТП (1). Инфекция COVID-19 редко вызывает ИТП, но вакцинация от COVID-19 может усугубить тромбоцитопению у 2-12% пациентов с ИТП. ИТП имеет тенденцию к ухудшению во время беременности и повышает риск заболеваемости матери.

Симптомы и признаки ИТП

Часто протекает бессимптомно и идентифицируется только по низкому количеству тромбоцитов в общем анализе, но при симптоматичном течении признаками иммунной тромбоцитопении являются:

- Петехиальная сыпь

- Пурпура и/или экхимозы
- Кровотечение со слизистых оболочек
- Усиление менструального кровотечения

Обширные гастроинтестинальные кровотечения и гематурии менее распространены. Селезенка имеет нормальный размер, если она не увеличивается из-за одновременного наличия вирусной инфекции или аутоиммунной гемолитической анемии (синдром Эванса). ИТП также связана с повышенным риском тромбоза.

Экхимозы – это крупные фиолетовые синяки, которые видны на ноге этого пациента. Экхимозы при иммунной тромбоцитопении (ИТП)

Диагностика ИТП

Общий анализ крови (ОАК) с тромбоцитами и мазок периферической крови Редко проводится аспирация костного мозга. Исключение других тромбоцитопенических заболеваний. Иммунную тромбоцитопению подозревают у пациентов с изолированной тромбоцитопенией (т.е., в остальном нормальный общий анализ крови и мазок периферической крови). Поскольку проявления идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (ИТП) неспецифичны, то другие обратимые причины изолированной тромбоцитопении (например, наркотики, алкоголь, лимфопролиферативные заболевания, другие аутоиммунные заболевания, вирусные инфекции) должны быть исключены проведением клинической оценки и соответствующим тестированием. Как правило, больным назначают исследования коагуляции, печеночные пробы и анализы на гепатит С и ВИЧ. Мазок периферической крови необходимо исследовать для оценки размера тромбоцитов и зернистости, а также для исключения других основных причин тромбоцитопении, таких как тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП), наследственная тромбоцитопения и лейкемия. Проведение тестирования на антитела к тромбоцитам может помочь постановке диагноза в некоторых случаях (1). При ИТП фракция незрелых тромбоцитов может быть повышена, когда количество тромбоцитов составляет $< 50000/\text{мкл}$ ($< 50 \times 10^9/\text{л}$).

Для постановки диагноза исследования костного мозга не требуется, но его следует провести в случаях, когда в крови или мазке крови в дополнение к тромбоцитопении обнаружены аномалии; когда клинические признаки не являются типичными; если пациенты не реагируют на стандартные методы лечения (например, на кортикостероиды). У пациентов с ИТП исследование

костного мозга выявляет нормальное или немного повышенное число мегакариоцитов в остальном нормального образца костного мозга.

1. Al-Samkari H, Rosovsky RP, Karp Leaf RS: A modern reassessment of glycoprotein-specific direct platelet autoantibody testing in immune thrombocytopenia. *Blood Adv* 4(1):9–18, 2020. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000868

Прогноз при ИТП

Дети обычно выздоравливают спонтанно (даже от тяжелой тромбоцитопении) в течение нескольких недель или месяцев.

У взрослых спонтанная ремиссия встречается менее чем в 10% случаев. После завершения начального лечения примерно у трети пациентов наступает ремиссия. У до 75% пациентов в течение 5 лет наблюдается улучшение (1). Однако у многих пациентов заболевание протекает в мягкой форме (т.е., количество тромбоцитов $> 30\ 000/\text{мкл}$ [$> 30 \times 10^9/\text{л}$]) с минимальным кровотечением или вообще без него; их часто обнаруживают при автоматизированном подсчете тромбоцитов, который теперь обычно выполняется при общем анализе крови.

Лечение ИТП

- Пероральные кортикостероиды
- Внутривенное введение иммуноглобулина (ВВИГ)
- Внутривенный анти-D иммуноглобулин
- В некоторых случаях спленэктомия
- Агонисты тромбопоэтиновых рецепторов (ТПО-РА)
- Ритуксимаб
- Другие иммунодепрессанты

При тяжелых кровотечениях: ВВИГ, внутривенное введение анти-D иммуноглобулина, внутривенное введение кортикостероидов и/или переливание тромбоцитов

В настоящее время доступны рекомендации 2019 года (1, 2). Бессимптомные пациенты с количеством тромбоцитов $> 30\ 000/\text{мкл}$ ($> 30 \times 10^9/\text{л}$) и без кровотечений не требуют лечения и могут находиться под наблюдением.

Взрослым с впервые диагностированной ИТП с кровотечением и количеством тромбоцитов $< 30\ 000/\text{мкл}$ ($< 30 \times 10^9/\text{л}$) обычно изначально назначают пероральные кортикостероиды (например, преднизон 1 мг/кг перорально 1 раз в день). Альтернативой, возможно, в такой же степени

эффективной, кортикостероидному режиму является дексаметазон 40 мг перорально 1 раз/день в течение 4 дней. У большинства пациентов количество тромбоцитов увеличивается в течение 2-5 дней. Однако у некоторых ответ может занять от 2 до 4 недель. Когда после получения ответа доза кортикостероида постепенно снижается, у большинства взрослых пациентов наблюдается рецидив. Повторные лечения кортикостероидами могут быть эффективными, но повышают риск побочных эффектов. Как правило, кортикостероиды не следует назначать дольше первых нескольких месяцев лечения; для того, чтобы избежать спленэктомии, можно попробовать другие препараты. Если медикаментозная терапия эффективна, большинство руководств рекомендуют продолжать ее в течение по крайней мере одного года, прежде чем рассматривать спленэктомию.

Пероральные кортикостероиды, ВВИГ или внутривенный анти-D иммуноглобулин также могут применяться при временном повышении количества тромбоцитов, необходимом при удалении зубов, родах, хирургических вмешательствах или других инвазивных процедурах. Агонисты тромбопоэтиновых рецепторов (АТПР, например, ромиплостим, элтромбопаг, аватромбопаг) также могут использоваться перед инвазивными процедурами, но не должны применяться во время родов. ВВИГ и внутривенные анти-D иммуноглобулины также полезны при угрожающих жизни кровотечениях при иммунной тромбоцитопении (ИТП), но редко используются для длительного лечения, потому что их лечебный эффект может продолжаться только от нескольких дней до недель.

При спленэктомии можно достичь полной ремиссии у примерно двух третей пациентов, которые перенесли рецидив после первичной терапии кортикостероидами. Спленэктомия обычно предназначена для пациентов с тяжелой тромбоцитопенией (например, $< 15\ 000/\text{мкл}$ [$< 15 \times 10^9/\text{л}$]), у которых риск кровотечения нельзя контролировать с помощью медикаментозной терапии или тем, у кого болезнь персистирует после 12 месяцев. Если тромбоцитопению можно контролировать при помощи медикаментозной терапии второй линии, в спленэктомии часто отпадает необходимость (1, 2). Спленэктомия приводит к повышенному риску развития тромбоза и инфекции (в особенности, инкапсулированными бактериями, такими как пневмококк); пациенты нуждаются в вакцинации против пневмококка *Streptococcus pneumoniae*, гемофильной и *Haemophilus influenzae*, менингококковой *Neisseria meningitidis* инфекции (в идеале ее назначают > 2 недель до процедуры).

Вторая линия лечения. Вторая линия лечения доступна для пациентов с иммунной тромбоцитопенией

Которые стремятся отложить脾эктомия в надежде наступления спонтанной ремиссии. Которые не являются кандидатами для脾эктомии или отказались от нее

У которых脾эктомия была не эффективной

У таких пациентов, как правило, количество тромбоцитов $< 10\ 000\text{--}20\ 000/\text{мкл}$ ($< 10\text{--}20 \times 10^9/\text{л}$), и следовательно, они подвержены риску кровотечения. Лекарственная терапия второй линии включает агонисты рецепторов тромбопоэтина (ТПО-РА), ритуксимаб, фостаматиниб или другие иммунодепрессивные препараты.

Препараты аналогов рецептора тромбопоэтина, такие как ромиплостим от 1 до 10 мкг/кг подкожно один раз в неделю и элтромбопаг от 25 до 75 мг перорально 1 раз в сутки, и аватромбопаг 20 мг перорально один раз в сутки имеют положительный клинический ответ $> 85\%$. ТПО-РА часто необходимо вводить непрерывно для поддержания количества тромбоцитов $> 50\ 000/\text{мкл}$ ($> 50 \times 10^9/\text{л}$), но данные свидетельствуют о том, что у трети взрослых наступает ремиссия без лечения через 1 год и $> 50\%$ - через 2 года.

Ответ на ритуксимаб (375 мг/м² внутривенно 1 раз в неделю, в течение 4 недель) наблюдается у 57% пациентов, но только у 21% взрослых пациентов ремиссия сохраняется более 5 лет (3). Альтернативные схемы дозирования также эффективны (например, дозы 1000 мг внутривенно с интервалом в 2 недели). Ритуксимаб может повлиять на способность формировать иммунный ответ на вакцинацию в течение 6–12 месяцев.

Зарегистрированный ответ на фостаматиниб, ингибитор тирозинкиназы селезенки, составляет 18%. Доза составляет 100 мг перорально 2 раза в день, увеличиваясь до 150 мг через 1 месяц, если количество тромбоцитов не увеличилось до $> 50\ 000/\text{мкл}$ ($> 50 \times 10^9/\text{л}$ – 4).

Пациентам с развившейся устойчивостью к другим препаратам и наличием серьезной, симптоматической тромбоцитопении может потребоваться более интенсивная иммуносупрессия с использованием таких препаратов, как циклофосфамид, циклоспорин, микофенолат и азатиоприн.

Угрожающие жизни кровотечения при ИТП

У детей и взрослых с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой и опасными для жизни кровотечениями быстрая фагоцитарная блокада достигается применением ВВИГ 1 г/кг 1 раз/день в течение 1–2 дней или у Rh положительных пациентов применением 1 дозы внутривенно анти-D

иммуноглобулина 75 мкг/кг. Внутривенный анти-D иммуноглобулин эффективен только у пациентов, которым не проводили спленэктомию, и может быть связан с серьезными осложнениями, такими как гемолиз и тяжелое диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови. Эта процедура обычно вызывает увеличение количества тромбоцитов в течение 2–4 дней, но этот уровень сохраняется лишь в течение всего 2–4 недель.

Высокодозированный метилпреднизолон (1 г внутривенно 1 раз/день в течение 3 дней) легче вводить, чем ВВИГ или внутривенный анти-D иммуноглобулин, но он менее эффективен. Пациентам с ИТП и опасными для жизни кровотечениями также назначают переливания тромбоцитов. Переливание тромбоцитов не используют в профилактических целях.

Винкристин (1,4 мг/м²; максимальная доза 2 мг) был также использован в неотложных ситуациях, однако при повторном применении может вызвать невропатию.

Раннее использование АТПР также может быть эффективным в сочетании с перечисленными выше методами лечения (5, 6).

Лечение детей с ИТП

Лечение детей с иммунной тромбоцитопенией, как правило, поддерживающее, поскольку у большинства детей наступает спонтанное выздоровление. Даже после нескольких месяцев или лет тромбоцитопении у большинства детей наблюдаются спонтанные ремиссии. В случае кровотечения из слизистых оболочек, можно использовать кортикостероиды или внутривенный иммуноглобулин. Использование кортикостероидов и внутривенного иммуноглобулина является спорным, так как увеличение количества тромбоцитов может не улучшить исход болезни. Спленэктомия детям делается редко. Однако если в течение 6 и более месяцев наблюдается тяжелая и симптоматическая тромбоцитопения, то следует рассмотреть использование агонистов рецептора тромбопоэтина (например, ромиплостим, элтромбопаг).

1. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, et al: American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv* 3(23):3829–3866, 2019. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000966

2. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, et al: Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv* 3(22):3780–3817, 2019. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000812

3. Patel VL, Mahevas M, Lee SY, et al: Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia. *Blood* 119:5989–5995, 2012. doi: 10.1182/blood-2011-11-393975

4. Bussel J, Arnold DM, Grossbard E, et al: Fostamatinib for the treatment of adult persistent and chronic immune thrombocytopenia: Results of two phase 3, randomized, placebo-controlled trials. *Am J Hematol* 93: 921–930, 2018. doi: 10.1002/ajh.25125

5. Kuter DJ, Tarantino MD, Lawrence T: Clinical overview and practical considerations for optimizing romiplostim therapy in patients with immune thrombocytopenia. *Blood Rev* 49:100811, 2021. doi: 10.1016/j.blre.2021.100811

6. Lozano ML, Godeau B, Grainger J, et al: Romiplostim in adults with newly diagnosed or persistent immune thrombocytopenia. *Expert Rev Hematol* 13(12):1319–1332, 2020. doi: 10.1080/17474086.2020.1850253

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

7. Kh M. M. et al. Mental Disorders Psychosomatic Relationships //Journal of Coastal Life Medicine. JCLMM. – 2023. – С. 1-11.

8. Mirrakhimova M. Kh, Nishanbaeva N. Yu, Kasimova M. B PSYCHOSOMATIC RELATIONSHIPS IN ATOPIC DERMATITIS.// International Journal of Education, Social Science & Humanities. FARS Publishers,Impact factor (SJIF) = 6.786//Volume-11 | Issue3 | 2023,pp. 734-738

9. Mirrakhimova M. Kh, Nishanbaeva N. Yu, Shamsiyeva E.R, Saydaliev A.B//Atopic Dermatitis and Mental Disorders Psychosomatic Relationships//Journal of Coastal Life Medicine. JCLMM 1/11 (2023) //pp.1153–1159