

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

«Красноярский государственный медицинский университет
имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра Педиатрии ИПО

Зав. кафедрой: д.м.н., профессор Таранушенко Т.Е.

Проверил: к.м.н., ассистент Моргун А.В.

Реферат на тему:

«Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура»

Выполнила: клинический ординатор Коршунова Н.В.

Отлично. асс. Моргу
19.06.18.
с.м.с.
г.м.с.

Красноярск, 2018

Оглавление

Список сокращений.....	3
Введение:.....	4
Классификация:.....	9
Клиника:.....	11
Диагностика ИТП:.....	11
Лечение.....	13
Список литературы:.....	23

Список сокращений

АДФ –аденозиндифосфат

АЛТ –аланинаминотрансфераза

АСТ –аспартатаминотрансфераза

АЧТВ –активированное частичное тромбопластиновое время

ВВИГ –внутривенный иммуноглобулин

ВГС –вирус простого герпеса

ВИЧ –вирус иммунодефицита человека

ГКС –глюкокортикостероиды

ДВС –диссеминированное внутрисосудистое свертывание

ДНК –дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖДА –железодефицитная анемия

ИТП –идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (или первичная
иммунная тромбоцитопения)

КТ –компьютерная томография

ЛДГ –лактатдегидрогеназа

МКЦ –мегакариоциты

Введение:

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП), или болезнь Верльгофа (ранее — геморрагическая тромбоцитопения), — одно из первых идентифицированных геморрагических заболеваний человека. Впервые описано в 1735 году, еще задолго до того, как были обнаружены сами тромбоциты, ганноверским врачом Верльгофом. Причиной кровоточивости почти в 80 % случаев являются патологические изменения тромбоцитов (их функциональная несостоятельность и/или количественный дефицит). При этом лидирующая позиция в структуре патологии этих форменных элементов принадлежит количественному дефекту кровяных пластинок. Термин «тромбоцитопения» подразумевает снижение количества тромбоцитов в периферической крови менее 100×10^9 /л. Процесс считается идиопатическим, если причину его выявить не удастся. Понятие «пурпура» (лат. purpura — краска темно-багрового цвета) предусматривает наличие капиллярных геморрагий, точечных кровоизлияний и экхимозов. Заболеваемость ИТП составляет 1,5–2,0 на 100 тыс. детского населения. Частота ИТП достигает 125 на 1 млн детского и взрослого населения в год. Заболевание может возникать в любом возрасте, но чаще развивается в преддошкольном и школьном периоде. После 10-летнего возраста прослеживается отчетливое преобладание девочек, которые болеют в 2 раза чаще мальчиков.

Этиология и патогенез

Этиология ИТП остается невыясненной. Название ИТП подчеркивает спонтанность заболевания и первичность основного симптома - тромбоцитопении. По современным представлениям к ИТП всегда приводит иммунопатологический процесс, при котором антитела вырабатываются против собственного неизменного антигена тромбоцитов. Об этом свидетельствуют развитие тромбоцитопенической пурпуры спустя 2-3 недели после перенесенного заболевания и наличие антитромбоцитарных антител в крови больных и на тромбоцитах.

В настоящее время наиболее вероятным считается, что в основе ИТП лежит срыв иммунологической толерантности к собственному антигену тромбоцитов. Под иммунологической толерантностью понимают отсутствие иммунного ответа организма на определенную группу антигенов. Считается, что толерантность к собственным антигенам создается в эмбриональный период, что приводит к способности организма отличать "свое" от "чужого".

В-лимфоциты специализируются на связывании и узнавании растворимых, свободных антигенов, в то время как Т-лимфоциты отвечают за узнавание чужеродных клеток. Главным звеном в системе "узнавания" является наличие на всех ядродержащих клетках антигенов главного комплекса гистосовместимости (МНС - HLA-комплекса), которые идентифицируются Т-клетками путем связывания с протеинами CD4 и CD8 как "свое". Молекулы HLA-комплекса презентруют Т-лимфоцитам либо эндогенные (ауто- или вирусные) антигены, либо метаболизированные экзогенные, главным образом бактериальные антигены. При экспрессии на поверхности клеток антигенов, отличных от аутодетерминант, или каких-либо нарушениях процесса узнавания запускается каскад реакций, ведущих к уничтожению клеток, несущих "чужие" детерминанты. Эти реакции контролируются Т-лимфоцитами-супрессорами. При дефиците или нарушении функции супрессоров В-клетки могут

реагировать на различные антигены, похожие на собственные, или на собственные антигены, и начинается аутоиммунный процесс.

Существуют различные предположения о механизме нарушения супрессорной функции лимфоцитов:

- генетически обусловленный дефект функции Т - супрессоров;
- наличие антилимфоцитарных антител, селективно подавляющих функцию Т - супрессоров (Sakane T. и соавт., 1979);
- торможение супрессорной функции лимфоцитов вследствие высокой концентрации циклического аденозинмонофосфата, возникающей при приеме ряда лекарственных препаратов. (Ten E. M. и соавт., 1976).

5

Компоненты системы комплемента также принимают участие в патогенезе ИТП. Большинство аутоантител не фиксируются комплементом, но если это происходит, болезнь протекает тяжелее за счет внутрисосудистой, комплемент-опосредованной деструкции тромбоцитов. Суммируя данные о роли системы комплемента в разрушении тромбоцитов при ИТП, можно выделить 2 патогенетических пути. В первом случае в присутствии опсонизированных антителами тромбоцитов происходит активизация макрофагов, прикрепление к их мембране тромбоцитов через C3b фракцию комплемента и фагоцитоз тромбоцитов. При втором варианте - C3b компонент комплемента непосредственно взаимодействует с мембраной тромбоцитов, вызывая их лизис без участия макрофагов (Донюш Е.К., 1999).

Важное значение в деструкции нагруженных антителами тромбоцитов имеет состояние системы фагоцитирующих макрофагов. У ряда больных ИТП определяется повышенный уровень макрофагального колониестимулирующего фактора (M-CSF) в сыворотке крови. Доказано, что это повышение не является вторичным феноменом в ответ на массивное разрушение тромбоцитов. Оказалось, что повышение уровня M-CSF у больных ИТП коррелирует с

тяжестью ТП, приводя к усилению моноклеарного фагоцитоза и развитию рефрактерности к терапии кортикостероидами за счет модуляции Fc-рецепторов моноцитов.

Участие селезенки при ИТП не сводится лишь к синтезу антитромбоцитарных антител, являющихся в основном иммуноглобулинами класса IgG. Селезенка является местом деструкции опсонизированных иммуноглобулинами тромбоцитов, системой фагоцитирующих моноцитов как в присутствии комплемента, так и без него. У больных ИТП количество иммуноглобулина Ig на тромбоцит в 200 раз превышает число молекул иммуноглобулина Ig на поверхности тромбоцита здорового человека. В основе патогенеза ИТП лежит повышенное разрушение нагруженных аутоантителами тромбоцитов клетками ретикуло-эндотелиальной системы.

Макрофаги селезенки - место разрушения тромбоцитов как у здоровых, так и у больных ИТП. "Если у здоровых селезенка - кладбище, у больных - бойня тромбоцитов" (Evans T., 1955).

Значительные изменения происходят и в сосудистой стенке. Во-первых, при ИТП снижается содержание тромбоцитарного фактора роста, который стимулирует синтез ДНК и пролиферацию эндотелиальных клеток. Во-вторых, из-за общности антигенных структур тромбоцитов и эндотелиальных клеток происходит разрушение эндотелиоцитов под действием антитромбоцитарных антител, что усиливает клинические проявления геморрагического синдрома.

Определенная роль в развитии ИТП отводится также наследственной предрасположенности, передаваемой по аутосомно-доминантному типу качественной неполноценности тромбоцитов.

Аутоиммунизация по отношению к собственным тромбоцитам может возникнуть под действием ряда причин: перенесенные вирусные (корь, краснуха, ветряная оспа) инфекции, реже бактериальные; персистенция вирусов

CMV, EBV, парвовирус 19, профилактические прививки, психические и физические травмы, переохлаждение, интоксикации, аллергические состояния, радиация, прием медикаментов, т.е. всех факторов, которые вызывают изменения в иммунной системе.

Наиболее распространенное и известное заболевание в группе иммунных тромбоцитопений - идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) или аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура (АИТП). Аутоиммунный процесс обозначается, как идиопатический, если причину аутоагрессии выявить не удастся, и как симптоматический, если он является следствием другого основного заболевания.

Геморрагии у больных ИТП обусловлены тромбоцитопенией, нарушением резистенции сосудистой стенки в связи с выпадением ангиотрофической функции тромбоцитов и снижением сократительной способности сосудов за счет понижения уровня сератонина крови - вазоконстриктора, содержащегося в тромбоцитах. Кровоточивость поддерживается также невозможностью образования полноценного сгустка - нарушением ретракции.

Классификация:

Формы:

— гетероиммунная. Эта форма возникает при изменении антигенной структуры кровяных пластинок под влиянием различных воздействий (вирусов, новых антигенов, гаптенов). Имеет благоприятный прогноз: по окончании действия причинного фактора тромбоциты восстанавливают свои антигенные свойства и выработка антител прекращается. Имеет острое течение. У детей чаще развивается именно эта форма тромбоцитопенической пурпуры;

— аутоиммунная. Эта форма развивается в результате действия на тромбоциты аутоантител, вырабатываемых против собственных неизменных кровяных пластинок, мегакариоцитов, а также антигена общего предшественника тромбоцитов, эритроцитов, лейкоцитов — стволовой клетки. Имеет хроническое, рецидивирующее течение. Начальные пусковые звенья выработки аутоантител остаются неясными.

По течению: 1) острое (до 6 мес.); 2) хроническое (более 6 мес.): — с рецидивами (редкими, частыми); — непрерывно рецидивирующее.

По периодам: 1) обострения (криз); 2) ремиссии: — клинические (отсутствие геморрагий при наличии лабораторной тромбоцитопении); — клинико-гематологические (отсутствие клинических и лабораторных проявлений тромбоцитопении).

По тяжести: 1) легкая (кожный синдром); 2) средней тяжести (умеренно выраженный геморрагический синдром в виде кожных проявлений и кровотечений, количество тромбоцитов $50-100 \times 10^9 / \text{л}$); 3) тяжелая (длительные и обильные кровотечения, кожные проявления, количество тромбоцитов менее $30-50 \times 10^9 / \text{л}$, постгеморрагическая анемия). Выделение таких форм несколько условно, так как степень тромбоцитопении не всегда соответствует степени кровоточивости. Клинический интерес представляет

классификация, предложенная W. Grosby (1975), подразделяющая пурпуру в зависимости от отсутствия или наличия кровотечения на «сухую» и «влажную», что соответствует легкой и среднетяжелой либо тяжелой формам ИТП.

По клинической картине	По течению	По результатам иммунологического обследования	По периоду	Осложнения
Влажная	Острое	С положительным и гуморальными иммунологическими тестами	Период обострения (криз)	Маточное кровотечение
Сухая	Хроническое с редкими рецидивами	С отрицательными гуморальными иммунологическими тестами	Клиническая ремиссия	Постгеморрагическая анемия
	с частыми рецидивами непрерывно рецидивирующее		Клинико-гематологическая ремиссия	Постгеморрагическая энцефалопатия и др.

Клиника:

Тромбоцитопения является отличительной чертой ИТП. Международная рабочая группа по стандартизации терминологии в ИТП определила содержание тромбоцитов $100 \times 10^9 / \text{л}$, как пороговое для постановки диагноза. Обоснованием этого решения было то, что пациенты с лёгкой тромбоцитопенией ($150-100 \times 10^9 / \text{л}$) имеют низкий риск ($\approx 7\%$) развития стойкой тромбоцитопении ниже $100 \times 10^9 / \text{л}$; содержание тромбоцитов немного ниже $150 \times 10^9 / \text{л}$ может быть нормальным для некоторых этнических групп, и лёгкая тромбоцитопения может быть вызвана физиологическими процессами (например, беременность). Тем не менее, первичная ИТП остается диагнозом исключения, в связи с этим диагностические исследования должны быть направлены на исключение неиммунных причин тромбоцитопении: псевдотромбоцитопении, МДС, тромботических микроангиопатий, спленомегалии, или наследственной тромбоцитопении и вторичных иммунных причин (инфекции, сопутствующей аутоиммунной болезни, или лимфопролиферативные расстройства).

Диагностика ИТП:

Лабораторные исследования

1. Общий анализ крови:

- снижено число тромбоцитов, вплоть до их полного отсутствия. У значительного числа больных обнаруживаются морфологические изменения тромбоцитов, анизоцитоз и пойкилоцитоз;
- анемия и ретикулоцитоз (больше 1%) наблюдаются у детей, страдающих обильными и часто повторяющимися кровотечениями. Анемия обычно нормохромного характера;

- содержание лейкоцитов у большинства больных нормальное.

2. Время кровотечения, определенное по методу Дьюка ($N = 2-4$ мин), а особенно по методу Айви ($N = 8$ мин) часто бывает удлиненным. Свертываемость крови обычно не нарушена.

3. Ретракция кровяного сгустка значительно снижена или вообще отсутствует. Индекс ретракции у здорового ребенка составляет 0,3-0,5. Сгусток легко разрывается и неполноценен. Потребление протромбина начинает снижаться при количестве тромбоцитов ниже 50000 /мкл.

4. Исследования костного мозга (миелограмма, мегакариоцитограмма) делается в первые дни госпитализации до начала лечения. В пунктате костного мозга обнаруживается нормальное или повышенное число мегакариоцитов. Много молодых форм с круглыми ядрами и синей цитоплазмой. Повторно стеральная пункция делается при отсутствии гематологической ремиссии.

5. Определение антиген-специфичных антитромбоцитарных антител:

- метод Диксона, основанный на определении количества антител класса IgG, ассоциированных с тромбоцитами;

- определение антител к мембранным гликопротеинам тромбоцитов с помощью моноклональных антител;

- определение антител в сыворотке крови иммуноферментным методом.

6. Для уточнения механизма тромбоцитопении используется тест на определение уровня плазменного гликокалицина. Гликокалицин является растворимым продуктом протеолиза $gpIb$ мембраны тромбоцита.

7. По индивидуальным показаниям:

- иммунологическое обследование (антинуклеарный фактор, клеточный иммунитет);

- при недостаточной эффективности терапии у больного с острой ИТП, частых ее обострениях, у часто болеющих детей следует проводить бактерио-вирусологическое обследование (хламидиоз, иерсиниоз, ЦМВ, герпес, антигены вирусного гепатита, парвовирус В19 и т.д.), поскольку известна персистенция указанных возбудителей.

8. Ультразвуковое исследование печени, селезенки.

9. Группа крови, резус-принадлежность.

10. Обследование на гельминтозы, анализ кала на скрытую кровь.

11. Контроль за уровнем эндогенного сахара и сахара в моче в период лечения преднизолоном.

12. Ребенок должен быть проконсультирован стоматологом, отоларингологом, гинекологом.

Лечение

Доминирующим подходом в лечении впервые выявленной ИТП у детей должно стать «бдительное ожидание и наблюдение», поскольку в подавляющем большинстве случаев в течение 2-х месяцев наступает спонтанная ремиссия. При необходимости лечения, определяемой только индивидуальным риском жизнеугрожающего кровотечения, методом выбора является введение высоких доз иммуноглобулина. Лечение глюкокортикоидами не должно превышать 2-х недель. У многих детей с ИТП количество тромбоцитов находится на уровне

$> 30 \times 10^9/\text{л}$ и они не требуют лечения. В отношении хронической ИТП необходимо придерживаться принципа минимизации медикаментозного

лечения и главной целью является поддержание максимально приближенного к нормальному качества жизни пациента.

Основной вопрос, в отношении пациентов с вновь выявленной ИТП - это стоит ли вообще предпринимать попытки лечения, направленного на повышение числа тромбоцитов, или достаточно внимательного наблюдения и готовности назначить лечение при появлении предвестников жизнеугрожающего кровотечения.

Рекомендации международной группы экспертов недвусмысленны: учитывая редкость тяжелых кровотечений и тенденцию к быстрому восстановлению числа тромбоцитов, следует подходить к решению вопроса о необходимости лечения детей с острой ИТП консервативно, руководствуясь только тяжестью геморрагического синдрома и индивидуальным риском тяжелого кровотечения, а не числом тромбоцитов. В целом, такой подход представляется рациональным, однако необходимо подчеркнуть, что точно оценить риск внутричерепного кровоизлияния у ребенка трудно. Кроме того, необходимо помнить, что присущая ИТП остро возникшая кровоточивость является одним из самых пугающих симптомов как для родителей, так и для самих пациентов и зачастую лечение назначается не только, и не столько с целью предупреждения опасного кровотечения, но и для того, чтобы успокоить пациента и его семью. Быть может это и не является строго рациональным подходом, однако это реальность, с которой бороться и бессмысленно и, по нашему мнению, негуманно. Исходя из вышеизложенных соображений, решение о начале терапии необходимо принимать на основании тяжести геморрагического синдрома, возможности постоянно наблюдать

пациента и надежно контролировать его поведение и защитить его от травмы головы, а также предпочтений его семьи. Для облегчения принятия решения о лечении, международной группой экспертов разработана шкала кровоточивости и рекомендации по подходу к терапии

Таблица 1

Кровоточивость/качество жизни	Лечебный подход
Степень 1. Минорная кровоточивость, <100 петехий и/или < 5 мелких синяков (<3 см в диаметре); отсутствие кровоточивости слизистых	Наблюдение
Степень 2. Легкая кровоточивость. Множественные петехии > 100; и/или > 5 крупных синяков (>3 см в диаметре); отсутствие кровоточивости слизистых	Наблюдение или, у некоторых пациентов, лечение
Степень 3. Умеренная кровоточивость. Наличие кровоточивости слизистых, «опасный» стиль жизни	Лечение для некоторых пациентов
Степень 4. Кровоточивость слизистых или подозрения на внутреннее кровотечение	Лечение у всех пациентов

Высокие дозы внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ)

В лечении ИТП ВВИГ применяются с 1981 года, после сообщения Р. Imbach с соавторами, которые впервые показали высокую эффективность ВВИГ (0,4 г/кг в день x 5 дней) в лечении острой и хронической ИТП у детей Эти результаты было многократно подтверждены дальнейшими исследованиями.

Механизм действия ВВИГ - это ингибция функции FcγRIIIA, однако механизмом этой ингибции является не механическая блокада избытком иммуноглобулина, а стимуляция других рецепторов, а именно FcγRIIB, функцией которых является ингибция фагоцитоза, опосредуемого FcγRIIIA.

Современные режимы применения ВВИГ отличаются от оригинального тем, что суммарная доза (СД) вводится в течение одного (при СД 0,8-1 г/кг) или двух (при СД 2 г/кг) дней. Проведенные рандомизированные исследования показали, что у пациентов с тромбоцитами $<20 \times 10^9/\text{л}$ интервал до достижения числа тромбоцитов $>20 \times 10^9/\text{л}$ был одинаковым для всех видов терапии, однако ВВИГ эффективнее любых доз глюкокортикоидов и стандартных доз анти-D ИГ в отношении интервала до достижения количества тромбоцитов $>50 \times 10^9/\text{л}$. Для ВВИГ типичным является начало подъема числа тромбоцитов на следующий день после первого введения, что делает лечение ВВИГ методом выбора при необходимости быстрого достижения безопасного числа тромбоцитов. Еще одним важным преимуществом ВВИГ является то, что значимое повышение тромбоцитов в ответ на ВВИГ является доказательством иммунной природы ИТП и делает ненужным выполнение костномозговой пункции и, наоборот, отсутствие повышения тромбоцитов указывает на необходимость поиска альтернативных объяснений тромбоцитопении.

Хотя в целом терапия ВВИГ является безопасной и хорошо переносится пациентами, она не лишена ряда неудобств и побочных эффектов. Главным неудобством терапии ВВИГ является необходимость установки периферического внутривенного катетера и многочасового (5-8 часов) введения препарата, что приносит дискомфорт пациенту и нагружает медицинский персонал.

Основными побочными эффектами ВВИГ являются инфузионные реакции в виде головной боли, ознобов и повышения температуры, которые чаще возникают после введения курсовой дозы 2 г/кг, а также редкие случаи

асептического менингита. Последнее осложнение, хотя и является доброкачественным и самоограниченным, развивается зачастую очень быстро после инфузии ВВИТ, характеризуется яркой клиникой в виде рвоты и головной боли и заставляет исключать внутричерепное кровоизлияние. Риск тромбозов, вызванный резким повышением вязкости крови, присущий взрослым реципиентам ВВИТ, у детей практически не повышен. Редким, но потенциально опасным осложнением ВВИГ является развитие острого внутрисосудистого гемолиза, вызванного присутствием изогемагглютининов альфа- и, реже бета-. Нет никаких оснований говорить, что в отношении терапевтического эффекта какой-либо один доступный препарат имеет преимущество над другим. Однако, несомненно, что предпочтение должно отдаваться препаратам известных производителей, вырабатываемым с использованием современных многоступенчатых методов микробиологической очистки и адсорбции изогемагглютининов, во избежание риска передачи вирусных инфекций и гемолиза. Заражение гепатитом С и серии случаев острого гемолиза, развившихся при применении ВВИГ некоторых известных компаний убеждают в целесообразности осторожного подхода к выбору препаратов.

Глюкокортикоиды

Глюкокортикоиды применяются в лечении ИТП в течении многих десятилетий и зарекомендовали себя эффективными препаратами. В России большинство больных ИТП получают первичное лечение именно глюкокортикоидами. Как уже отмечалось выше, повышение числа тромбоцитов при ИТП под влиянием глюкокортикоидов происходит медленнее, чем при лечении ВВИГ, однако общая частота достижения полной ремиссии одинакова.

Существует множество режимов применения глюкокортикоидов при острой ИТП: стандартные дозы (преднизолон 1-2 мг/кг) в течение 21 дня с последующим снижением; повышенные дозы (преднизолон или

метилпреднизолон 4-5 мг/кг) в течение 4-7 дней с быстрой отменой или снижением к 21 дню и высокие дозы (метилпреднизолон 20-30 мг/кг день x 3 дня). Стандартный режим является наименее эффективным в отношении скорости достижения повышения тромбоцитов и сопряжен с более высоким риском развития синдрома экзогенного гиперкортицизма. Высокодозный режим позволяет максимально быстро, в течение 24 часов, достигать безопасного уровня тромбоцитов и вследствие короткой длительности терапии не сопряжен с риском выраженного синдрома экзогенного гиперкортицизма, однако может вызывать характерные изменения поведения в виде агрессивности, раздражительности и бессонницы. Клинический опыт свидетельствует о том, что при длительном приеме высокие дозы глюкокортикоидов вызывают истончение соединительной ткани и мышечной части сосудистой стенки (по типу старческой пурпур) и предрасполагает к кожным и носовым кровотечениям. К неудобствам высоких доз метилпреднизолона является необходимость повторного внутривенного введения. Режим повышенных доз глюкокортикоидов (4 мг/кг в день внутрь в течение 4-7 дней) показал свою эффективность в нескольких небольших исследованиях и позволяет быстро достигать безопасного уровня тромбоцитов без необходимости внутривенного введения и без риска экзогенного гиперкортицизма.

Глюкокортикоиды в малых дозах (0,1-0,2 мг/кг) обладают прямым «вазопротективным» эффектом и могут уменьшать риск кровотечений. Эксперты международной группы рекомендуют использование стандартной дозы преднизолона в течение максимум 14 дней или повышенной в течение 4-х дней.

Анти-D иммуноглобулин

Хотя в России, препаратов анти-D ИГ, зарегистрированных для внутривенного введения нет, этот метод лечения заслуживает краткого упоминания.

Первая публикация об эффективности анти-D ИГ появилась в 1983 году и принадлежит Salama с соавт. В ходе дальнейших исследований было показано, что анти-D ИГ в стандартных дозах (50 мкг/кг) эффективен только у резус-положительных пациентов и неспленэктомированных пациентов. При использовании стандартного режима лечения анти-D ИГ подъем тромбоцитов достигается медленнее, чем при лечении ВВИТ, хотя общая вероятность достижения ремиссии не отличаются при обоих методах лечения.

В то же время повышенные дозы анти-D ИГ (75 мкг/кг) позволяют достичь практически такого темпа подъема тромбоцитов, что и при лечении ВВИТ [29]. Анти-D ИГ может вводиться быстро - в течение 10-15 минут, что является его относительным преимуществом перед ВВИТ, вводимым в режиме стандартных медленных инфузий.

Непосредственными побочными эффектами введения анти-D ИГ являются озноб, повышение температуры и тошнота, которые легко предотвращаются премедикацией глюкокортикоидами и антипиретиками. Типичным для лечения анти-D ИГ является легкий гемолиз и снижение гемоглобина на 8-20 г/л в течение недели от введения препарата, которое может быть более выражено при применении повышенной дозы 75 мкг/кг, чем при лечении стандартными дозами. Описаны и немногочисленные случаи острого тяжелого внутрисосудистого гемолиза с развитием всех характерных осложнений.

Лечение детей с персистирующей и хронической ИТП (хИТП)

Важнейшим принципом лечения пациентов с хИТП является его максимальная индивидуализация и минимизация. Цель лечения - не достижение и поддержание какого-то определенного, безопасного числа тромбоцитов, а предупреждение и лечение кровоточивости и обеспечение стиля жизни, который удовлетворяет пациента и его родителей. Следует подчеркнуть, что тяжелая хИТП - достаточно редкое явление и большинство детей с хИТП не

имеет кровоточивости вовсе, либо имеет лишь минимальные геморрагические проявления.

Если хИТП не сопровождается избыточной кровоточивостью, то никакого медикаментозного лечения не требуется, за исключением случаев терапии «по запросу» (on demand), т.е. когда необходимость повышения количества тромбоцитов диктуется клинической ситуацией, например, необходимостью оперативного вмешательства или получение травмы, а также желанием пациента, например - принять участие в спортивных соревнованиях. В этих случаях методом выбора является курс ВВИТ или короткий курс повышенных доз глюкокортикоидов. Следует отметить, что целью лечения тяжелой (т.е. характеризующейся угрожающей кровоточивостью) хИТП является достижение стойкого, не требующего поддерживающего лечения безопасного числа тромбоцитов. Главное, чего следует избегать при лечении хИТП - это длительных курсов глюкокортикоидов, лечение которыми следует ограничивать 4-7 днями. Международная группа экспертов рекомендует следующие схемы глюкокортикоидной терапии: высокие дозы метилпреднизолона в/в 30мг/кг х 3 дня, далее 20 мг/кг х 4 дня или дексаметазон 28 мг/м х 4 дней. Более длительные курсы глюкокортикоидов приносят больше вреда, чем пользы и категорически не рекомендуются для применения.

ВВИТ могут использоваться и при хИТП, однако стойкого повышения тромбоцитов добиться практически не позволяют, даже при плановом многократном применении ВВИТ с интервалом в 2-3 недели. В связи с этим для лечения хронической ИТП плановое систематическое применение ВВИТ не рекомендуется и их применение целесообразно зарезервировать для лечения «по запросу», когда ВВИТ являются наиболее эффективной терапией - например, перед оперативными вмешательствами, удалением зубов или в случае травмы. Режимы применения ВВИТ при хИТП идентичны таковым при впервые возникшей ИТП. Рекомендуемая доза ВВИТ 0,8 - 1,0 г/кг массы тела с

последующим повторным введением в пределах 48 часов, если после первого введения уровень тромбоцитов не выше $20 \times 10^9/\text{л}$.

Список иммуносупрессивных и цитотоксических препаратов, которые могут быть эффективны при хИТП обширен: азатиоприн, циклоспорин А, циклофосфамид и стимуляторы рецептора тромбопоэтина, однако ответ на них зачастую отсрочен и нестойк и в отсутствии контролируемых исследований решение о применении того или иного препарата диктуется скорее наличием опытом его применения у конкретного врача, чем какими-либо другими соображениями.

В последние годы серьезный интерес в качестве потенциально эффективного при хИТП препарата привлек ритуксимаб. Ритуксимаб вызывает длительную деплецию пула зрелых В-лимфоцитов, в т.ч. продуцирующих аутореактивные антитела, что привело к его широкому использованию при аутоиммунных заболеваниях. У детей с хИТП ритуксимаб стал предметом нескольких исследований, показавших, что ответа достигает 40-60% реципиентов ритуксимаба и у 30-60% ответивших достигается долгосрочная ремиссия, не требующая поддержания. Пациенты, достигшие быстрого полного ответа, имеют наилучшие шансы на сохранение ремиссии в течение длительного срока.

Спленэктомия

Спленэктомия является стандартным методом лечения взрослых пациентов с ИТП, не ответивших или рецидивировавших после первого курса лекарственной терапии, и позволяет достигать ответа у 2/3 пациентов, причем у 2/3 ответивших ремиссия сохраняется в течение минимум пяти лет.

У детей, принимая во внимание тенденцию к спонтанному разрешению ИТП, спленэктомия, за исключением крайних обстоятельств, не рекомендуется ранее 12 месяцев от установления диагноза. Особенно это касается детей младше 6 лет, у которых спленэктомия сопряжена со значительно повышенным риском

тяжелых инфекций, вызванных пневмококком и *H. influenzae*. Этот риск может быть особенно повышен если до спленэктомии проводились множественные курсы иммуносупрессивной терапии. Решение о спленэктомии всегда принимается индивидуально, поскольку показания к ее проведению у детей достаточно расплывчаты. К этим показаниям можно отнести тяжелую рефрактерную ИТП или ИТП, требующую для поддержания безопасного числа тромбоцитов повторного токсичного/дорогостоящего лечения. Кроме того, необходимо принимать в расчет и косметические соображения или желание пациента заниматься деятельностью, требующей нормализации числа тромбоцитов.

Список литературы:

Детская гематология/ Под ред: А.Г. Румянцева, А.А. Масчана, Е.В.Жуковской. Авторы:АйзенбергВ.Л., БалашовД.Н.,Биккулова Д.Ш., Вдовин В.В., ВолодинН.Н., Демихов В.Г., ДемиховаЕ.В., ЕвдокимоваМ.А. Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа» 2015 г. С. -65

Provan D., Stasi R., Newland A.C., et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia // Blood. - 2010. – vol.115(2). – P.168–186.

Иммунная тромбоцитопения: клинические проявления и ответ на терапию. Промежуточный анализ данных Российского регистра пациентов с первичной иммунной тромбоцитопенией. и обзор литературы, И.А. Лисуков

А.А. Масчан, А.В. Шамардина, Т.В. Чагорова, И.Л.Давыдкин, статья, журнал Онкогематология №2, 2013, с.61-68

Дифференциальная диагностика тромбоцитопений Меликян А.Л., Пустовая Е.И., Егорова Е.К., Калинина М.В., Колошейнова Т.И., Суборцева И.Н., Гилязитдинова Е.А., Двирнык В.Н, статья журнал Онкогематология №1, 2017, с.78-86

Иммунная тромбоцитопения у детей: от консенсуса в терминологии к консенсусу в лечении А.А.Масчан, А.Г.Румянцев, Редакционная статья,Журнал Вопросы онкологии и иммунопатологии в педиатрии №1, 2010, с.5-13

Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению иммунной тромбоцитопенической пурпуры у детей, Румянцев А.Г., Масчан А.А., 2015