

# КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПЕРВИЧНОЙ ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ (Часть I)

А.Т. Фиясь, Б.И. Френкель

Кафедра госпитальной терапии

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

*Иммунная тромбоцитопения (ИТП) является самой частой иммунной гемопатией у взрослых и детей. В статье содержатся рекомендации по терминологии, диагностике и лечению ИТП, разработанные международной группой экспертов. Рекомендуется выделять впервые выявленную ИТП при длительности заболевания до трех месяцев, персистирующую ИТП при длительности 3-12 месяцев; хроническую ИТП при длительности более 12 месяцев.*

**Ключевые слова:** иммунная тромбоцитопения, классификация, взрослые, беременность, терапия.

*Immune thrombocytopenia (ITP) is the most common immune hemopathy in adults and children. In this article the recommendations for terminology, diagnostics, and therapy of ITP, developed by an international group of experts are considered. It is recommended to differentiate between newly diagnosed ITP with duration up to 3 months, persistent ITP (lasting for 3-12 months) and chronic ITP (persisting for more than 12 months).*

**Key words:** immune thrombocytopenia, classification, adults, pregnancy, therapy.

Иммунная тромбоцитопеническая пурпура (ИТП), известная как идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, является иммунообусловленным приобретенным заболеванием взрослых и детей, характеризуется преходящим или персистирующим снижением уровня тромбоцитов периферической крови ниже  $100,0 \cdot 10^9/\text{л}$  и, в зависимости от степени тромбоцитопении, повышенным риском кровотечения [1].

Концепция понимания механизмов ИТП сдвинулась от традиционного мнения о повышенной деструкции тромбоцитов, обусловленной аутоантителами (аутоАТ), к более комплексному механизму, в котором играют роль как нарушение продукции тромбоцитов, так и эффект, обусловленный Т-лимфоцитами. Эпидемиологические исследования показывают, что заболеваемость у взрослых примерно одинакова у мужчин и женщин, за исключением возрастного периода 30-60 лет, где соотношение заболевших мужчин и женщин составляет 1:5 [1, 2].

Диагноз «первичной ИТП» выставляется при отсутствии других причин, которые могут быть ассоциированы с тромбоцитопенией. Диагноз «вторичной ИТП» включает широкий спектр иммунообусловленных тромбоцитопений, исключая первичную ИТП. Вторичные формы включают тромбоцитопению вследствие приема медикаментов или при ассоциации с другими заболеваниями [системная красная волчанка (СКВ), ВИЧ-инфекция]. Сюда же относятся некоторые редкие формы вторичных ИТП: неонатальная аллоиммунная тромбоцитопеническая пурпура и посттрансфузионная пурпура. Для других вторичных форм ИТП необходимо указывать их причину. Например, «СКВ-ассоциированная или ВИЧ-ассоциированная». В случаях тромбоцитопении, развившейся при приеме медикаментов (за исключением миелосупрессивной терапии) выставляется диагноз медикаментозно обусловленной ИТП с указанием препарата [3]. Особое место среди лекарственных тромбоцитопений этой группы занимает гепарин-индуцированная тромбоцитопения, которая возникает у 1-3% больных на 6-14 день лечебного или профилактического применения нефракционированного или любого низкомолекулярного гепарина (крайне редко при применении дальтепарина). Эта форма связана с образованием АТ к комплексу «гепарин-антигепариновый тром-

боцитарный фактор 4», под влиянием чего развивается выраженная тромбоцитопения. В 20-30% случаев она осложняется тяжелыми тромбозами магистральных сосудов, преимущественно артерий конечностей. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения чаще возникает у больных при наличии иммунных заболеваний (СКВ, антифосфолипидный синдром – АФС и др.). В случаях возникновения тромбоцитопении в процессе гепаринотерапии препарат отменяется и больной переводится на другие антитромботические средства – синтетические пентасахариды, ксимелаготран, сулодексид. Дополнительно в терапию включают этапный плазмаферез и прием глюкокортикостероидов (ГКС) (преднизолон в дозе 40-60 мг/день) [3, 4].

В клинике необходимо различать первичную и вторичную ИТП, поскольку они различны по генезу и требуют различной терапии: для вторичной ИТП на первом месте стоит лечение имеющихся заболеваний. При медикаментозно обусловленной ИТП выздоровление наступает быстро после отмены препарата и в большинстве случаев требуются только трансфузии тромбоконцентрата без применения иммуномодуляторов, которые часто применяются при первичной ИТП. Сосуществование антинуклеарных АТ и/или АФС-АТ при отсутствии значимых клинических проявлений СКВ и/или АФС не дает возможность считать эти случаи вторичной ИТП, хотя наличие АФС-АТ не меняет тактики лечения у данных пациентов с ИТП [4].

**Фазы и степени тяжести заболевания.** ИТП подразделяются по продолжительности на первично диагностированную, персистирующую и хроническую формы. Термин «первично диагностированная ИТП» применяется для всех случаев ИТП при отсутствии видимых предшествующих клинических или лабораторных данных. Диагноз «персистирующая тромбоцитопения» выставляется пациентам с продолжительностью течения ИТП в период от 3 до 12 месяцев после установления диагноза. Эта категория включает пациентов, у которых не достигнута спонтанная ремиссия или ремиссия не сохраняется после прекращения лечения в период между 3 и 12 месяцами после установления диагноза [3, 5]. Отсутствие спонтанной ремиссии в течение этого периода является показанием к проведению более активной терапии, включая

спленэктомии. Термин «хроническая ИТП» применяется у пациентов, у которых ИТП сохраняется более 12 месяцев. Поскольку ИТП у взрослых обычно не связана с предшествующим вирусным или другими заболеваниями, она имеет чаще всего хроническое течение. У детей ИТП обычно быстро протекающая, со спонтанным выздоровлением в 2/3 случаев в срок до 6 месяцев. Степени тяжести ИТП – легкая, умеренная, тяжелая – коррелируются с выраженностью тромбоцитопении, поскольку снижение уровня тромбоцитов сочетается с повышенным риском кровотечения. Однако многие пациенты вообще не имеют проявлений геморрагического синдрома или имеют минимальную кровоточивость, и тяжесть тромбоцитопении не обуславливает риск кровотечений. Дополнительными факторами риска являются возраст, образ жизни, сопутствующая соматическая патология. Следует учесть, что в неевропейской популяции у здоровых людей уровень тромбоцитов часто находится в пределах  $100,0-150,0 \cdot 10^9/\text{л}$ . Снижается количество тромбоцитов у женщин в третьем триместре беременности при отсутствии клинических проявлений.

Термин «ИТП тяжелой степени» применяется у больных только при наличии клинически значимых кровотечений. Это является показанием к проведению терапии или к изменению терапии – применению различных препаратов, повышающих количество тромбоцитов, в повышенных дозах. Например, пациенты с хронической ИТП при уровне тромбоцитов  $2,0 \cdot 10^9/\text{л}$  при отсутствии петехий или экхимозов не могут быть отнесены к категории «ИТП тяжелой степени» [3].

**Диагностика ИТП.** В процессе диагностики при подозрении на ИТП необходимы тщательный сбор анамнестических данных, физикальное и лабораторное обследование [1, 4, 5].

**Дифференциальная диагностика ИТП и потенциально альтернативных тромбоцитопений при сборе анамнеза заболевания должна проводиться со следующими состояниями [1, 5]:**

- Ранее диагностированный или возможный высокий риск состояний, которые могут быть ассоциированы с ИТП: ВИЧ, гепатит С (HCV) или другие инфекции; аутоиммунные заболевания, включая СКВ; злокачественные новообразования; повторные вакцинации; заболевания печени, включая алкогольный цирроз печени.

- Прием медикаментов, хронический алкоголизм, употребление тонизирующих напитков.

- Заболевания костного мозга (КМ), включая миелодиспластический синдром (МДС), лейкозы и другие злокачественные новообразования; фиброз КМ, апластические, мегалобластные анемии; повторные трансфузии (возможность посттрансфузионной пурпуры) и повторные иммунизации.

- Врожденная тромбоцитопения: ТАР-синдром (тромбоцитопения с аплазией лучевой кости); радиоульнарный синостоз, врожденная амегакариоцитарная тромбоцитопения, синдромы Вискотт-Олдрича и Бернара-Сулье, болезнь фон Виллебранда IIb типа.

Примерно в 60% ИТП у детей выявляется предшествующая инфекция. Повышенный риск развития ИТП ассоциирован с вакцинацией против кори-паротита-краснухи. Врожденная тромбоцитопения может быть заподозрена у пациентов с длительно сохраняющейся тромбоцитопенией при отсутствии эффекта от лечения, а также с семейным анамнезом, отягощенным тромбоцитопенией или наличием кровотечений у кровных родственников [1].

**Физикальное обследование** обычно должно быть без отклонений от нормы, исключая наличие геморрагического синдрома. У пациентов молодого возраста может выявляться незначительное увеличение селезенки, но умеренная или массивная спленомегалия согласуется с наличием других причин для ИТП. Лихорадка, потеря массы тела, гепатомегалия или лимфоаденопатия могут указывать на наличие других заболеваний, таких, как СКВ, ВИЧ или лимфопролиферативные заболевания [1].

**Лабораторные исследования**, рекомендуемые для диагностики ИТП.

**Общий анализ крови с подсчетом количества тромбоцитов и ретикулоцитов.** При ИТП наблюдается изолированная тромбоцитопения при нормальных других показателях гемограммы. Может наблюдаться постгеморрагическая анемия, но степень ее тяжести пропорциональна частоте и длительности кровотечений; при этом в результате может быть снижение уровня сывороточного железа. При анемии количество ретикулоцитов может помочь определить, является ли она результатом снижения продукции или повышенной деструкции эритроцитов [1, 5].

**Оценка мазка периферической крови.** В нем можно выявить аномалии, не характерные для ИТП: шизоциты у пациентов с тромбоцитарной тромбоцитопенической пурпурой – гемолитико-уремическим синдромом; избыточное наличие гигантских или малых тромбоцитов бывает при врожденной тромбоцитопении. Псевдотромбоцитопения бывает при использовании растворов этилендиаминотетрауксусной кислоты (ЭДТА) вследствие агглютинации тромбоцитов при приготовлении мазка крови [1, 3, 5].

**Исследование КМ** может быть информативно у пациентов старше 60 лет, у которых имеется системная или аномальная симптоматика, или в тех случаях, когда предполагается спленэктомия. Обычно выполняется аспирация КМ и его биопсия. В дополнение к морфологическому исследованию должна выполняться проточная цитометрия и цитогенетическое исследование. Проточная цитометрия, в частности, помогает идентифицировать пациентов с вторичной ИТП при хроническом миелолейкозе.

**Количественное определение уровня иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgM)** проводится у взрослых больных и у детей с персистирующей или хронической ИТП. Снижение их уровня может наблюдаться при различных иммунодефицитах или селективном дефиците IgA. В таких случаях иммуносупрессивная терапия ИТП противопоказана. Хотя в целом уровень Ig должен быть определен до начала лечения IVIg, часто необходимо начинать urgentную терапию пациентов до получения результатов обследования [1, 6].

**Прямая проба Кумбса** положительна более чем у 20% больных с ИТП. Выполнение ее показано, если анемия ассоциирована с высоким уровнем ретикулоцитов или планируется терапия анти-D-Ig [1, 5, 6].

**Типирование резус-формулы** только при планировании терапии анти-D-Ig.

**Исследование на ВИЧ и носительство HCV.** Тромбоцитопения, ассоциированная с ВИЧ или вирусом гепатита С, клинически неотличима от первичной ИТП и может наблюдаться в течение нескольких лет до развития у пациента других симптомов. Поэтому рекомендуется обычное серологическое обследование на ВИЧ и/или HCV инфекцию у взрослых пациентов с подозрением на ИТП. Лечение инфекций может вызвать полную гематологическую ремиссию [5].

### Другие потенциально значимые исследования

**Определение антитромбоцитарных антител (АТ):** исследование на гликопротеин-специфические АТ в обычной практике не рекомендуется, поскольку уровень тромбоцит-ассоциированного IgG повышен как иммунной, так и неиммунной тромбоцитопении. Определение АФС-АТ: в обычной практике при отсутствии симптомов АФС не рекомендуется [1,5].

**Антиядерные АТ:** положительный результат может предопределить хроническое течение ИТП.

**Антитиреоидные АТ и исследование функции щитовидной железы.** Легкая степень тромбоцитопении может быть у пациентов как при гипертиреозе (возможное укорочение времени жизни тромбоцитов), так и при гипотиреозе (возможное снижение продукции тромбоцитов); часто сочетается с изменениями функции щитовидной железы. Можно рекомендовать исследование на наличие АТ к тиреоглобулину и тиреотропному гормону.

**Исследование на парвовирус и цитомегаловирусную инфекцию** как возможную причину тромбоцитопении

Исследование уровня тромбопоэтина, наличия незрелых тромбоцитов, времени жизни тромбоцитов, тромбоцит-ассоциированного IgG (PaIgG), длительности кровотечения и комплемента сыворотки не играют существенной роли в дифференциальной диагностике ИТП и других форм тромбоцитопений [1].

### Лечение ИТП у взрослых

В большинстве случаев при лечении ИТП чаще ставится цель достичь уровня тромбоцитов, достаточного для предупреждения кровотечений, нежели достижение их нормального уровня. Лечение пациентов с ИТП зависит от степени тяжести болезни и возраста пациента, поскольку риск кровотечений и летальность вследствие геморрагических проявлений повышается с возрастом: большинство летальных исходов вследствие кровотечений наблюдается у взрослых с ИТП при количестве тромбоцитов менее  $30,0 \cdot 10^9/\text{л}$ . Терапия редко показана пациентам с уровнем тромбоцитов около  $5,0 \cdot 10^9/\text{л}$  и, согласно современным рекомендациям, должна начинаться при наличии геморрагического синдрома, или при наличии дисфункции тромбоцитов или другого дефекта гемостаза, травмы, хирургического вмешательства, антикоагулянтной терапии, а также у пациентов, профессия или образ жизни которых предрасполагает к травматизму [1, 3, 5].

**Терапия первой линии:** начальная терапия у пациентов с первичной ИТП

**Кортикостероидная терапия.** ГКС являются стандартом для начала терапии. Они могут предотвращать кровотечения независимо от уровня тромбоцитов благодаря прямому действию на стенку сосудов. К сожалению, побочные эффекты при длительном применении ГКС часто перевешивают их лечебный эффект.

**Преднизолон** является стандартом начальной терапии первой линии у пациентов с ИТП. Доза препарата составляет обычно  $0,5\text{--}2,0 \text{ мг/кг/день}$  постоянно до достижения уровня тромбоцитов выше  $50,0 \cdot 10^9/\text{л}$ ; терапия может продолжаться в течение нескольких недель. Хотя лечение эффективно, пациенты имеют риск развития ГКС-обусловленных осложнений в зависимости от дозы и длительности терапии. Для предупреждения осложнений дозу преднизолона быстро ступенчато снижают по  $5 \text{ мг}$  каждые 5 дней до отмены при достижении ремиссии, а также при отсутствии эффекта после четырех недель терапии [1, 4, 5].

**Дексаметазон** рекомендуется для лечения пациентов с хронической рефрактерной ИТП, однако применение его в качестве препарата терапии первой линии является высокоэффективным. Применение дексаметазона в дозе  $40 \text{ мг/день}$  в течение 4-х дней (что эквивалентно  $400 \text{ мг}$  преднизолона в день) позволяет достичь ремиссии у 50% больных с первичной ИТП. Четыре цикла терапии дексаметазоном ( $40 \text{ мг/день}$  в течение 4-х дней) каждые 14 дней оказываются эффективными у 86% больных с ИТП со средней продолжительностью ремиссии около 8 месяцев. Позже может быть необходимым проведение еще 3-6 курсов такой же терапии в течение последующих 2-5 лет. Побочные эффекты могут наблюдаться в виде повышения веса, повышения аппетита, кушингоидного синдрома, сахарного диабета, задержки жидкости, остеопороза, уплотнения кожи, алопеции, гипертензии, дистресса ЖКТ с образованием язв, аваскулярного некроза, надпочечниковой недостаточности, развития оппортунистических инфекций [1, 5, 7].

**Метилпреднизолон** при парентеральном применении в высоких дозах ( $30 \text{ мг/кг/день}$  в течение 7 дней) эффективен у 80-95% больных с достижением эффекта через 5-8 дней от начала лечения. Однако вследствие кратковременности повышения количества тромбоцитов требуется поддерживающая терапия ГКС (преднизолон в дозе  $15\text{--}20 \text{ мг/день}$  с коррекцией дозы в зависимости от проявления геморрагического синдрома), иногда в течение 4-6 месяцев. Побочные эффекты сходны с таковыми при лечении дексаметазоном [1,5].

**Внутривенный анти-D-Ig (IV анти- D-Ig)** обычно рекомендуется применять у Rh(D)+ неспленэктомированных пациентов в дозе  $50\text{--}74 \text{ мкг/кг}$ ; эффект наблюдается через 4-5 дней и сохраняется в течение 3-4 недель, хотя у некоторых пациентов повышение уровня тромбоцитов сохраняется в течение нескольких месяцев. Препарат противопоказан при наличии аутоиммунной гемолитической анемии (может вызывать дополнительный гемолиз, повышение температуры тела). Перед применением препарата необходимо определить группу крови, выполнить прямую пробу Кумбса и определить количество ретикулоцитов периферической крови. Препарат может быть эффективной альтернативой IVIg, поскольку вводится быстро, изготавливается из малого пула донорской плазмы, оказывает более длительный эффект и может снижать необходимость脾эктомии. При введении более высокой дозы рекомендуется премедикация парацетамолом или ГКС (преднизолон в дозе  $20 \text{ мг}$ ) для предупреждения риска повышения температуры тела. Побочными эффектами могут являться доза-зависимая гемолитическая анемия и в редких случаях – ДВС-синдром с поражением почек. Введение анти-D-Ig внутримышечно или подкожно переносится более удовлетворительно взрослыми и детьми с хронической ИТП. У большинства пациентов повышение количества тромбоцитов наблюдается к концу первой недели от начала терапии [1, 5].

**IVIg.** Применение препарата в течение последних 20 лет показало наличие первичного эффекта, сравнимого с таковым при терапии ГКС, но более короткой продолжительности. Пациенты с ИТП при иммунодефицитах, помимо лечения высокими дозами препарата, требуют проведения поддерживающей терапии в дозе  $0,3\text{--}0,4 \text{ г/кг}$  каждые 3-4 недели. Поскольку введение препарата ассоциировано с высокой токсичностью (часто головные боли, иногда сильные), инфузия препарата продолжительная, иногда в течение нескольких часов. У пациентов с ИТП после введения IVIg наблюдается повышение уров-

ня тромбоцитов в течение 24 часов при введении в дозе 1 г/кг (1-2 введения в течение 2 дней) и в течение 5 дней при введении в обычном режиме (0,4 г/кг/день в течение 5 дней). Редкими побочными эффектами являются поражение почек и тромбозы, транзиторная нейтропения, лихорадка, тошнота, рвота, диарея, тахикардия. Повышение количества тромбоцитов обычно кратковременное, снижение до исходных показателей происходит через 2-4 недели после окончания лечения. У некоторых пациентов более выраженный результат достигается сочетанием препарата с ГКС. Препараты IVIg могут содержать небольшие количества IgA, что может вызывать анафилактикоидные реакции у пациентов с дефицитом IgA; в таких случаях рекомендуется применение IgA-деплецированного IVIg [1, 2, 3, 7].

Для быстрого купирования и предотвращения тяжелых геморрагий при всех видах ИТП показано внутривенное введение **рекомбинантного фактора VIIIa (НовоСэвен)** по 30-50 мкг/кг 3 раза в день. Этот препарат обладает «обходным» действием на гемостаз (коагуляция по внешнему механизму), образуя в местах повреждения сосудистой стенки большое количество тромбина, в связи с чем и связан его высокий гемостатический эффект при различных нарушениях гемостаза, хотя он не оказывает прямого влияния на количество тромбоцитов [1].

#### Варианты терапии второй линии у взрослых пациентов с ИТП

**Медикаментозная терапия.** **Азатиоприн** применяется в дозе 1-2 мг/кг/день (максимальная доза 150 мг/день) длительно в течение 1-2 лет. Достижение приемлемого уровня тромбоцитов происходит обычно через 3-6 месяцев от начала терапии. Часто достаточно эффективно применение более низких доз препарата. Азатиоприн малотоксичен, примерно у 25% больных после достижения ремиссии поддерживающая терапия не требуется [1, 4, 5].

**Циклоспорин А** в дозе 2,5-3 мг/кг/день эффективен у пациентов с ИТП как в качестве монотерапии, так и в сочетании с ГКС, хотя у некоторых пациентов может развиться поражение почек. Клиническое улучшение наблюдается у 80% пациентов, резистентных к терапии первой линии с достижением полной ремиссии в 40% случаев. Побочные эффекты выражены умеренно и включают тошноту, ОПН (крайне редко), гипертензию, миалгии, нейропатию, гингивальную гиперплазию, гипертрихоз [1,5,7].

**Циклофосфамид** является иммуносупрессором и применяется или перорально в дозе 1-2 мг/кг/день ежедневно на протяжении не менее 16 недель, или внутривенно в дозе 0,3-1,0 г/м<sup>2</sup> 1-3 раза каждые 2-4 недели у пациентов с резистентностью к ГКС и/или при отсутствии эффекта от спленэктомии. Из редких осложнений отмечается азооспермия, тошнота, рвота, нейтропения, тромбозы глубоких вен и развитие острого миелобластного лейкоза [1, 5].

**Даназол** является препаратом группы андрогенов и применяется перорально в дозе 10-15 мг/кг/день в 2-4 приема, оказывает хороший эффект у спленэктомированных пациентов. Частыми побочными эффектами являются гипертрихоз лица, аменорея, повышение уровня трансaminaз и холестерина. Ремиссия достигается у 46% пациентов с продолжительностью 6-13 лет при условии приема даназола не менее 37 месяцев [3, 7, 9].

**Дапсон** является резервным кортикостероидом, который обычно применяется в дозе 75-100 мг/день. Его применение позволяет отсрочить спленэктомию до 32 меся-

цев у пациентов с ИТП, резистентных к терапии ГКС первой линии, однако он малоэффективен у пациентов после спленэктомии. Побочными эффектами являются гемолитическая анемия и метгемоглобинемия [3, 7, 9].

**Микофенолат мофетил**, антипролиферативный иммуносупрессант, применяется в постепенно повышающихся дозах (от 250 мг до оптимума в 1000 мг/день 2 раза в неделю в течение 2 недель). Применяется при рефрактерной форме ИТП, повышение уровня тромбоцитов выше 80,0·10<sup>9</sup>/л отмечено у 78% больных [2, 3, 7, 9].

**Ритуксимаб** (мабтера) является химерным моноклональным антителом с высокой специфичностью к антигену CD20, который экспрессируется только зрелыми В-лимфоцитами. Он вызывает значительную, хотя и временную, деплецию В-клеток, и этот эффект дает обнадеживающие результаты при лечении тяжелых аутоиммунных заболеваний. Принципиальный механизм действия ритуксимаба при ИТП обусловлен деплецией В-лимфоцитов и последующим ингибированием патологической активности В-клеток, таких как продукция аутоАТ, специфических для гликопротеинов тромбоцитов и мегакариоцитов (гликопротеины P<sub>b</sub>/P<sub>IIIa</sub> и P<sub>b</sub>/IX), секреция цитокинов и активность антиген-презентирующих клеток. Он также оказывает непрямой регуляторный эффект на Т-лимфоциты [6]. Это воздействие подтверждается быстрым повышением уровня тромбоцитов у большинства леченных ритуксимабом пациентов с ИТП. При применении в дозе 375 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1 раз в неделю на протяжении 4-х недель он вызывает повышение количества тромбоцитов выше 50,0·10<sup>9</sup>/л у 60% больных с ИТП без дополнительной поддерживающей терапии, причем у 40% больных наблюдается полная клинико-гематологическая ремиссия. Эффективна также доза 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно еженедельно в течение 4-х недель, однако положительный эффект наступает медленнее. Повышение уровня тромбоцитов наблюдается спустя 2-8 недель от начала терапии. Большинство пациентов с длительной ремиссией в случае рецидива положительно отвечают на повторную терапию ритуксимабом. Весьма эффективна комбинация ритуксимаба с высокими дозами дексаметазона в качестве терапии первой линии. Ритуксимаб противопоказан для пациентов с признаками активного гепатита В. Побочным эффектом терапии ритуксимабом является развитие прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатии, особенно при комбинации с иммуносупрессорами [11].

**Агонисты рецепторов тромбопоэтина (ТПО)** – эльтромбопаг и ромиплостим (энплейт). Терапевтическое действие состоит в большей степени в стимуляции продукции тромбоцитов, нежели в иммуномодуляции. ТПО является первичным фактором регуляции продукции тромбоцитов, и агонисты рецепторов ТПО, активируя рецепторы, повышают продукцию тромбоцитов. Энплейт применяется в дозе 1-10 мкг/кг подкожно еженедельно; эльтромбопаг применяется перорально в дозе 25-50-75 мг/день. Оба препарата являются высокоэффективными при лечении пациентов с хронической или рецидивирующей ИТП и повышают уровень тромбоцитов как у здоровых людей, так и у пациентов с ИТП через 2 недели после начала терапии. Курс лечения длится до 6 месяцев, причем эффект при лечении энплейтом выше, чем при лечении эльтромбопагом. Полные ремиссии наблюдаются в течение 4-х лет; у большинства пациентов нет необходимости в поддерживающей терапии ГКС и/или IVIg. Побочными эффектами терапии являются развитие ретикулинового фиброза КМ и нарушение функции пече-

ни, редко – тромбозы. В дальнейшем требуется проведение длительной поддерживающей терапии [2, 4, 5, 10].

**Винкристин** в дозе 1,0 мг/м<sup>2</sup> внутривенно один раз в неделю в течение одного месяца может вызвать повышение уровня тромбоцитов в течение 3-х недель терапии, эффект более выражен у больных после спленэктомии [1, 3, 9].

**Спленэктомия** при ИТП эффективна у 80% больных с сохранением ремиссии до 5 лет, у 60% пациентов без проведения поддерживающей терапии, однако у 20% пациентов через разные сроки развивается рецидив заболевания. В зависимости от клинических данных, спленэктомия рекомендуется проводить не ранее, чем через 6 месяцев после установления диагноза, поскольку спонтанное улучшение или поздняя ремиссия может наблюдаться спустя 6-12 месяцев после установления диагноза. Поскольку ИТП и спленэктомия ассоциируются с риском тромбоэмболии, необходима послеоперационная профилактика тромбозов применением низкомолекулярных гепаринов. Необходимо также учитывать возможность наличия дополнительной доли селезенки при подготовке к спленэктомии. Через две недели после спленэктомии рекомендуется проведение вакцинации против пневмококка, менингококка *C* и *Haemophilus influenzae*. Вакцинация неэффективна у пациентов, которые получали ритуксимаб в предыдущие 6 месяцев [1, 7, 8].

**Варианты терапии у больных с рецидивом ИТП после проведения терапии первой и второй линии.** Около 20% пациентов не достигают достаточного уровня тромбоцитов (сохраняется тромбоцитопения тяжелой степени) после спленэктомии или после проведения терапии первой и второй линии. В таких случаях применяются следующие варианты терапии [1, 7, 8].

**Комбинированная химиотерапия** может быть эффективной у некоторых пациентов с хронической рефрактерной ИТП. Применяется следующая схема:

- циклофосфан 100-200 мг/день внутривенно 1-7 дни;
- преднизолон 0,5-1,0 мг/кг/день перорально 1-7 дни;
- винкристин 2 мг внутривенно 1-й день.

Схема может быть дополнена назначением азатиоприна в дозе 100 мг/день перорально или этопозида в дозе 50 мг/день перорально 1-7 дни. Терапия хорошо переносится, но есть определенный риск развития вторичных новообразований [7, 9].

**Сампрат-1Н** является альтернативным вариантом терапии у пациентов тяжелой рефрактерной ИТП, однако может вызывать тяжелую иммуносупрессию, тромбозы мозговых вен, внутрисосудистый гемолиз и требует дополнительной длительной антибактериальной, антивирусной и антифунгицидной терапии [7].

**Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток** (ТГСК) показана только пациентам с тяжелой хронической рефрактерной ИТП, осложненной кровотечениями, при отсутствии эффекта от других методов лечения [1, 7].

**Агонисты рецепторов ТПО** ромипластин (энплеит) и эльтромбопаг эффективны у пациентов после спленэктомии при рефрактерной ИТП. Энплеит может применяться на протяжении 4 месяцев с хорошим эффектом без кумулятивной токсичности [3, 4, 5, 6].

**Неотложная терапия.** Срочное повышение уровня тромбоцитов у некоторых пациентов с ИТП необходимо в случаях оперативного вмешательства, при высоком

риске кровотечения или при кровоизлиянии в головной мозг, желудочно-кишечных кровотечениях и кровотечениях из мочеполовых путей. Хотя переход от ГКС к IVIg или анти-D-Ig может быть в таких случаях эффективным, рекомендуется проведение комбинированной терапии первой линии: преднизолон и IVIg; эффективны также высокие дозы метилпреднизолона (не менее 30 мг/кг/день). Дополнительная терапия включает трансфузии тромбоконцентрата при возможности в комбинации с IVIg и неотложную спленэктомию. Быстрый эффект может наступить после введения винкристина в комбинации с другими препаратами.

Пероральное применение эписилон-аминокапроновой кислоты (1-4 г каждые 4-6 часов) или транексамовой кислоты (1 г 3 раза в день) может оказывать эффект у пациентов при экстракции зубов или малых хирургических процедурах. Плазмаферез применяется у небольшого количества больных с острой ИТП и неэффективен у пациентов с хронической ИТП [1, 2, 3, 7].

### Литература

1. Баркаган, З.С. Тромбоцитопения / З.С. Баркаган. В кн.: Руководство по гематологии (под ред. А.И.Воробьева). – М., Ньюдиамед. – 2005. – т.3. – С. 31-34.
2. Масчан, А.А. Иммунная тромбоцитопения у детей: от консенсуса в терминологии к консенсусу в лечении. / А.А. Масчан, А.Г.Румянцев. *Вопр. гем/онкол. и иммунопат. в педиатрии.* – 2010. – т.9. – №1. – С. 5-13.
3. Масчан, А.А. Рекомендации Российского совета экспертов по диагностике и лечению больных первичной иммунной тромбоцитопенией. / А.А. Масчан, А.Г.Румянцев, Л.Г.Ковалева и др. *Онкогематология.* – 2010. – №3. – С. 36-45.
4. Обзор данных по исследованию препарата энплеит, представленных на съезде Американского общества гематологов. *Онкогематология.* – 2010. – №1. – С. 64-67.
5. Bussel, J.B. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplastin in thrombocytopenic patients with chronic ITP. / Bussel J.B., Kuter D.J., Pullarkat V. et al. *Blood.* – 2009. – Vol.113. – № 10. – P. 2161-2171.
6. Bussel, J.B. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. / Bussel J.B., Provan D., Shamsi T. et al. *Lancet.* – 2009. – Vol.373. – № 9664. – P. 641-649.
7. Figueroa, M. Combination therapy in refractory immune thrombocytopenic purpura. / Figueroa M., Gehlsen J., Hammond D. et al. *N. Engl. J. Med.* – 1993. – Vol.328. – №17. – P. 1226-1229.
8. Kojouri, K. Splenectomy for adults patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, predication of response, and surgical complications. / Kojoury K., Vesely S.K., Terrell D.R. et al. *Blood.* – 2004. – Vol.104. – № 9. – P. 2623-2634.
9. Provan, D. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia / D. Provan, R. Stasi, A.C. Newland et al. *Blood.* – 2010. – Vol.115. – № 2. – P. 168-182.
10. Rodeghiero, F. Standardization of terminology, definition and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group / F. Rodeghiero, R. Stasi, T. Gersheimer. -*Blood.* – 2009. – Vol.113. – № 11. – P. 2386-2391.
11. Zaja, Z. Dexametazone plus rituximab yields higher sustained response rates than dexametazone monotherapy in adults with primary immune thrombocytopenia / Z.Zaja, M.Baccarani, P.Mazza et al. *Blood.* – 2010. – Vol.115. – № 14. – P. 2755-2762.

Поступила 23.02.2011