

**ГОУ ВПО «КРАСНОЯРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ им. профессора В. Ф. Войно – Ясенецкого  
Минздравсоцразвития РФ»  
Кафедра Внутренних болезней № 2 с курсом ПО.**

**Зав. кафедрой: проф., д.м.н. Демко И.В.  
Проверил: к.м.н. Соловьева И.А.**

**РЕФЕРАТ на тему:  
«Современные подходы к лечению иммунной  
первичной тромбоцитопении»**

**Выполнил: врач-ординатор Веселов А.Е.**

**Красноярск, 2018 г.**

## **Содержание:**

- Определение ИПТ
- Эпидемиология
- Этиологии
- Классификация
- Клинические проявления
- Диагностика
- Дифдиагностика
- Лечение
- Список литературы.

## Определение

Первичная иммунная тромбоцитопения - идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) -- это аутоиммунное заболевание, обусловленное выработкой антител к структурам мембраны тромбоцитов и их предшественников -мегакариоцитов, что вызывает не только повышенную деструкцию тромбоцитов, но и неадекватный тромбоцитопоз, характеризующийся изолированной тромбоцитопенией ниже  $100,0 \times 10^9/\text{л}$  и наличием/отсутствием геморрагического синдрома различной степени выраженности

Вторичная иммунная тромбоцитопения -- иммунная тромбоцитопения, являющаяся симптомом других аутоиммунных заболеваний: системной красной волчанки (СКВ), антифосфолипидного синдрома (АФЛС), ревматоидного артрита (РА) и др.

## Эпидемиология

Заболеваемость ИТП в мире составляет 1,6--3,9 случаев на 100 000 населения в год, распространенность колеблется от 4,5 до 20 случаев на 100 000 населения. По данным Регистра национального гематологического общества заболеваемость ИТП в одном регионе РФ (Тульская область) насчитывает 3,2/100 000 человеко-лет: 2,29 и 3,91 среди мужчин и женщин соответственно. Распределение больных ИТП в РФ по возрасту составляет: до 30 лет -- 19,8% больных, от 30 до 40 лет -- 16,2%, от 41 до 50 лет -- 12,8%, от 51 до 60 лет -- 20,4%, от 61 до 70 лет -- 23%, старше 70 лет -- 7,8% больных. ИТП не имеет географических особенностей. Мужчины болеют в 2-3 раза реже женщин.

## Этиология

Этиология ИТП не известна. ИТП является аутоиммунным заболеванием, характеризующимся выработкой антител подкласса IgG1 к гликопротеинам (ГП) мембраны тромбоцитов, в основном к ГП Пб/Ша, реже к ГП Ib-IX-V, Ia/IIa, IV или VI и формированием комплекса антиген--антитело, фиксирующегося своим Fc-фрагментом иммуноглобулина к Fcγ-рецепторам макрофагов и дендритических клеток ретикулоэндотелиальной системы. Так как МКЦ экспрессируют ГП Пб/Ша, Ib и другие антигены тромбоцитов, они также являются мишенью для аутоантител. Разрушение патологического комплекса антиген--антитело идет путем его деструкции в основном в селезенке, реже в печени и лимфатических узлах (ЛУ), а также путем цитотоксического и комплементзависимого лизиса.

Помимо антителообразования большую роль в патогенезе ИТП играют субпопуляции Т-лимфоцитов, дисбаланс Т-хелперов (Th) 1-го и 2-го типов, подтипов цитотоксических CD8+-клеток и регуляторных Т-лимфоцитов, цитокинов

Пусковыми факторами ИТП могут быть:

- 1) инфекции (чаще вирусные) -- у 59% больных,
- 2) беременность -- у 19%,
- 3) стресс -- у 15%,
- 4) хирургические манипуляции -- у 4%,
- 5) физическая нагрузка -- у 2%,

4) прививки -- у 1% больных

## **КЛАССИФИКАЦИЯ**

1. По длительности течения заболевания

- впервые диагностированная с длительностью до 3 мес от момента диагностики;
- персистирующая с длительностью от 3 до 12 мес от момента диагностики;
- хроническая с длительностью более 12 мес от момента диагностики.

2. По характеру и выраженности геморрагического синдрома (классификация ВОЗ)

- 0-й степени -- отсутствие геморрагического синдрома;
- 1-й степени -- петехии и экхимозы (единичные);
- 2-й степени -- незначительная потеря крови (мелена, гематурия, кровохарканье);
- 3-й степени -- выраженная потеря крови (кровотечение, требующее переливания крови или кровезаменителей);
- 4-й степени -- тяжелая кровопотеря (кровоизлияния в головной мозг и сетчатку глаза, кровотечения, заканчивающиеся летальным исходом).

К тяжелой ИТП относят случаи, сопровождавшиеся симптомами кровотечения в дебюте заболевания, потребовавшие назначения терапии, или случаи возобновления кровотечений с необходимостью проведения дополнительных терапевтических мероприятий, повышающих число тромбоцитов, или увеличения дозировки используемых лекарственных средств

Рефрактерная форма ИТП определяется отсутствием непосредственного ответа на спленэктомию, потерей ответа после спленэктомии и необходимостью проведения дальнейшего лечения для купирования клинически значимых кровотечений

К резистентной форме ИТП следует относить случаи отсутствия или потери ответа после 2 и более курсов лекарственной терапии, требующие возобновления лечения.

## **Клинические проявления**

Клинически ИТП проявляется геморрагическим синдромом: спонтанным или посттравматическим кожным (единичная или генерализованная петехиальная сыпь и экхимозы), петехиями и экхимозами на слизистых, носовыми и десневыми кровотечениями, мено- и метроррагиями, реже -- желудочно-кишечными кровотечениями и гематурией. Частота жизнеугрожающих субарахноидальных кровоизлияний не превышает 0,5%. Тяжелый геморрагический синдром, развивающийся при количестве тромбоцитов более  $30,0 \times 10^9/\text{л}$ , требует поиска дополнительных причин кровоточивости (коагулопатия, патология сосудов и др.).

## **Диагностика**

Диагноз ИТП является диагнозом исключения. Специфических диагностических маркеров в настоящее время не существует

Диагноз устанавливается на основании следующих критериев:

- изолированная тромбоцитопения менее  $100,0 \times 10^9/\text{л}$  как минимум в двух последовательных анализах крови;
- отсутствие морфологических и функциональных аномалий тромбоцитов;
- отсутствие патологии лимфоцитов, гранулоцитов и эритроцитов;
- нормальные показатели гемоглобина, эритроцитов и ретикулоцитов, если не было существенной кровопотери;
- повышенное или нормальное количество МКЦ в миелограмме;
- нормальные размеры селезенки;
- отсутствие других патологических состояний, вызывающих тромбоцитопению;
- наличие тромбоцитассоциированных антител в высоком титре (нормальный титр не исключает ИТП).

Для диагностики ИТП необходимо проведение комплексного обследования, исключающего заболевания и состояния иммунной и неиммунной природы, протекающие с тромбоцитопенией. Методы обследования подразделяются на основные (обязательные) и потенциально информативные

Основные (обязательные) методы обследования:

1. Анамнез заболевания: необходимо устанавливать факторы, предшествующие развитию тромбоцитопении: бактериальная или вирусная инфекция, вакцинация, лекарственные препараты, стресс, алкогольные и хинин-содержащие напитки; наличие и длительность кровотечений после хирургических вмешательств, варикозная болезнь, тромбозы, сердечно-сосудистая патология и ее терапия антикоагулянтами и дезагрегантами, другие соматические заболевания, протекающие с тромбоцитопенией, ДВС-синдромом (диссеминированное внутрисосудистое свертывание), трансфузионный и трансплантационный анамнез, беременность;

2. Семейный анамнез: кровоточивость, тромбоцитопения, тромбозы и болезни системы кроветворения у кровных родственников;

3. Физикальное обследование: гипертермия, снижение массы тела, симптомы интоксикации, гепато- и спленомегалия, лимфаденопатия, патология молочных желез, сердца, вен нижних конечностей требуют дообследования для исключения заболеваний и синдромов, сопровождающихся тромбоцитопенией другого (вторичного) генеза (ВИЧ, СКВ, лимфопролиферативные заболевания -- ЛПЗ, онкопатология и др.).

4. Общий анализ крови с обязательным оптическим подсчетом числа тромбоцитов (по Фонио), определением количества ретикулоцитов, оценкой морфологии тромбоцитов (микроформы и гигантские тромбоциты), эритроцитов, нейтрофилов, СОЭ. Необходимо обращать внимание на наличие агрегатов тромбоцитов, в том числе для исключения тромбоцитопении потребления и «ложной» тромбоцитопении при использовании консерванта этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА).

При ИТП наблюдается только изолированная тромбоцитопения, другие показатели гемограммы - без отклонений. Допустимы признаки постгеморрагической железодефицитной анемии (ЖДА) и ретикулоцитоз после массивной кровопотери.

Тщательное изучение морфологии клеток крови по мазку периферической крови на ранних этапах диагностики дает возможность заподозрить диагноз и проводить обследование в нужном направлении.

5. Биохимический анализ крови с определением всех основных параметров для оценки состояния внутренних органов и выявления сопутствующей патологии.

6. Коагулограмма (АЧТВ, протромбиновый индекс, тромбиновое время, фибриноген). Расширенная коагулограмма – агрегация тромбоцитов с различными индукторами (АДФ, коллаген, ристомицин и адреналин), уровень антитромбина III, D-димер и фибринолитическая активность - назначается для дифференциальной диагностики ИТП с различными формами нарушений плазменного гемостаза, нарушениями реологических свойств крови и вторичными приобретенными тромбоцитопатиями .

7. Количественный иммунохимический анализ крови для диагностики первичных или приобретенных иммунодефицитных заболеваний и состояний, при которых может измениться тактика лечения .

8. Вирусологические исследования необходимы для исключения заболеваний вирусной природы, протекающих с тромбоцитопенией. Это исследования на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), на антитела к вирусам гепатитов В и С, диагностический мониторинг семейства герпесвирусов (IgM и IgG). С целью определения вирусной нагрузки проводится исследование методом ПЦР в режиме реального времени

9. Диагностика *Helicobacter pylori* у больных с отягощенным язвенным анамнезом и/или клиническими проявлениями язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки

10. Цитологическое и гистологическое исследование костного мозга для исключения острых лейкозов, ЛПЗ, миелодиспластического синдрома (МДС) и апластической анемии (АА), метастазов опухолей в костный мозг и др. Для ИТП характерно повышенное или нормальное количество МКЦ, их нормальные или гигантские формы без морфологических аномалий. Проведение трепанобиопсии показано при рецидивирующих и резистентных (в течение 6 мес) формах ИТП, перед спленэктомией, у пациентов старше 60 лет, при малом числе МКЦ в миелограмме, подозрении на вторичный генез тромбоцитопении .

11. Прямая проба Кумбса у больных с анемией и ретикулоцитозом (исключение аутоиммунной гемолитической анемии (АИГА) и синдрома Фишера--Эванса) [17].

12. Маркеры тромбофилии (при отягощенном тромботическом анамнезе, наличии агрегатов тромбоцитов в мазке крови, нормальной агрегации тромбоцитов при глубокой тромбоцитопении)

13. УЗИ или КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства позволяют исключить наличие лимфоидной гиперплазии и других объемных образований, исключающих диагноз ИТП

14. Рентгенография или КТ органов грудной клетки для исключения других заболеваний (ЛПЗ, опухоли и др.) протекающих с тромбоцитопенией

## 15. Обследование для исключения онкологических заболеваний

### Потенциально информативные методы лабораторного обследования:

1. Специфические антитела к гликопротеинам мембраны тромбоцитов. Высокий титр тромбоцитассоциированных антител является дополнительным показателем, указывающим на иммунный генез тромбоцитопении

2. Волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипинам (IgM и IgG) и антитела к  $\beta$ -2-гликопротеину 1 (IgM и IgG) (для исключения антифосфолипидного синдрома -- АФЛС) [4, 20--23]. 3. Антитела к тиреоидной пероксидазе – ТПО и оценка функции щитовидной железы (для исключения аутоиммунного тиреоидита)

4. Антинуклеарные антитела, антитела к нативной (двухспиральной) ДНК (для исключения СКВ).

Эти методы исследований не являются абсолютно информативными и обязательными, однако имеют значение при оценке результатов комплексного обследования, необходимого для установления диагноза ИТП.

5. Тест на беременность у женщин детородного возраста

### Проведение дополнительного и повторного обследования в ходе течения ИТП

Обследование пациентов следует повторять при потере ответа на лечение, при наличии резистентности к терапии в течение 6 мес, перед спленэктомией, при сомнениях в диагнозе или при появлении признаков, не характерных для первичной иммунной тромбоцитопении (например, анемии нежелезодефицитного характера, лейкопении, ускорения СОЭ и др.).

Повторное и дополнительное обследование должно включать в себя исследование костно-мозгового кроветворения (цитологическое и гистологическое), а также тесты для исключения вторичной ИТП (герпес-вирусы, вирусы гепатитов В, С и др. -- антитела и ПЦР, антинуклеарные антитела, антитела к нативной ДНК, антитела к ТПО, антитела к кардиолипинам,  $\beta$ -2-гликопротеину 1, волчаночный антикоагулянт, тромбоцитассоциированные антитела). Необходимо исключить тромбоцитопению потребления (наличие агрегатов тромбоцитов в мазке периферической крови), тромбофилию, феномен «ложной» тромбоцитопении, проанализировать принимаемые пациентом лекарственные препараты.

При диагнозе иммунная тромбоцитопения и подозрении на вторичность процесса периодичность проведения повторных тестов на заболевания соединительной ткани (СКВ, АФС, РА, склеродермия и др.) должна составлять 1 раз в 12 недель. На фоне приема ГКС информативность результатов снижается

### **ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ИТП**

Для подтверждения диагноза ИТП следует проводить дифференциальную диагностику со следующими заболеваниями и состояниями:

#### Повышенная деструкция тромбоцитов

1) Вторичная иммунная тромбоцитопения при следующих заболеваниях:

- аутоиммунный тиреоидит,
- СКВ, АФЛС и другие коллагенозы,
- ЛПЗ,
- лекарственно-опосредованная,
- вирусного генеза (герпесвирусы, хронические вирусные гепатиты, ВИЧ),
- постинфекционная и др.;

2) Посттрансфузионная пурпура;

3) Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, фаза истощения;

4) Сердечно-сосудистые аномалии и заболевания (аневризмы, пороки сердца, стентирование);

5) Гестационная тромбоцитопения;

6) Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура;

7) Гемолитико-уремический синдром;

8) Тромботическая микроангиопатия и др

#### Нарушение продукции тромбоцитов

- Лекарственно-опосредованная тромбоцитопения;

- Тромбоцитопения при инфекционных заболеваниях;

- Токсическая тромбоцитопения (алкоголь и др.);

- Метастатическое поражение костного мозга при неоплазмах;

- Заболевания системы кроветворения (острый лейкоз, апластическая анемия, миелодиспластический синдром, лимфопролиферативные заболевания и др.).

#### Наследственные тромбоцитопении

• тромбастения Гланцмана;

• синдром Бернара--Сулье;

• синдром серых тромбоцитов;

• синдром Вискотта--Олдрича;

57

• врожденная амегакариоцитарная тромбоцитопения;

• анемия Фанкони и другие.

Псевдотромбоцитопении.

## ЛЕЧЕНИЕ

### Основные принципы терапии

Современными методами терапии полного излечения от ИТП достигнуть не удастся, возможно получение ремиссии различной длительности или состояния клинической компенсации. Основная цель терапии ИТП -- достижение безопасного купирующего геморрагический синдром количества тромбоцитов, а не коррекция их числа до нормальных показателей.

Безопасной считается концентрация тромбоцитов не менее  $50 \times 10^9/\text{л}$ , протекающая без спонтанного геморрагического синдрома. Спонтанная кровоточивость при таком количестве тромбоцитов обусловлена иными факторами: сосудистой патологией, тромбоцитопатиями, коагулопатиями и др.

Нормальное содержание тромбоцитов колеблется в пределах от  $150,0 \times 10^9/\text{л}$  до  $450,0 \times 10^9/\text{л}$ . Количество тромбоцитов  $100,0 \times 10^9/\text{л}$  и более при нормокоагуляции по коагулограмме полностью обеспечивает гемостаз и позволяет проводить оперативные вмешательства и родоразрешение без риска развития кровотечений.

Критическим для развития опасных для жизни геморрагических проявлений является уровень тромбоцитов ниже  $10,0 \times 10^9/\text{л}$ . Пациенты с такой тромбоцитопенией нуждаются в безотлагательной терапии, независимо от клинических проявлений.

При количестве тромбоцитов в интервале  $30\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$  лечение следует проводить только при наличии геморрагических проявлений

Лечение больных ИТП должно быть основано на индивидуальном подходе и направлено на остановку кровотечений и обеспечение хорошего качества жизни больных. При выборе терапии имеет значение коморбидность, возраст и образ жизни пациента, наличие дополнительных факторов риска кровотечений, осложнения от ранее проводимого лечения, планируемые хирургические вмешательства, предпочтения самих больных и др.

Четких прогностических факторов течения заболевания, ответа на терапию и исходов болезни не выделено.

Большинство пациентов могут получать лечение амбулаторно, они не нуждаются в госпитализации для обследования, установления диагноза и начала терапии.

### Показаниями к госпитализации являются:

- 1) геморрагический синдром III--IV степени;
- 2) глубокая тромбоцитопения не более  $20,0 \times 10^9/\text{л}$  при наличии выраженного геморрагического синдрома в анамнезе;
- 3) наличие отягощающих состояние больного сопутствующих заболеваний;
- 4) осложнения от проводимой терапии;

5) несоблюдение пациентом лечебного режима в амбулаторных условиях.

### Терапия в экстренных ситуациях

Экстренными ситуациями являются кровотечения (маточные, желудочно-кишечные, почечные, внутрибрюшные, носовые) и кровоизлияния в жизненно важные органы (головной мозг, орбиту, яичники).

Варианты терапии в экстренных ситуациях:

- пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 500--1000 мг/сут (внутривенная капельная инфузия в течение 1--2 ч) 3--5 дней, 2--6 циклов с интервалом 10--21 день

- дексаметазон по 40 мг внутривенно (в/в) ежедневно в течение 4 последовательных дней, каждые 2--4 недели, 1--4 цикла [26, 27];

- ВВИГ в дозе 2 г на 1 кг массы тела (курсовая доза), распределенный на 2--5 последовательных введений. Суточная доза в зависимости от количества дней введения колеблется от 0,4 г/кг (при 5-дневном лечении) до 1 г/кг массы тела (при 2-дневном). Эта терапия «скорой помощи» обеспечивает купирование геморрагического синдрома в течение

- спленэктомия -- в экстренных ситуациях применяют при неэффективности консервативных методов лечения [25];

Трансфузии тромбоцитов нежелательны из-за риска аллоиммунизации, однако в качестве исключения применяются при массивном некупируемом кровотечении [25].

### Терапия больных с впервые диагностированной ИТП (длительность болезни до 3 мес).

При количестве тромбоцитов не менее  $30\text{--}50,0 \times 10^9/\text{л}$  и отсутствии геморрагий или геморрагическом синдроме 1-й степени патогенетическая терапия не показана. Больные нуждаются в диспансерном наблюдении с ангиопротективной терапией: дицинон (этамзилат) по 0,25--0,5 г 3--4 раза в сутки внутрь или внутривенно, аскорутин по 1--2 таблетки 3 раза в день внутрь, фитотерапия (настой крапивы) курсами до 1--2 мес и в зависимости от геморрагических проявлений. Назначение специфического лечения при таком уровне тромбоцитов производят в виде исключения (при травме, оперативном вмешательстве, необходимости антикоагулянтной терапии, профессии и образе жизни, связанных с повышенной травматизацией)

Показаниями к назначению терапии при впервые диагностированной ИТП являются геморрагический синдром (в качестве основного определяющего фактора) и тромбоцитопения менее  $30\text{--}50,0 \times 10^9/\text{л}$  или при отсутствии геморрагического синдрома при тромбоцитопении  $< 20,0 \times 10^9/\text{л}$  (схема 2)

Последовательность в назначении различных лечебных средств при ИТП, разработанная на основании многолетнего клинического опыта, получила название линий терапии

### Терапия 1-й линии

Эффективность первого курса ГКС терапии составляет 70-80%, однако ремиссия редко (у 20-30% больных) бывает стабильной, и наступает рецидив. Высокие дозы дексаметазона эффективны у 86%

больных с сохранением ответа в течение 8 мес. Стойкий ответ достигается у 50% больных с впервые выявленной ИТП.

#### 1. Глюкокортикостероиды (ГКС):

- Стандартная терапия -- преднизолон в дозе 1 мг/кг массы тела внутрь в течение 2--4 нед. Возможно снижение дозы до 0,5 мг/кг в зависимости от возраста, состояния больного, сопутствующих заболеваний. Увеличение времени применения полной лечебной дозы недопустимо из-за развития осложнений. После купирования геморрагического синдрома и повышения количества тромбоцитов выше  $50,0 \times 10^9/\text{л}$  необходимо начать постепенное снижение дозы препарата по схеме: 1 таблетка в 3 дня (10 мг в неделю) при дозе выше 60 мг, по ½ таблетки в 3 дня (5 мг в неделю) при дозе от 60 до 40 мг/сут, по ¼ таблетки в 3 дня (2,5 мг в неделю) при дозе от 40 до 20 мг/сут под контролем уровня тромбоцитов и степени геморрагического синдрома. При снижении количества тромбоцитов и появлении геморрагий обязателен возврат к предыдущей дозировке. При отсутствии эффекта от терапии преднизолоном необходима его полная отмена к концу 5-й недели от начала терапии [30--31]. Эффективность первого курса ГКС-терапии составляет 70--80%, однако ремиссия редко (20--30% больных) бывает стабильной и продолжительной. У большинства пролеченных через несколько недель или месяцев после прекращения лечения наступает рецидив. Уровень доказательности В.

- Метил-преднизолон (в таблетках по 4 мг), дексаметазон (в таблетках по 0,5 мг) назначают в полном количественном соответствии таблеток при терапии преднизолоном. Например, 60 мг преднизолона (12 таблеток по 5 мг) соответствуют 48 мг метипреда (12 таблеткам по 4 мг). Могут использоваться препараты метилпреднизолона в таблетках с другой дозировкой -- 16, 32 и 64 мг. Принципы назначения (длительность терапии и медленная отмена) те же. Неконтролируемые исследования показали, что высокие дозы внутривенного метил-преднизолона по сравнению с преднизолоном вызывают более быстрое, но непродолжительное повышение количества тромбоцитов.

- Дексаметазон 40 мг/сут внутрь в течение 4 дней -- 4 цикла каждые 14 дней эффективны у 86% больных с сохранением ответа в течение 8 мес. Стойкий ответ достигается у 50% больных с впервые выявленной ИТП. Рандомизированных исследований не проводилось [28, 29]. В нескольких исследованиях было продемонстрировано, что эффективность такой терапии выше, чем стандартный преднизолон, однако это требует дальнейшего подтверждения.

- Поддерживающая терапия малыми дозами преднизолона по 10--15 мг/сут, затем через день длительностью 4--8 мес не сопровождается выраженным побочным действием и стабилизирует достигнутый лечебный эффект, не нарушая качества жизни и трудоспособности больных.

Эффективность ГКС ограничена дозозависимыми нежелательными явлениями: снижение толерантности к глюкозе, угнетение функции надпочечников, синдром Иценко--Кушинга, язва желудка и двенадцатиперстной кишки, эрозивный гастрит и эзофагит, кровотечения и перфорация желудка и кишечника, метеоризм, артериальная гипертензия, гиперкоагуляция, бессонница, икота, эйфория, возбуждение, тревога, депрессия, развитие вторичных бактериальных, грибковых и вирусных инфекций, повышение массы тела, остеопороз, гипер/гипопигментация кожи, генерализованные и местные аллергические реакции

Относительными противопоказаниями для назначения ГКС являются: сахарный диабет, тяжелые формы артериальной гипертензии, аритмии, инфекционные заболевания, психические расстройства. Лечение можно проводить на фоне назначения инсулина и гипотензивных препаратов.

Сопутствующая терапия при лечении ГКС:

- протекторы слизистой оболочки желудка с целью профилактики стероидассоциированных гастритов и язвенной болезни (антацидные препараты);
- препараты калия (аспаркам, панангин и другие по 1--2 таблетки 3 раза в день внутрь) с целью профилактики стероидассоциированной гипокалиемии.

2. ВВИГ -- высокие дозы нормального человеческого иммуноглобулина G эффективны в 80%, гемостатический эффект наступает на 1--2-й день, длительность ответа -- 1--4 недели [2, 5, 10, 25, 32, 34]. Уровень доказательности В.

Показания к ВВИГ при впервые диагностированной ИТП:

- urgentные ситуации (массивные кровотечения: маточные, желудочно-кишечные, кровотечения при родах, угроза кровоизлияния в мозг, органы зрения, неотложные хирургические вмешательства);
- противопоказания к лечению ГКС при инсулинзависимом диабете, тяжелой гипертензии и т.д.;
- лечение и родоразрешение беременных женщин с ИТП.

Курсовая доза препарата составляет 2 г на 1 кг массы тела. Распределение дозы возможно на 2--5 в/в введений. Разовая доза на 2-дневный курс: 1 г на 1 кг массы тела, на 5-дневный -- 0,4 г на 1 кг массы тела. Препарат вводят в/в капельно: скорость введения 40--60 капель в 1 мин. Применение ВВИГ возможно в условиях стационара одного дня.

#### Терапия 2-й линии

При впервые диагностированной ИТП спленэктомии (из-за малого срока болезни) проводят редко.

Показания к спленэктомии при впервые диагностированной ИТП:

- неэффективность ГКС терапии;
- потеря ответа или полного ответа после терапии 1-й линии (ГКС и ВВИГ);
- непереносимость ГКС и ВВИГ;
- необходимость получения быстрого эффекта в urgentных ситуациях при массивных кровотечениях (маточные, желудочно-кишечные, угроза кровоизлияния в мозг) и при тяжелых некупируемых обострениях ИТП у беременных женщин в I--II триместрах беременности.

Терапия персистирующей ИТП (длительность болезни от 3 до 12 мес)

При тромбоцитах более  $30\text{--}50,0 \times 10^9/\text{л}$  и отсутствии геморрагического синдрома показано динамическое наблюдение.

Лечение 1 линии следует проводить по программам, рекомендованным для впервые диагностированной ИТП -- ГКС и ВВИГ.

Терапия персистирующей ИТП 2-й линии

К методам терапии 2-й линии относится спленэктомия и агонисты рецепторов. .

#### Терапия персистирующей ИТП 3-й линии

К препаратам терапии 3 линии при персистирующей ИТП относится ритуксимаб. В настоящее время препарат не зарегистрирован для лечения ИТП, однако может использоваться по жизненным показаниям по решению врачебной комиссии и при наличии информированного согласия пациента.

Иммуносупрессивная терапия ритуксимабом эффективна у 60% пациентов, полный ответ достигается у 40%. Время ответа составляет 1-8 нед. Показаниями к назначению ритуксимаба являются: неэффективность предыдущих методов лечения; противопоказания/осложнения терапии 1 и 2 линий; отказ пациента от спленэктомии.

#### Терапия хронической ИТП (длительность болезни более 12 мес)

Хроническая форма ИТП -- наиболее часто встречаемая форма заболевания у взрослых больных.

Показаниями к назначению лечения при хронической ИТП являются:

- тромбоцитопения менее  $30\text{--}50,0 \times 10^9/\text{л}$  с геморрагическим синдромом (в качестве основного определяющего фактора);
- тромбоцитопения менее  $20,0 \times 10^9/\text{л}$  без геморрагического синдрома.

При количестве тромбоцитов более  $30\text{--}50,0 \times 10^9/\text{л}$  и отсутствии геморрагического синдрома показано только динамическое наблюдение.

#### Терапия хронической ИТП 1-й линии

Рекомендуется проводить при отсутствии какого-либо лечения на предыдущих этапах при появлении показаний к терапии. Основным критерием начала терапии является наличие и выраженность геморрагического синдрома, а не только тромбоцитопения.

Препараты: ГКС, ВВИГ – назначаются в дозах, как при впервые диагностированной и персистирующей ИТП.

#### Терапия больных с хронической ИТП 2-й линии

1. Спленэктомия (см. «Терапия персистирующей ИТП 2-й линии»)
2. Агонисты рецепторов тромбопоэтина -- ромиплостим (Энплейт), эльтромбопаг (Револейд).

#### Терапия больных с хронической ИТП 3-й линии

1. Ритуксимаб (Мабтера)

Показаниями к лечению ритуксимабом являются: потеря ответа, неэффективность терапии 2 линии и отказ больного от проведения спленэктомии.

Доза, схема, длительность курса лечения и противопоказания -- те же, как при других формах ИТП.

В настоящее время препарат ритуксимаб не зарегистрирован для лечения ИТП, однако его можно использовать по решению врачебной комиссии и при наличии информированного согласия пациента.

2. Другие препараты с иммуносупрессивным действием.

#### Терапия больных рефрактерной ИТП

Рефрактерность ИТП определяется отсутствием ответа на спленэктомию, неспособностью сохранения долгосрочного клинического эффекта после спленэктомии и не может быть диагностирована до нее. Рефрактерная ИТП характеризуется тяжелым течением (или риском развития кровотечений) и постоянной потребностью в терапии

1. Больные с количеством тромбоцитов менее  $30,0 \times 10^9/\text{л}$  и геморрагическим синдромом нуждаются в лечении.

2. Комбинированная терапия

3. Терапия малыми дозами ГКС

4. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

## Список литературы:

1. Ковалева Л.Г., Пустовая Е.И., Сафонова Т.И. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) взрослых. Первичная иммунная тромбоцитопения (ИТП) взрослых. Болезнь Верльгофа. М.: Нью Мун; 2014.
2. Neunert C., Lim W., Crowther M., Cohen A., Solberg L.Jr., Crowther M.A. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011; 117(16): 4190--207. doi: 10.1182/blood-2010-08-302984.
3. Ковалева Л.Г., Сафонова Т.И., Пустовая Е.И., Колосова Е.Н., Рядненко А.А. Клинико-статистические данные и оценка различных методов терапии идиопатической тромбоцитопенической пурпуры. *Терапевтический архив*. 2011; 4: 60--5.
4. Melikyan A.L., Pustovaya E.I., Volodicheva E.M., Kolosheina T.I., Kalinina M.V., Zotina E.N., et al. Incidence of Primary Immune Thrombocytopenia (ITP) in adults in one region of Russia. *Blood*. 2016; 128(22): abstract 4941; 11.841.
5. Лисуков И.А., Масчан А.А., Шамардина А.В., Чагорова Т.В., Давыдкин И.Л., Сычева Т.М. и др. Иммунная тромбоцитопения: клинические проявления и ответ на терапию. Промежуточный анализ данных Российского регистра пациентов с первичной иммунной тромбоцитопенией и обзор литературы. *Онкогематология*. 2013; 2: 61--9. 10.
6. Thota S., Kistangari G., Daw H., Spiro T. Immune thrombocytopenia in adults: an update. *Cleve. Clin. J. Med*. 2012; 79(9): 641--50. doi: 10.3949/ccjm.79a.11027.
7. Stasi R. How to approach thrombocytopenia. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Programm*. 2012; 2012: 191--7. doi: 10.1182/ash education-2012.1.191.
8. McMillan R., Wang L., Tani P. Prospective evaluation of the immunobead assay for the diagnosis of adult chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP). *J. Thromb. Haemost*. 2003; 1(3): 485--91. 22. Мазуров А.В. Лабораторная диагностика иммунных тромбоцитопений. В кн.: Мазуров А.В., ред. Физиология и патология тромбоцитов. М.: Литтерра; 2011: 220--2.
9. Решетняк Т.М. Антифосфолипидный синдром: диагностика и клинические проявления (лекция). *Научно-практическая ревматология*. 2014; 52(1): 56--71. doi:10.14412/1995-4484-2014-56-71.
10. Liebman H. Other immune thrombocytopenias. *Semin. Hematol*. 2007; 44(4, Suppl. 5): 24--34. doi: 10.1053/j.seminhematol.2007.11.004. 25. Kuhne Thomas. Immune Thrombocytopenia (ITP). 2nd ed. Bremen: INU-MED SCIENCE; 2012.