

УДК 616.155.294

## КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКОЙ ПУРПУРЫ

### Часть II. ЛЕЧЕНИЕ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКОЙ ПУРПУРЫ У ВЗРОСЛЫХ

А.Т. Фиясь, Б.И. Френкель

Кафедра госпитальной терапии

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

*Во второй части лекции представлены современные рекомендации по лечению беременных и детей с различными формами идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (ИТП). При необходимости лечения рекомендуется введение высоких доз внутривенного иммуноглобулина (Ig) и применение новых классов терапевтических агентов, агонисты рецепторов тромбопоэтина (ТПО) и анти-CD20 антител (ритуксимаб) в лечении ИТП у детей и во время беременности.*

**Ключевые слова:** иммунная тромбоцитопения, дети, беременность, лечение

*The second part of the lecture presents modern guidelines on the treatment of pregnant women and children with different forms of immune thrombocytopenic purpura (ITP). In case of the required treatment high doses of intravenous immunoglobulin (IVIg) and new classes of therapeutic agents, thrombopoietin receptor agonists and anti-CD20 antibodies (rituximab) are recommended for the treatment of ITP in children and during pregnancy.*

**Key words:** immune thrombocytopenia, children, pregnancy, therapy.

#### Тромбоцитопения у беременных

Количество тромбоцитов обычно ниже у беременных женщин. Эта гестационная тромбоцитопения обусловлена комбинацией гемодилуции и повышенной активности тромбоцитов. Снижение количества тромбоцитов на 10% типично для конца третьего триместра. Женщины с ранее диагностированной ИТП при беременности могут иметь рецидив. Беременность обычно ассоциирована с прокоагулянтным статусом: перед родами повышается уровень фибриногена, фVIII и фактора фон Виллебранда; снижается фибринолитическая активность и активность протеина S. В результате этого уменьшаются симптомы и риск кровоточивости при наличии ИТП у беременных [1].

Диагноз ИТП выставляется при исключении других причин тромбоцитопении в период беременности, т.е. применяются тесты для исключения альтернативных причин тромбоцитопении. Диагностика ИТП у беременных проводится по общим принципам, но имеются дополнения и исключения: гестационная тромбоцитопения, преэклампсия, ДВС-синдром, дефицит фолатов, массивные маточные геморрагии, острая жировая дистрофия печени, антифосфолипидный синдром (АФС). Не рекомендуется исследование костного мозга (КМ) для установления диагноза ИТП. Определение материнского антиромбоцитарного Ig не применяется в рутинной диагностике ИТП при беременности [2, 3, 5].

**Лечение ИТП у беременных.** Беременность у женщин с ИТП может протекать с небольшим риском появления геморрагического синдрома как у матери, так и у плода. Хотя количество тромбоцитов может снижаться в третьем триместре, часто их уровень повышается в предродовом периоде.

В течение первого и второго триместра терапия ИТП проводится [1, 5]:

- при наличии у пациентки геморрагического синдрома,
- при снижении количества тромбоцитов ниже  $20,0 \cdot 10^9/\text{л}$ ,
- при необходимости быстро повысить количество тромбоцитов в случае предполагаемого оперативного вмешательства.

Пациентки с количеством тромбоцитов не менее  $30,0 \cdot 10^9/\text{л}$  обычно не требуют проведения терапии, но нуждаются в более частом гематологическом контроле.

При необходимости выполнения эпидуральной анестезии количество тромбоцитов должно быть не менее  $75,0 \cdot 10^9/\text{л}$  во избежание образования эпидуральных гематом и развития неврологической симптоматики. Для выполнения кесарева сечения уровень тромбоцитов должен быть не ниже  $50,0 \cdot 10^9/\text{л}$  [2, 4, 5].

Варианты первичной терапии у беременных с ИТП сходны с таковыми у других взрослых пациентов с ИТП. Препаратами терапии первой линии являются глюкокортикостероиды (ГКС) и IVIg. Могут применяться также внутривенный анти-D-Ig (IV-анти-D-Ig), спленэктомия и азатиоприн. Винкристин, ритуксимаб, даназол, агонисты рецепторов тромбопоэтина (ТПО) и большинство иммуносупрессоров не должны применяться при беременности в связи с возможным их тератогенным действием [1, 3, 4, 5, 7].

#### Терапия первой линии при первично диагностированной ИТП

**Кортикостероиды.** Преднизолон в малых дозах (10-20 мг/день) может повысить количество тромбоцитов до уровня, достаточного для достижения эффективного гемостаза. Такие малые дозы в целом эффективны, но могут спровоцировать гипертензию, остеопороз, повышение массы тела, психозы. После родов необходимо определять количество тромбоцитов и дозу ГКС снижать постепенно медленно во избежание быстрого снижения количества тромбоцитов. Хотя преднизолон метаболизируется в плаценте 11-бета-гидроксилазой, высокие его дозы могут влиять на плод. Малые дозы преднизолона не оказывают положительного эффекта на уровень тромбоцитов плода [1, 2].

**IVIg.** Если терапия ГКС неэффективна и наблюдаются побочные эффекты или необходимо быстро повысить количество тромбоцитов, можно применять IVIg. Действие его такое же, как и у небеременных женщин. Инфузии IVIg обычно хорошо переносятся и могут проводиться повторно с целью предупреждения появления геморрагий и сохранения адекватного количества тромбоцитов в предродовом периоде [1, 2, 4, 5].

**IV-анти-D-Ig** у несplenэктомированных Rh(D)-положительных пациентов является эффективным и надежным методом терапии матери и плода во втором и третьем триместрах. Обычно достаточно достичь уровня тромбоцитов около  $50,0 \cdot 10^9/\text{л}$ . Хотя осложнения бывают

не часто, необходимо учитывать возможность развития неонатальной желтухи, анемии и появления положительной прямой пробы Кумбса в послеродовом периоде [2, 4, 5, 6].

#### Варианты лечения беременных в рецидиве после терапии первой линии

Комбинированная терапия первой линии при рефрактерной ИТП может проводиться в последнюю неделю перед родами. Применение высоких доз метилпреднизолона (1000 мг) возможно в комбинации с IVIg или азатиоприном и показано у беременных пациенток, рефрактерных к терапии пероральными ГКС или IVIg. Применение циклоспорина А во время беременности не оказывает токсического действия на мать и плод. Если необходима спленэктомия, она выполняется лапароскопически во втором триместре, желательно до 20-й недели беременности. Необходима вакцинация во время беременности или после родов [5].

Прерывание беременности при ИТП производится крайне редко и показания к ней зависят от наличия прогрессирующих заболеваний матери в период беременности и наличия противопоказаний для беременности [4, 5].

**Профилактика и лечение новорожденных от матерей с ИТП.** Нет данных, что кесарево сечение безопаснее для плода с тромбоцитопенией, нежели роды через естественные родовые пути. Большинство геморрагических проявлений у новорожденных наблюдается спустя 24-48 часов после родов вследствие максимального снижения уровня тромбоцитов в этот период. В целом неонатальная ИТП (при наличии ИТП у матери) наблюдается только в 3% случаев, но бывает гораздо чаще у недоношенных детей. Уровень фетальных или неонатальных тромбоцитов не связан реально с уровнем тромбоцитов матери, уровнем АТ к тромбоцитам и эффектом от выполненной спленэктомии у матерей с ИТП. После родов необходимо определить количество тромбоцитов в пуповинной крови и до получения результатов следует избегать внутримышечных инъекций. У новорожденных при уровне тромбоцитов ниже  $50,0 \cdot 10^9/\text{л}$  показана транскраниальная ультразвукография. Хотя проведение терапии у новорожденных требуется редко, при наличии геморрагического синдрома или количестве тромбоцитов менее  $20,0 \cdot 10^9/\text{л}$  введение IVIg в дозе 1 г/кг (при необходимости повторно) вызывает быстрое их повышение. Угрожающий жизни геморрагический синдром требует трансфузии тромбоцитов в сочетании с введением IVIg. Если у новорожденных от матерей с ИТП развивается тромбоцитопения тяжелой степени и геморрагический синдром, необходимо углубленное лабораторное обследование для исключения неонатальной аллоиммунной тромбоцитопении. В этих случаях наблюдается прогрессирование тромбоцитопении у плода при последующих беременностях. Несмотря на тромбоцитопению, ИТП у беременных может быть ассоциирована с протромботическим статусом при наличии АФС или других факторов, что требует профилактики венозного тромбоза [1, 4, 5].

#### Диагностическая тактика при подозрении на ИТП у детей

**Дифференциальный диагноз.** Хотя у детей ИТП обычно протекает остро, кровоточивость или пурпура могут медленно прогрессировать в течение недель или месяцев, что соответствует хроническому варианту болезни. В таких случаях необходимо исключить другие заболевания, могущие напоминать ИТП. В случае наблюдения

детей с подозрением на ИТП, даже в типичных случаях, необходимо повторное исследование периферической крови и морфологии мазка периферической крови для исключения других гематологических заболеваний. Детям с семейной врожденной тромбоцитопенией иногда ошибочно выставляют диагноз первичной ИТП. Врожденная патология должна предполагаться при наличии семейного анамнеза, наличии тромбоцитопении в раннем детстве. Дети старшего возраста чаще имеют хроническое течение ИТП. Другие аутоиммунные заболевания – СКВ, тяжелые иммунодефицитные состояния, аутоиммунный лимфопролиферативный синдром – должны быть исключены в случаях наличия мультилинейных аутоиммунных цитопений. Исследование КМ у детей с первично диагностированной ИТП рекомендуется только при наличии других аномалий, кроме изолированной тромбоцитопении, в мазках крови или в анализе крови, а также при наличии системной патологии (например, костных болей) или у пациентов при увеличении селезенки. Также исследование КМ показано при минимальном улучшении или рефрактерности в случае проведения терапии первой линии. Для пациентов с первично диагностированной ИТП при отсутствии повышения уровня тромбоцитов в течение 3-6 месяцев от начала терапии показано следующее обследование [1, 2, 5]:

- исследование КМ,
- тесты на наличие инфекции (ВИЧ, HCV, Helicobacter pylori),
- определение антинуклеарных АТ,
- определение АФС-АТ, антикардиолипидных АТ и волчаночных антикоагулянтов,
- определение сывороточных IgG, IgA, IgM,
- изменение медикаментозной терапии.

**Общие принципы лечения ИТП у детей.** Только 3% детей с ИТП имеют клинически значимые симптомы типа обильных носовых кровотечений или кровотечений из желудочно-кишечного тракта; внутричерепные кровоизлияния у детей с ИТП бывают в 0,1-0,5% случаев [1, 2, 5]. Выраженная кровоточивость отмечается у детей с уровнем тромбоцитов менее  $10,0 \cdot 10^9/\text{л}$ . Факторами риска для них являются черепно-мозговая травма и прием медикаментов, нарушающих функцию тромбоцитов. Показаниями для лечения детей с ИТП являются сопутствующие васкулиты или коагулопатии. Необходимо учитывать множество факторов при решении вопроса – лечить или не лечить детей с ИТП, включая наличие кровотечений, уровень тромбоцитов и род занятий, предрасполагающих к травматизму. Согласно рекомендациям международной группы экспертов, следует подходить к решению вопроса о необходимости лечения детей с впервые выявленной ИТП консервативно, руководствуясь только тяжестью геморрагического синдрома и индивидуальным риском развития тяжелого кровотечения, а не количеством тромбоцитов. Для облегчения принятия решения разработаны также степени тяжести болезни и рекомендации в отношении терапии [1, 2, 4, 5].

– 1-я степень тяжести: минимальная кровоточивость, не более 100 петехий и/или пяти небольших гематом (диаметром до 3 см); нет кровоточивости слизистых; показано наблюдение.

– 2-я степень тяжести: легкая кровоточивость, множественные петехии (более 100) и/или более пяти крупных гематом (диаметром более 3 см), нет кровоточивости слизистых; показано наблюдение или лечение у отдельных пациентов.

– 3-я степень тяжести: умеренная кровоточивость, кровоточивость слизистых, «опасный» образ жизни; показано лечение у 50% больных.

– 4-я степень тяжести: кровоточивость слизистых или подозрение на внутреннее кровотечение; показано лечение всем пациентам.

Большинство детей с незначительными, легкими или умеренными симптомами могут лечиться амбулаторно поддерживающей терапией: (антифибринолитики, оральные контрацептивы), наблюдение 2-3 раза в месяц [2, 4].

Принципы лечения детей с персистирующей и рефрактерной ИТП такие же, как и при первично диагностированной ИТП. У многих детей стабилизация и отсутствие симптомов бывает при количестве тромбоцитов  $20-30,0 \cdot 10^9/\text{л}$ . Лечение продолжается в зависимости от риска кровотечения и степени активности ребенка. Проблемой являются менструации, при которых необходимо принимать антифибринолитики и гормонотерапию.

**Лечение ИТП у детей (медикаментозное).** Необходимо проводить лечение у детей с симптоматикой выраженной кровоточивости, а также при умеренной кровоточивости с повышенным риском кровотечений [1, 2, 4].

#### Терапия первой линии с целью быстрого повышения количества тромбоцитов

**Внутривенный анти-D-Ig** может вводиться Rh(D)<sup>+</sup> детям в виде быстрой инфузии с целью достижения быстрого эффекта в повышении количества тромбоцитов. Могут быть осложнения в виде внутрисосудистого гемолиза (крайне редко), ДВС-синдрома и поражения почек.

**IVIg** быстро повышает количество тромбоцитов более чем у 80% пациентов, быстрее, чем ГКС. Транзиторные побочные эффекты (лихорадка, головная боль, тошнота, рвота) могут наблюдаться при введении препарата в дозе 1 г/кг. При введении препарата в дозе 0,4 г/кг/день в течение 2-5 дней есть вероятность необходимости повторных курсов в связи с кратковременным повышением количества тромбоцитов.

**ГКС** (преднизолон в дозе 1-2 мг/кг/день) может эффективно индуцировать ответ у детей. Более высокие дозы (4 мг/кг/день) в течение 3-4 дней повышают уровень тромбоцитов выше  $50,0 \cdot 10^9/\text{л}$  через 72 часа после начала терапии. Поскольку при длительном применении ГКС наблюдаются серьезные побочные эффекты, преднизолон должен применяться только до достижения уровня тромбоцитов, обеспечивающего гемостаз.

**Неотложная терапия у детей с ИТП.** При угрожающих жизни состояниях (как и у взрослых пациентов) необходимы трансфузии тромбоцитов в дозах, превышающих обычные в 2-3 раза, в сочетании с высокими дозами ГКС, вводимыми внутривенно, и IVIg или внутривенным введением анти-D-Ig. Целью лечения является повышение количества тромбоцитов до уровня, при котором риск кровотечения минимальный. В некоторых случаях может быть выполнена неотложная спленэктомия по жизненным показаниям [1,4,5].

#### Варианты лечения персистирующей или хронической ИТП у детей

Целью лечения детей в таких случаях является достижение уровня тромбоцитов, достаточного для гемостаза, с применением терапии первой линии (IVIg, внутривенный анти-D-Ig, короткие курсы ГКС.) Цитостатические препараты у детей могут применяться только в крайних случаях. При отсутствии эффекта от терапии первой линии применяются следующие варианты терапии [1, 2, 3, 5].

**Дексаметазон** в дозе 28-40 мг/м<sup>2</sup>/день эффективен у ранее не леченых пациентов моложе 18 лет в 86% случаев, причем у 67% этих больных уровень тромбоцитов

выше  $50,0 \cdot 10^9/\text{л}$  сохраняется в среднем на протяжении 26 месяцев. Побочными эффектами являются бессонница, агрессивное поведение и снижение концентрации внимания.

Высокие дозы метилпреднизолона (30 мг/кг/день в течение трех дней плюс 20 мг/кг/день в последующие 4 дня) применяются как альтернатива IVIg.

**IV-анти-D-Ig:** методика лечения идентична применяемой в терапии первой линии.

Ритуксимаб в дозе 100мг/м<sup>2</sup> или 375 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1 раз в неделю на протяжении четырех недель оказывает эффект у 31-68% больных спустя 3-5 недель после начала лечения. Из осложнений возможно развитие сывороточной болезни, артралгий, зуда и субфебрильной температуры тела [6, 7].

**Моно- или полихимиотерапия** с применением циклоспорина А, азатиоприна, IVIg, анти-D-Ig, преднизолона, винкристина и даназола в режимах, сходных с таковыми при лечении рецидива ИТП у взрослых больных. В настоящее время нет четких рекомендаций по применению данного варианта терапии у детей.

**Агонисты рецепторов тромбопоэтина.** Обнадёживающие результаты получены при их применении у взрослых. У детей их применение рекомендуется не только при хронической ИТП, но также при персистирующей ее форме с выраженной симптоматикой и резистентностью к терапии первой линии [2, 3, 4, 5].

**Спленэктомия** с предварительной вакцинацией и антибиотикопрофилактикой является эффективным методом лечения педиатрической ИТП, но редко рекомендуется у детей в связи с риском развития сепсиса в последующем [1, 2, 4, 5].

При лечении ИТП у детей рекомендуется воздерживаться от применения интерферона и Campath-1H [4].

В целом за последние 15 лет достигнут значительный прогресс в понимании патофизиологических механизмов и терапии ИТП. Выявлены факторы риска, оказывающие влияние на ответ при проведении терапии, внедрены новые препараты и схемы лечения с учетом индивидуальных особенностей пациентов: возраста, степени тяжести и формы ИТП.

#### Литература

1. 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.
2. Рекомендации Российского совета экспертов по диагностике и лечению больных первичной иммунной тромбоцитопенией / А.А. Масчан [и др.] // *Онкогематология.* – 2010. – №3. – С. 36-45.
3. Обзор данных по исследованию препарата энплейт, представленных на съезде Американского общества гематологов // *Онкогематология.* – 2010. – №1. – С.64-67.
4. Combination therapy in refractory immune thrombocytopenic purpura / M. Figueroa [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1993. – Vol. 328. – № 17. – P. 1226-1229.
5. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia / D. Provan [et al.] // *Blood.* – 2010. – Vol. 115. – № 2. – P.168-182.
6. Rodeghiero, F. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group / F. Rodeghiero, R. Stasi, T. Gerusheimer // *Blood.* – 2009. – Vol. 113. – № 11. – P. 2386-2391.
7. Dexametazone plus rituximab yields higher sustained response rates than dexametazone monotherapy in adults with primary immune thrombocytopenia / Z. Zaja [et al.] // *Blood.* – 2010. – Vol. 115. – №14. – P. 2755-2762.

Поступила 23.02.2011