

СОГЛАСОВАНО:
ГЛАВНЫЙ СПЕЦИАЛИСТ
ДЕТСКИЙ ГЕМАТОЛОГ
МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ
ПРОФЕССОР, АКАДЕМИК РАН
А.Г.РУМЯНЦЕВ



УТВЕРЖДАЮ:
ПРЕЗИДЕНТ НАЦИОНАЛЬНОГО
ОБЩЕСТВА ДЕТСКИХ
ГЕМАТОЛОГОВ
ОНКОЛОГОВ РОССИИ
ПРОФЕССОР



**Федеральные клинические рекомендации по диагностике и
лечению иммунной тромбоцитопенической пурпуры**

Организации-разработчики:

ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева» МИНЗДРАВА РОССИИ
Национальное общество детских гематологов, онкологов РОССИИ

Коллектив авторов:

Румянцев Александр Григорьевич

Масчан Алексей Александрович

Директор ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ имени
Дмитрия Рогачева» МИНЗДРАВА РОССИИ
профессор, академик РАН

Директор Института гематологии
иммунологии и клеточных технологий
ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ имени Дмитрия
Рогачева» МИНЗДРАВА РОССИИ
профессор, д.м.н.

Ответственные исполнители: Масчан А.А. –профессор, директор института гематологии, иммунологии и клеточных технологий ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения России

Рецензирование, обсуждение содержания рекомендаций проводилось на рабочих встречах гематологов, иммунологов, конференциях, съездах 2012-2014гг.

Иммунная тромбоцитопения

(immune thrombocytopenia)

Код по МКБ-10 D 69.3

Иммунная тромбоцитопения является самой частой иммунной гемопатией встречается у детей и взрослых с частотой регистрации 16-32 случая на 1 миллион в год. В 2009 году в двух номерах журнала Blood были опубликованы рекомендации по терминологии, диагностике и лечению ИТП, у детей и взрослых, разработанные международной группой признанных экспертов в ходе нескольких согласительных конференций [1,2]. Следует отметить, что принято решение закрепить за заболеванием давно укоренившийся акроним ИТП, понимая под ним Иммунную Тромбоцитопению, а не «идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру», как это было принято в течение многих десятилетий. Это вполне логично, ибо этиология ИТП давно перестала быть загадкой, а наличие пурпуры вовсе не является обязательным ее симптомом. Если ИТП не связана с другими аутоиммунными и лимфопролиферативными заболеваниями или лечением препаратами, способными вызвать иммуноопосредованную тромбоцитопению, то речь идет о первичной ИТП, во всех остальных случаях - о вторичной ИТП. Пороговым значением числа тромбоцитов, необходимым для установления диагноза ИТП считается $100 \times 10^9/\text{л}$. Это связано с тем, что только у 6-7% пациентов у которых число тромбоцитов колеблется в интервале $100-150 \times 10^9/\text{л}$, в дальнейшем тромбоциты снижаются до уровня $<100 \times 10^9/\text{л}$.

Важным предложением консенсуса является введение новых определений фаз течения ИТП: впервые выявленной, затяжной и хронической. Термин «впервые выявленная» (newly diagnosed) предложен взамен острой ИТП и определяет заболевание, длящееся не более 3-х месяцев от момента установления диагноза. Исключение столь привычного детским гематологам понятия как «острая ИТП», связано с тем, что часто достаточно трудно определить точное время начала заболевания, также как невозможно точно предсказать течение заболевания. Окончательная характеристика течения ИТП возможна только по прошествии не менее 12 месяцев от установления диагноза. В то же время, очевидно, что у большинства детей понятие «острая» и «впервые выявленная» ИТП тождественны. Термин «затяжная» или «персистирующая» ИТП (persistent ITP) подразумевает заболевание, длящееся в течение 3-12 месяцев от установления диагноза, и характеризует течение ИТП у пациентов, не достигших спонтанной ремиссии или «не удержавших» ремиссию, достигнутую под влиянием медикаментозного лечения. Наконец, «хроническая ИТП» определяется как заболевание, длящееся более 12 месяцев. У 10-15% детей с впервые выявленной ИТП впоследствии будет констатировано хроническое заболевание.

Важным предложением является введение определение «тяжелой ИТП» (severe ITP) как заболевания, при котором симптомы кровоточивости серьезны настолько, что диктуют необходимость терапевтического вмешательства, направленного на повышение числа тромбоцитов или при котором на фоне проводимого лечения развивается кровоточивость, требующая применения альтернативного лечения или повышения дозы применяемого препарата (чаще всего глюкокортикоидов). В предложенное определение тяжелой ИТП не входит количество тромбоцитов, и тяжесть ИТП предлагается полностью характеризовать только тяжестью геморрагического синдрома. Под термином «рефрактерная ИТП» у взрослых понимается ИТП, не ответившая на спленэктомия, или рецидивировавшая после нее, которая либо сопровождается опасной кровоточивостью, либо вследствие риска тяжелого кровотечения требует медикаментозного лечения. Для детей и взрослых, не подвергшихся спленэктомии, введено понятие «острой, затяжной или хронической ИТП, не ответившей на один или более видов медикаментозной терапии».

Диагноз ИТП формулируется как «иммунная тромбоцитопения впервые выявленная, персистирующая или хроническая», степень тяжести определяется исключительно выраженностью геморрагического синдрома.

Патофизиология ИТП

В развитии ИТП ведущую роль играют антитела, направленные против узкого спектра гликопротеинов поверхности тромбоцитов и мегакариоцитов. Основной мишенью, против которой направлены антитромбоцитарные антитела, является гликопротеин GP IIb/IIIa, реже встречаются анти GPIIb/IX антитела и еще реже - антитела, направленные против других антигенов поверхности тромбоцитов или антитела множественной специфичности [3,4]. Было показано, что В-лимфоциты, продуцирующие анти-GP IIb/IIIa антитела, характеризуются узким репертуаром реаранжированных легких цепей иммуноглобулинов и, следовательно, происходят от ограниченного количества В-клеточных клонов. Помимо этого, продемонстрировано, что продукция анти GP IIb/IIIa антител В-лимфоцитами требует присутствия GP IIb/IIIa-специфичных Т-хелперов, которые активируют синтез анти-GP IIb/IIIa антител при распознавании не самого нативного протеина GP IIb/IIIa, а его фрагментов [5]. Гликопротеин GP-IIb/IIIa является иммунодоминантным антигеном и специфичные GP-IIb/IIIa Т-хелперы присутствуют в крови у *всех здоровых* людей. Это прямо указывает на то, что главную роль в поддержании толерантности по отношению к тромбоцитам играют периферические механизмы [6-8]. Кроме того, показано, что тромбоциты пациентов с ИТП экспрессируют лиганд CD40, способствуя синтезу антитромбоцитарных аутоантител В-лимфоцитами. Таким образом, в качестве основного патофизиологического механизма ИТП сегодня рассматривается срыв периферической толерантности с последующей активацией продукции антитромбоцитарных антител.

Финальным патофизиологическим событием, предшествующим фагоцитозу и деструкции тромбоцитов макрофагами, является связывание их антителами. «Сенсибилизированные» антителами тромбоциты после связывания с низкоаффинными FcγRIIA и FcγRIIA рецепторами поглощаются макрофагами селезенки и, гораздо реже, печени или лимфоузлов. Иногда, особенно если ИТП вызвана анти-GPIIb/IX антителами, механизмом деструкции тромбоцитов является комплемент-зависимый лизис [9]. Клиническое значение продемонстрированного *in vitro* лизиса тромбоцитов активированными Т-лимфоцитами неизвестна.

В отличие от аутоиммунной гемолитической анемии, при которой продукция эритроцитов костным мозгом всегда резко повышена, при классической, опосредованной антитромбоцитарными антителами, ИТП может отмечаться, как повышенная костномозговая продукция тромбоцитов и ускоренный периферический клиренс, так и резко сниженная продукция при нормальном или лишь незначительно сниженном времени жизни тромбоцитов. Последнее характерно примерно для 40%

взрослых больных хронической ИТП и, хотя у детей подобных исследований не проводилось, весьма вероятно, что у детей этот механизм тромбоцитопении также играет существенную роль. В полном соответствии с этим лабораторные данные напрямую подтверждают угнетение тромбоцит-продуцирующей функции мегакариоцитов при воздействии антител к гликопротеинам поверхности тромбоцитов [10-12].

Диагностика.

Диагноз ИТП – это диагноз исключения, хотя в подавляющем большинстве случаев он не представляет никаких сложностей и не требует экстенсивного диагностического поиска, особенно у детей. Весьма важной частью диагностики ИТП у детей является сбор семейного анамнеза и внимательный физикальный осмотр с целью выявления характерных врожденных аномалий – например, TAR-синдрома, под «ярлыком» ИТП месяцами и даже годами велись больные с синдромом Вискотта-Олдрича, врожденным дискератозом и анемией Фанкони. Для ИТП не характерны общие симптомы, потеря в весе, боли в костях, гепато- и спленомегалия, выраженная лимфаденопатия.

Таблица 1

Тромбоцитопения при ИТП должна являться либо единственной гематологической аномалией, либо другие аномалии должны быть легко объяснимы: например, анемия – документированным значимым кровотечением. Средний объем тромбоцитов при ИТП находится в пределах нормы 7-11fl, хотя при просмотре мазков нередко выявляются гигантские формы тромбоцитов. Необходимыми дополнительными лабораторными тестами является исследование на антитела к ВИЧ и HCV и уровень иммуноглобулинов. В то же время, рекомендации проводить всем пациентам с подозрением на ИТП исследования на *H. pylori* и пробу Кумбса кажутся нам скорее уступкой «во имя консенсуса», нежели насущной необходимостью. Следует особенно подчеркнуть, что исследование тромбоцит-ассоциированных антител, популярное в нашей стране, не рекомендуется вследствие низкой чувствительности.

Одним из ключевых вопросов диагностики является необходимость выполнения костномозговой пункции при подозрении на ИТП. Согласно достигнутому международной группой экспертов консенсусу, при изолированной тромбоцитопении (т.е. нормальном количестве эритроцитов и нейтрофилов) и нормальной морфологии лейкоцитов и тромбоцитов на мазке периферической крови, а также отсутствии клинических признаков, указывающих на наличие злокачественной гемопатии,

выполнение костномозговой пункции не рекомендуется. Это особенно верно, если принято решение не прибегать к медикаментозному лечению, направленному на повышение числа тромбоцитов или если в качестве лечения выбрано применение высоких доз внутривенного иммуноглобулина (IVIg). Вероятность «пропустить» ОЛЛ или другую опухоль при типичной презентации ИТП практически равна нулю. Важно, что и при атипичной гематологической презентации ИТП апластическая анемия диагностируется гораздо чаще, чем ОЛЛ [13]. Следует подчеркнуть, что сама по себе миелограмма не может подтвердить диагноз ИТП, она может лишь исключить лейкемию, МДС или поражение костного мозга метастазами злокачественной опухоли. Более сложен вопрос о том насколько необходимо проведение пункции костного мозга, если в качестве лечения выбраны глюкокортикоиды. При подозрении на ИТП и атипичной клинической презентации заболевания (например, потеря в весе, общее плохое самочувствие, лимфаденопатия, боли в костях, гепатоспленомегалия) необходимость выполнения костномозговой пункции не оспаривается, равно как необходимо исследование костного мозга при недостижении ремиссии ИТП после проведения терапии первой линии.

Естественное течение ИТП.

Хорошо известно, что у примерно 70-75% детей с впервые выявленной (острой) ИТП число тромбоцитов восстанавливается до нормальных цифр в течение 6 месяцев от момента установления диагноза независимо от того, проводится ли специфическое лечение, направленное на увеличение числа тромбоцитов, или нет. При этом у большинства пациентов это восстановление достигается в течение первых двух месяцев. [14,15].

Прогноз детей с ИТП, не достигших ремиссии в течение первых 6 месяцев, также достаточно хорош – не менее 1/3 из них достигает полной ремиссии в более поздние сроки, вплоть до нескольких лет от установления диагноза [15]. Те же пациенты, которые не достигают ремиссии, также имеют благоприятный прогноз с точки зрения риска серьезных и жизнеугрожающих кровотечений. Недавно скандинавской группой по изучению ИТП было опубликовано исследование, результатом которого стала разработка шкалы прогноза течения ИТП. Согласно этому исследованию быстрая и стойкая спонтанная ремиссия наиболее вероятна у мальчиков младше 10 лет с тромбоцитами $<5 \times 10^9 / \text{л}$ и «влажной» пурпурой, развившейся после инфекции [16]. В целом частота серьезных, клинически значимых кровотечений при ИТП не превышает 3%.

Самым грозным осложнением ИТП, чреватым смертью пациента или тяжелыми долгосрочными инвалидизирующими последствиями, является внутричерепное кровоизлияние. Риск внутричерепного кровоизлияния у детей с вновь выявленной ИТП очень низок, не превышая 0,2%, согласно двум крупным исследованиям, включившим более 3300 детей с вновь выявленной ИТП. [15,17]

Подход к лечению ИТП.

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 2).

Медикаментозное лечение ИТП

В лечении острой ИТП используется два класса препаратов, повышающих количество тромбоцитов: высокие дозы внутривенных иммуноглобулинов, и глюкокортикоиды. Антирезусный (анти-D) иммуноглобулин также является весьма эффективным и более дешевым по сравнению с ВВИГ препаратом, однако в России он не разрешен для клинического применения при ИТП. Интересно, что исследования, доказавшие эффективность этих препаратов в лечении детей с ИТП появились практически одновременно в начале-середине 1980-х годов. Каждый из этих препаратов имеет свои преимущества и недостатки.

Высокие дозы внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ)

В лечении ИТП ВВИГ применяются с 1981 года, после сообщения P. 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 [18] Эти результаты было многократно подтверждены дальнейшими исследованиями.

Механизм действия ВВИГ - это ингибция функции FcγR1IA, однако механизмом этой ингибции является не механическая блокада избытком иммуноглобулина, а стимуляция других рецепторов, а именно FcγR1IB, функцией которых является ингибция фагоцитоза, опосредуемого FcγR1IA [19].

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 [20,21]. 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 ВВИГ, характеризуется яркой клиникой в виде рвоты и головной боли и заставляет исключать внутричерепное кровоизлияние. Риск тромбозов, вызванный резким повышением вязкости крови, присущий взрослым реципиентам ВВИГ, у детей практически не повышен. Редким, но потенциально опасным осложнением ВВИГ является развитие острого внутрисосудистого гемолиза, вызванного присутствием изогемагглютининов α и, реже β .

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 [22,23].

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 [24].

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 быстроты 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 [24, 25]. Клинический опыт свидетельствует о том, что при длительном приеме высокие дозы глюкокортикоидов вызывают истончение соединительной ткани и мышечной части сосудистой стенки (по типу старческой пурпуры) 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 [26]. 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 [2].

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 [27]. В ходе дальнейших исследований было показано, что анти-D ИГ в стандартных дозах (50 мкг/кг) эффективен только у резус-положительных пациентов и несplenэктомированных пациентов [28]. При использовании стандартного режима лечения анти-D ИГ подъем тромбоцитов достигается медленнее, чем при лечении ВВИГ, 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 ВВИГ [29]. Анти-D ИГ может вводиться быстро - в течение 10-15 минут, что является его относительным преимуществом перед ВВИГ, 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 [30] 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.

Таблица 3

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 ВВИГ 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 30 мг/кг x 3 дня, далее 20 мг/кг x 4 дня или дексаметазон 28 мг/м² x 4 дней. Более длительные курсы глюкокортикоидов приносят больше вреда, чем пользы и категорически не рекомендуются для применения.

ВВИГ могут использоваться и при хИТП, однако стойкого повышения тромбоцитов добиться практически не позволяют, даже при плановом многократном применении ВВИГ с интервалом в 2-3 недели. В связи с этим для лечения хронической

ИТП плановое систематическое применение ВВИГ не рекомендуется и их применение целесообразно зарезервировать для лечения «по запросу», когда ВВИГ являются наиболее эффективной терапией – например, перед оперативными вмешательствами, удалением зубов или в случае травмы. Режимы применения ВВИГ при хИТП идентичны таковым при впервые возникшей ИТП. Рекомендуемая доза ВВИГ 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 [31-33].

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 [34].

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. Согласно анализу результатов нескольких исследований спленэктомии у 589 детей, полной ремиссии удалось достичь у 74% из них [35].

Стимуляторы рецептора тромбопоэтина

С учетом относительно сниженного уровня тромбопоэтина в крови пациентов с ИТП, а также способности антитромбоцитарных антител вызывать апоптоз мегакариоцитов и нарушать продукцию ими тромбоцитов, было предположено, что активация рецепторов тромбопоэтина (с-mpl) может приводить к повышению числа тромбоцитов у пациентов с хИТП. Клинические исследования двух таких стимуляторов – ромиплостима («Энплайт» Амджен) и элтромбопага («Револейд», Глаксо Смит Кляйн) закончены и показали вероятность достижения ответа у более 80% пациентов при низкой токсичности. Именно с этими препаратами сегодня связаны все самые оптимистические надежды в лечении пациентов с тяжелой хИТП. Недостатками стимуляторов рецептора тромбопоэтина является их высокая стоимость и снижение тромбоцитов до исходного уровня в течение 2-3 недель после прекращения лечения [36,37]. У детей с хИТП исследования стимуляторов тромбоцитопоэза продолжаются, однако окончательные результаты еще не опубликованы.

Трансиммунная тромбоцитопения

Несмотря на достижение клинической или клинико-гематологической ремиссией ремиссии у пациенток с ИТП могут сохраняться сенсibilизированные лимфоциты, антитромбоцитарные антитела, и в случае наступления беременности существует риск геморрагических осложнений во время беременности, кровоизлияний у новорожденных. Трансиммунная тромбоцитопения манифестирует вскоре после рождения, тяжесть проявлений варьируема, исход благоприятный.

Перевод новорожденного на донорское молоко или искусственное вскармливание следует начать сразу, как только диагноз был установлен. Эффективным и предпочтительным методом медикаментозной терапии в случае глубокой тромбоцитопении или наличия выраженных геморрагических проявлений является ВВИГ.

Вакцинация у пациентов с ИТП

Исследований риска вакцинации у детей с ИТП нет. Группой экспертов рекомендовано воздерживаться от вакцинации против краснухи, учитывая повышенную частоту ИТП после такой вакцинации. Данных о риске рецидива ИТП в состоянии ремиссии или усугубления тяжести течения ИТП после вакцинации нет, поэтому можно рекомендовать вакцинацию согласно календарю.

Социальная реабилитация и инвалидность.

Диспансерное наблюдение пациентов с впервые выявленной ИТП осуществляется в течение не менее 2-х лет. Учитывая возможную триггерную роль инфекций, аллергических реакций, психических травм в развитии рецидивов ИТП, рекомендуется организация лечебно-профилактических мероприятий по санации очагов хронической инфекции, своевременной терапии интеркуррентных заболеваний, лечению сопутствующей патологии. Продолжительность диспансеризации определяется наступлением стабильной клинико-гематологической ремиссии.

Экспертиза нетрудоспособности лиц, ухаживающих за детьми с ИТП предполагает кодирование листков нетрудоспособности 09 или 13, в случае наличия инвалидности у ребенка.

Пациентов с хИТП, угрозой развития кровотечений целесообразно направлять на медико-социальную экспертизу для оформления инвалидности. Критически значимым уровнем тромбоцитопении является 100×10^9 и/или рецидивирующий характер течения заболевания с развитием симптомов кровоточивости.

Заключение.

Хотя иммунная тромбоцитопения является хорошо известным детским гематологам и в целом благоприятно протекающим заболеванием, дети с ИТП подчас требуют от врача проявления всей полноты медицинского искусства – умения диагностировать заболевание, правильно оценить риск серьезного кровотечения, мудрости и выдержки не назначить лечения в тех случаях, когда этот риск мал, и наоборот, умения назначить адекватное, минимально токсичное лечение, когда этот риск велик, а также умения поддержать уверенность в благоприятном исходе у пациента и его родителей. Хотя арсенал лечебных средств при ИТП достаточно широк, ни один из методов лекарственного лечения не позволяет модифицировать естественное течение заболевания. Вследствие этого, в лечении и впервые выявленной и хронической ИТП необходимо придерживаться принципа минимализма, поскольку зачастую постановка ложных целей (в данном случае достижение нормального или субнормального числа тромбоцитов) и терапевтическое «ожесточение» приводят к

тому, что вред, наносимый пациенту побочными явлениями терапии, может значительно превосходить опасности, вызванные самой ИТП.

Список литературы.

1. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*. 2009 Mar 12; 113(11):2386-93.
2. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010 Jan 14; 115(2):168-86.
3. Hamidpour M, Behrendt M, Griffiths B, Partridge L, Lindsey N. The isolation and characterization of antiplatelet antibodies. *Eur J Haematol*. 2006 Apr; 76(4):331-8.
4. McMillan R. Antiplatelet antibodies in chronic adult immune thrombocytopenic purpura: assays and epitopes. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003 Dec; 25 Suppl 1:S57-61
5. Fischer P, Jendreyko N, Hoffmann M, et al. Platelet reactive IgG antibodies cloned by phage display and panning with IVIG from three patients with autoimmune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 1999; 105:626–640.
6. Kuwana M, Ikeda Y. The role of autoreactive T-cells in the pathogenesis of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol*. 2005 Feb; 81(2):106-12.
7. Kuwana M, Kaburaki J, Kitasato H, et al. Immunodominant epitopes on glycoprotein IIb-IIIa recognized by autoreactive T cells in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001; 98: 130–139.
8. Filion MC, Proulx C, Bradley AJ, et al. Presence in peripheral blood of healthy individuals of autoreactive T cells to a membrane antigen present on bone marrow derived cells. *Blood* 1996; 88: 2144–2150
9. Webster ML, Sayeh E, Crow M, et al. Relative efficacy of intravenous immunoglobulin G in ameliorating thrombocytopenia induced by antiplatelet GPIIb/IIIa versus GPIb alpha antibodies. *Blood*. 2006 Aug 1; 108(3):943-6
10. Louwes H, Zeinali Lathori OA, Vellenga E, et al. Platelet kinetic studies in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med* 1999; 106:430–434.
11. Chang M, Nakagawa PA, Williams SA, et al. Immune thrombocytopenic purpura (ITP) plasma and purified ITP monoclonal autoantibodies inhibit megakaryocytopoiesis in vitro. *Blood*. 2003 Aug 1; 102(3):887-95.
12. McMillan R, Wang L, Tomer A, Nichol J, Pistillo J. Suppression of in vitro megakaryocyte production by antiplatelet autoantibodies from adult patients with chronic ITP. *Blood*. 2004 Feb 15; 103(4):1364-9.
13. Calpin C, Dick P, Poon A et al. Is bone marrow aspiration needed in acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura to rule out leukemia? *Arch Ped Adolesc Med* 1998; 152:345-7.
14. George JN, Woolf SH, Raskob GE, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996; 88:3-40.

15. Kühne T, Imbach P, Bolton-Maggs PHB, et al. Newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood: an observational study. *Lancet* 2001;358:2122-5.
16. Edslev PW, Rosthøj S, Treutiger I, et al. A clinical score predicting a brief and uneventful course of newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Br J Haematol* 2007;138:513-6.
17. Lilleyman JS, on behalf of the Paediatric Haematology Forum of the British Society of Haematology. Intracranial haemorrhage in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Arch Dis Child* 1994;71:251-3.
18. Imbach P, Barandun S, d'Apuzzo V, et al. High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet* 1981;1228-31.
19. Samuelsson A, Towers TL, Ravetch JV. Anti-inflammatory activity of IVIG mediated through the inhibitory Fc receptor. *Science NY* 2001; 291: 484-486
20. Blanchette VS, Luke B, Andrew M, et al. A prospective, randomized trial of high-dose intravenous immune globulin G therapy, oral prednisone therapy, and no therapy in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *J Pediatr* 1993;123:989-95.
21. Blanchette V, Imbach P, Andrew M, et al. Randomised trial of intravenous immunoglobulin G, intravenous anti-D and oral prednisone in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *Lancet* 1994; 344:703-7.
22. From the Centers for Disease Control and Prevention. Outbreak of hepatitis C associated with intravenous immunoglobulin administration--United States, October 1993-June 1994. *JAMA*. 1994 Aug 10;272(6):424-5.
23. Kahwaji J, Barker E, Pepkowitz, et al. Acute hemolysis after high-dose intravenous immunoglobulin therapy in highly HLA sensitized patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 Dec; 4(12):1993-7.
24. van Hoff J, Ritchey AK. Pulse methylprednisolone therapy for acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr* 1988;113:563-6.
25. Suarez CR, Rademaker D, Hasson A, et al. High-dose steroids in childhood acute idiopathic thrombocytopenia purpura. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1986;8:111-5.
26. Carcao MD, Zipursky A, Butchart S, et al. Short-course oral prednisone therapy in children presenting with acute immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Acta Paediatr Suppl* 1998; 424:71-4.
27. Salama A, Mueller-Eckhardt C, Kiefel V. Effect of intravenous immunoglobulin in immune thrombocytopenia. Competitive inhibition of reticuloendothelial system function by sequestration of autologous red blood cells? *Lancet* 1983;193-5
28. Scaradavou A, Woo B, Woloski BMR, et al. Intravenous anti-D treatment of immune thrombocytopenic purpura: experience in 272 patients. *Blood* 1997;89:2689-700.
29. Tarantino MD, Young G, Bertolone SJ, et al. Single dose of anti-D immune globulin at 75 mg/kg is as effective as intravenous immune globulin at rapidly raising the platelet count in newly diagnosed immune thrombocytopenic purpura in children. *J Pediatr* 2006;148 :489-94
30. Gaines AR. Disseminated intravascular coagulation associated with acute hemoglobinemia or hemoglobinuria following Rho(D) immune globulin intravenous administration for immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 2005;106:1532-7.
31. Taube, T., Schmid, H., Reinhard, H., von Stackelberg, A., Henze, G. & Overberg, U.S. (2005) Effect of a single dose of rituximab in chronic immune thrombocytopenic purpura.
32. Wang, J., Wiley, J.M., Luddy, R., Greenberg, J., Feuerstein, M.A. Bussel, J.B. Chronic immune thrombocytopenic purpura in children: assessment of rituximab treatment. *Journal of Pediatrics*, 2005; 146, 217-221.

33. Parodi E, Rivetti E, Amendola G, et al. Long-term follow-up analysis after rituximab therapy in children with refractory symptomatic ITP: identification of factors predictive of a sustained response *Br J Haematol* 2008; 144, 552–558.
34. Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, et al. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood* 2004; 104: 2623–2634.
35. Blanchette V, Bolton-Maggs P. Childhood Immune Thrombocytopenic Purpura: Diagnosis and Management *Pediatr Clin N Am*, 2008; 55: 393–420
36. Bussel JB, Kuter DJ, Pullarkat V, et al. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood*. 2009; 113: 2161–2171.
37. Bussel J, Provan A, Shamsi T, et al. Eltrombopag raises platelet count and reduces bleeding compared with placebo during short-term treatment in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a phase III study. *Haematologica* 2007; 92 (Suppl 1): Abstract 1814.

Таблица 1.

Лабораторное обследование пациентов с подозрением на ИТП [12]

Обязательные тесты	Потенциально полезные тесты	Тесты с недоказанной пользой
<p>Анализ крови с ручным подсчетом лейкоцитарной формулы и морфологии тромбоцитов</p> <p>Уровень Ig</p> <p>Проба Кумбса</p> <p>Группа крови</p> <p>HIV</p> <p>HCV</p> <p>H. pylori</p>	<p>АТ к гликопротеинам тромбоцитов</p> <p>Антифосфолипидные АТ</p> <p>Антинуклеарные АТ</p> <p>ПЦР: парвовирус В19 и ЦМВ</p>	<p>Тромбоцит-ассоциированные АТ</p> <p>Комплемент</p> <p>Время кровотечения</p> <p>Выживаемость тромбоцитов</p> <p>Гликокалицин</p>

Таблица 2.

Классификация по тяжести и подход к лечению геморрагического синдрома у детей с ИТП [13]

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

Таблица 3

Сравнение преимуществ и недостатков методов медикаментозного лечения ИТП

Метод лечения	Преимущества	Недостатки
ВВИГ	Максимально быстрый эффект	Требуют длительного

	Дифференциально-диагностический тест в отношении иммунной природы тромбоцитопении Мало побочных эффектов	внутривенного введения Высокая стоимость Редкие случаи асептического менингита Редкие случаи внутрисосудистого гемолиза
Глюкортикоиды		
1-2 мг/кг в течение 3-х недель	Частота ремиссии идентична другим видам терапии Низкая стоимость Пероральное введение	Относительно медленный подъем тромбоцитов Экзогенный гиперкортицизм Изменения поведения, бессонница
4-5 мг/кг в течение 4-7 дней	Быстрое достижение безопасного уровня тромбоцитов Низкая стоимость Пероральное введение	Более медленный подъем тромбоцитов по сравнению с ВВИГ Изменения поведения, бессонница
30 мг/кг в течение 3-х дней	Быстрое достижение безопасного уровня тромбоцитов Относительно низкая стоимость Возможность быстрого введения (30-60')	Повторное внутривенное введение Артериальная гипертензия Изменения поведения, бессонница
Анти-D ИГ	Возможность быстрого введения Однократное введение Быстрое достижение безопасного уровня тромбоцитов Дешевле ВВИГ	снижение Нв Ознобы, повышение температуры Редкие случаи тяжелого внутрисосудистого гемолиза