

В.В. Войцеховский¹, Т.В. Есенина², Е.А. Филатова², К.М. Мишкурова², Н.А. Федорова²

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНОЙ ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ

¹Амурская государственная медицинская академия, 675000, ул. Горького, 95, тел. 8-(4162)-31-90-20, e-mail: agma@nm.ru;

²Амурская областная клиническая больница, 675028, ул. Воронкова, 26, тел. 8-(4162)-23-85-22, e-mail: AOKB@amurzdraz.ru, г. Благовещенск

Резюме

В статье изложен опыт лечения первичной иммунной тромбоцитопении (ИТП) в гематологическом отделении Амурской областной клинической больницы. При наличии показаний к лечению ИТП первым этапом в большинстве случаев являлось назначение преднизолона (1-2 мг/кг веса в сутки в таблетках, в течение 1 месяца), при неэффективности выполнялась спленэктомия или назначались антагонисты рецепторов тромбопоэтина. При рецидивировании ИТП после спленэктомии использовали ритуксимаб, что способствовало достижению стойкой ремиссии в таких ситуациях. У беременных пациенток с ИТП, нуждающихся в лечении, применяли препараты внутривенных иммуноглобулинов на сроке до 20 недель, после 20 недель присоединяли терапию глюкокортикоидами (чаще пульстерапию метилпреднизолоном или дексаметазоном). При своевременной диагностике заболевания и назначении адекватной терапии в подавляющем большинстве случаев прогноз заболевания был благоприятным.

Ключевые слова: первичная иммунная тромбоцитопения, лечение.

V.V. Wojciechowski¹, T.V. Yesenina², E.A. Filatova², K.M. Mishkurova², N.A. Fedorova²

PECULIARITIES OF TREATMENT OF PRIMARY IMMUNE THROMBOCYTOPENIA

¹Amur State Medical Academy;

²Amur Regional Clinical Hospital, Blagoveshchensk

Summary

The article describes the experience of treating primary immune thrombocytopenia (ITP) in the hematology department of the Amur Regional Clinical Hospital. In the presence of indications for ITP treatment, the first stage in most cases was the administration of prednisone (1–2 mg/kg body weight per day in tablets, for 1 month), if it has been ineffective, splenectomy was performed or thrombopoietin receptor antagonists were administered. In case of recurring ITP after splenectomy, rituximab was used, that contributed to the achievement of stable remission in such situations. In pregnant patients with ITPs who require treatment, intravenous immunoglobulin preparations were used for up to 20 weeks, after 20 weeks therapy, glucocorticoids were added (usually pulp therapy with methylprednisolone or dexamethasone). With the timely diagnostics of the disease and adequate therapy administration in the majority of cases, the prognosis of the disease was favorable.

Key words: primary immune thrombocytopenia, treatment.

Тромбоцитопенией в отечественной литературе называется состояние, при котором количество тромбоцитов в периферической крови снижается менее $150 \times 10^9/\text{л}$ [1], хотя в настоящее время по международным критериям термин «тромбоцитопения» рекомендуется употреблять при количестве тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$ [10, 11].

Различают тромбоцитопении: обусловленные недостаточной продукцией тромбоцитов в костном мозге, повышенным разрушением тромбоцитов (иммунные) и обусловленные повышенной секвестрацией тромбоцитов в селезенке [1, 2]. С учетом того, что тромбоцитопения в основном развивается по иммунному механизму, Международной рабочей группой на Консенсусной конференции в 2008 г. было предложено разделять иммунную тромбоцитопению на первичную и вторичную [10, 11]. Вторичная иммунная тромбоцитопения является синдромом других аутоиммунных заболеваний.

Первичная иммунная тромбоцитопения (ИТП, аутоиммунная идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, болезнь Верльгофа) является аутоиммунным заболеванием, характеризующимся изолированной тромбоцитопенией при отсутствии других причин или нарушений, которые могут сопровождаться снижением количества тромбоцитов [5].

Диагностические критерии ИТП [10, 11, 12]: 1) изолированная тромбоцитопеническая тромбоцитопения (менее $100 \times 10^9/\text{л}$) как минимум в двух анализах крови; 2) отсутствие морфологических и функциональных аномалий тромбоцитов; 3) отсутствие патологии лимфоцитов, гранулоцитов и эритроцитов; 4) нормальные показатели гемоглобина, эритроцитов и ретикулоцитов, если не было существенной кровопотери; 5) повышенное число мегакариоцитов в костном мозге; 6) отсутствие у пациентов клинических проявлений других заболеваний способных вызывать тромбоцитопению (СКВ, вирусные гепатиты, ВИЧ, острый лейкоз, мие-

лодиспластический синдром, апластическая анемия, лечение некоторыми лекарственными препаратами и др.); 6) обнаружение антитромбоцитарных антител; 8) нормальные размеры селезенки. Диагноз ИТП является диагнозом исключения других заболеваний сопровождающихся тромбоцитопенией.

Выделяют острые (продолжающиеся от 3 до 6 месяцев) встречающиеся чаще у детей и хронические формы ИТП наблюдающиеся чаще у взрослых [1]. Главным клиническим симптомом являются геморрагии. Выраженность геморрагического синдрома различна, от единичных синяков и небольших петехий до массивных кровотечений из внутренних органов и кровоизлияний в жизненно важные органы и центры. Спонтанный геморрагический синдром у этих больных развивается при количестве тромбоцитов менее $30-50 \times 10^9/\text{л}$, что является показанием для назначения терапии; при уровне тромбоцитов более $50 \times 10^9/\text{л}$ показаний к началу лечения в большинстве случаев нет [1, 4, 6].

Лечение ИТП включает три этапа. Первый этап – назначение глюкокортикоидов, в подавляющем большинстве случаев преднизолон в таблетках в дозе 1-2 мг/кг веса в течение 1 месяца или пульс-терапия метилпреднизолоном или дексаметазоном. Показаниями к назначению внутривенных иммуноглобулинов (Ig) являются тяжелые, угрожающие жизни кровотечения, профузные маточные и желудочно-кишечные кровотечения, а так же подготовка к спленэктомии. Назнача-

ются внутривенные Ig по 0,4 г на 1 кг веса в сутки в течение 5 дней. Внутривенные Ig повышают уровень тромбоцитов на непродолжительное время (2-4 недели) и поэтому не могут быть использованы в качестве длительной базисной терапии.

Второй этап. При отсутствии эффекта от лечения преднизолоном проводится спленэктомия. При этом количество тромбоцитов на короткое время можно повысить введением внутривенных Ig. После спленэктомии ремиссию удается достигнуть в 80 % случаев [6].

Для лечения ИТП используются антагонисты рецепторов тромбопоэтина (АРТ) – препараты неиммуносупрессивного действия, активирующие рецепторы тромбопоэтина на тромбоцитах и мегакариоцитах, стимулируя тромбоцитопоэз. При прекращении терапии АРТ уровень тромбоцитов снижается до исходного, но в редких случаях отмечается стойкая ремиссия [3, 7, 8].

Третий этап (цитостатическая терапия) проводится при неэффективности спленэктомии или АРТ. В настоящее время преимущественно используется ритуксимаб ($375 \text{ мг}/\text{м}^2$ 1 раз в неделю, 4 внутривенных введения). При достижении ремиссии в течение двух лет проводится поддерживающая терапия.

Трансфузии тромбоцитов при ИТП не желательны, из-за риска аллоиммунизации, однако применяются в экстренных ситуациях при массивном кровотечении или оперативном вмешательстве.

Материалы и методы

Проведен анализ амбулаторных карт 170 больных ИТП, в возрасте от 18 до 78 лет, находившихся под наблюдением гематолога в Амурской областной консультативной поликлинике и на лечении в гематологическом отделении Амурской областной клинической

больницы за 13 лет (2006–2018 гг.). Чаще ИТП диагностировали у женщин (108 случаев), чем у мужчин (62 человек). У 98 пациентов ИТП была диагностирована в возрасте до 30 лет. Вторичные тромбоцитопении в исследование не включались.

Результаты и обсуждение

130 пациентов с ИТП (76 % от общего числа) нуждались в лечении – имело место снижение тромбоцитов менее $30 \times 10^9/\text{л}$ (90 человек), или $30-50 \times 10^9/\text{л}$ при наличии выраженного геморрагического синдрома (40 пациентов).

Последнее время часто ИТП стали диагностировать первично у беременных – 30 пациенток (17,6 %). Из них 19 нуждались в лечении. В соответствии с национальными рекомендациями по лечению ИТП [4] в первую очередь у них применяли внутривенные Ig. Только такая терапия возможна у беременных при сроке до 20 недель [4]. При отсутствии эффекта от нескольких курсов терапии Ig (10 больных), назначали глюкокортикоиды (при сроке более 20 недель). Предпочитали проведение пульс-терапии внутривенными введениями дексаметазона или метилпреднизолона, и только при отсутствии эффекта (7 пациенток) назначали таблетированный преднизолон в различных дозировках. Сроки родоразрешения у таких пациенток определяли индивидуально, от 34 до 38 недель. У новорожденных ИТП не отмечали.

Пациентам в возрасте от 18 до 60 лет (100 чел.), нуждающимся в лечении в качестве первой линии терапии назначали глюкокортикоиды, чаще преднизолон в стандартной дозе – 1-2 мг на 1 кг веса. При отсут-

ствии эффекта от приема глюкокортикоидов в такой дозе в течение 1-4 месяцев (46 человек – 46 %) выполнялась спленэктомия. У 38 (82 %) из их числа после операции удаления селезенки была достигнута полная ремиссия заболевания и ИТП больше не рецидивировала. У 8 человек (18 %) после спленэктомии отмечался рецидив заболевания. Таким пациентам мы назначали ритуксимаб (Мабтера «Hoffmann-La Roche Ltd.», Ацеллбия «БИОКАД») 4-6 инфузий в дозе $375 \text{ мг}/\text{м}^2$ один раз в неделю. После этого у всех была достигнута ремиссия. В течение 2 лет им проводили поддерживающую терапию ритуксимабом – $375 \text{ мг}/\text{м}^2$, 2 введения в 3-6 месяцев. По истечении 2 лет у всех ремиссия сохранялась и ритуксимаб отменяли.

Попытки применять ритуксимаб до (вместо) спленэктомии ни в одном случае не привели к достижению стойкой ремиссии. Что соответствует данным литературы – ритуксимаб эффективен только после удаления селезенки [9].

АРТ применяли не часто, в виду их высокой стоимости и отсутствия в программах федерального обеспечения. Назначали в качестве второй линии терапии при неэффективности лечения глюкокортикоидами. Элтромбопаг (Револейд «Novartis Pharma») был назначен семи пациентам. Режим дозирования индиви-

дуальный на основании количества тромбоцитов, в начальной дозе – 50 мг 1 раз в сутки. Если по истечению 2-3 недель начальной терапии количество тромбоцитов оставалось ниже уровня, необходимого с клинической точки зрения (50 000/мкл), дозу увеличивали до максимальной – 75 мг 1 раз в сутки. Стандартная коррекция дозы в сторону снижения или повышения составляла 25 мг в день. При уровне тромбоцитов 200 000–400 000/мкл снижали дозу препарата. Ромиплостим (Энплейт «Amgen Europe B.V.») назначали семи пациентам 1 раз в неделю в виде подкожной инъекции. Начальная доза ромиплостима составляла 1 мкг/кг массы тела. Ежедневную дозу ромиплостима повышали с шагом 1 мкг/кг массы тела до тех пор, пока количество тромбоцитов у пациента не достигало более $50 \times 10^9/\text{л}$. У всех больных принимавших обе формы рекомбинантного ТПО на фоне приема препаратов количество тромбоцитов нормализовывалось. После отмены АРТ ИТП рецидивировала у 7 пациентов.

Большие трудности возникали при лечении пациентов с ИТП старше 60 лет (8 человек) с высокой коморбидностью, наличием сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний, синильного остеопороза,

ожирения и т. д. Длительное назначение пероральных глюкокортикоидов таким больным крайне нежелательно, в виду возможности серьезных осложнений. По возможности старались назначать им АРТ (при отсутствии тромботических осложнений в анамнезе). Или использовали пульс-терапию дексаметазоном или метилпреднизолоном в качестве первой линии. При отсутствии эффекта от вышеуказанной терапии и противопоказаний к оперативному лечению выполняли спленэктомию.

Классический синдром Фишера – Эванса (сочетание ИТП и аутоиммунной гемолитической анемии) был диагностирован у трех больных. Во всех случаях ремиссия была достигнута после спленэктомии.

Летальный исход от ИТП за 13 лет был диагностирован только у 5 пациентов (3 %), во всех случаях имело место кровоизлияние в мозг.

Таким образом, в настоящее время доступны современные высокоэффективные методы лечения ИТП. При своевременной диагностике заболевания и назначении адекватной терапии в подавляющем большинстве случаев заболевания прогноз благоприятный.

Выводы

1. Первичная иммунная тромбоцитопения довольно распространенное заболевание. За 13 лет на диспансерном учете у гематолога в Амурской области состояло 170 пациентов с ИТП. Из них 130 (76 % нуждались в лечении).
2. Терапия глюкокортикоидами как первый этап лечения ИТП была эффективна у половины больных.
3. При неэффективности терапии глюкокортикоидами выполняли спленэктомию или назначали АРТ.
4. У 18 % пациентов, где был зарегистрирован ре-

цидив ИТП после спленэктомии, оказалась эффективной терапия ритуксимабом.

5. ИТП диагностировали у беременных – 30 пациентов. Из них 19 нуждались в лечении, у таких пациентов при сроке беременности до 20 недель использовали внутривенные иммуноглобулины, после 20 недель при отсутствии эффекта, добавляли глюкокортикоиды (чаще пульс-терапия метилпреднизолоном или дексаметазоном).

Литература

1. Баркаган З.С. Патология тромбоцитарного гемостаза // Руководство по гематологии / под ред. А. И. Воробьева, издание третье в 3 т. – Т. 3. – М.: Ньюдиамед, 2005. – С. 29-45.
2. Войцеховский В.В., Ландышев Ю.С., Заболотских Т.В., Целуйко С.С. Геморрагический синдром в клинической практике. – Благовещенск: ООО ПК «Одеон», 2014. – 254 с.
3. Масчан А.А., Румянцев А.Г. Стимуляция продукции тромбоцитов: новый подход к лечению хронической иммунной тромбоцитопенической пурпуры // Онкогематология. – 2009. – № 1. – С. 51-56.
4. Меликян А.И., Пустовая Е.И., Цветаева Н.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению первичной иммунной тромбоцитопении (идиопатической тромбоцитопенической пурпуры) у взрослых // Гематология и трансфузиология. – 2015. – Т. 60, № 1. – С. 44-56.
5. Меликян А.Л., Пустовая Е.И. Алгоритм диагностики первичной иммунной тромбоцитопении // Алгоритмы диагностики и лечения заболеваний системы крови / Под ред. В.Г. Савченко. – М.: Издательский дом «Практика», 2018. – С. 231-242.
6. Меликян А.Л., Пустовая Е.И. Протоколы лечения первичной иммунной тромбоцитопении // Алгоритмы диагностики и лечения заболеваний системы крови / Под ред. В.Г. Савченко. – М.: Издательский дом «Практика», 2018. – С. 243-264.
7. Arnold D.M., Nazi I., Kelton J.G. New treatments for idiopathic thrombocytopenic purpura: rethinking old hypotheses // Expert Opin Investig Drugs. – 2009. – № 18. – P. 805-819.
8. Kuter D.J. New thrombopoietic growth factors // Blood. – 2007. – № 109. – P. 4607-4616.
9. Patel V.L., Mahevas M., Lee S.Y., et al. Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia // Blood. – 2012. – № 119. – P. 5989-5995.
10. Provan D., Stasi R., Newland A.C., et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia // Blood. – 2010. – № 115. – P. 168-186.
11. 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 international working group // Blood. – 2009. – № 113. – P. 2386-2393.
12. Thota S., Kistangari G., Daw H., et al. Immune thrombocytopenia in adults: an update // Cleve Clin J Med. – 2012. – № 79. – P. 641-650.

Literature

1. Barkagan Z.S. Pathology of platelet hemostasis // Hematology Manual / ed. by A.I. Vorobyova, 3-rd edition in 3 volumes. – Vol. 3. – M.: Newdiamed, 2005. – P. 29-45.
2. Voytsekhovskiy V.V., Landyshev Yu.S., Zabolotskikh T.V., Tseluiko S.S. Hemorrhagic syndrome in clinical practice. – Blagoveshchensk: LLC PC «Odeon», 2014. – 254 p.
3. Maschan A.A., Rumyantsev A.G. Stimulation of platelet production: a new approach to the treatment of chronic immune thrombocytopenic purpura // Oncohematology. – 2009. – № 1. – P. 51-56.
4. Melikyan A.I., Pustovaya E.I., Tsvetaeva N.V., et al. National clinical recommendations for the diagnosis and treatment of primary immune thrombocytopenia (idiopathic thrombocytopenic purpura) in adults // Hematology and Transfusiology. – 2015. – Vol. 60, № 1. – P. 44-56.
5. Melikyan A.L., Pustovaya E.I. Algorithm for the diagnosis of primary immune thrombocytopenia // Algorithms for the diagnosis and treatment of diseases of the blood system / ed. by V.G. Savchenko. – M.: Publishing House «Praktika», 2018. – P. 231-224.
6. Melikyan A.L., Pustovaya E.I. Protocols of treatment of primary immune thrombocytopenia // Algorithms for diagnosis and treatment of diseases of the blood system / ed. by V.G. Savchenko. – M.: Publishing House «Praktika», 2018. – P. 243-264.
7. Arnold D.M., Nazi I., Kelton J.G. New treatments for idiopathic thrombocytopenic purpura: rethinking old hypotheses // Expert Opin Investig Drugs. – 2009. – № 18. – P. 805-819.
8. Kuter D.J. New thrombopoietic growth factors // Blood. – 2007. – № 109. – P. 4607-4616.
9. Patel V.L., Mahevas M., Lee S.Y., et al. Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia // Blood. – 2012. – № 119. – P. 5989-5995.
10. Provan D., Stasi R., Newlnd A.C., et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia // Blood. – 2010. – № 115. – P. 168-186.
11. 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 international working group // Blood. – 2009. – № 113. – P. 2386-2393.
12. Thota S., Kistangari G., Daw H., et al. Immune thrombocytopenia in adults: an update // Cleve Clin J Med. – 2012. – № 79. – P. 641-650.

Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов.

Координаты для связи с авторами: Войцеховский Валерий Владимирович – зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом фармакологии ФГБОУ ВО АГМА Минздрава РФ, д.м.н., доцент, тел. +7-961-959-85-37, e-mail: voiceh-67@mail.ru; Есенина Татьяна Владимировна – зав. отделением гематологии ГАУЗ АО Амурская областная клиническая больница, тел. +7-924-674-56-09, e-mail: gematology@bk.ru; Филатова Екатерина Александровна – к.м.н., врач гематологического отделения АУЗ АО Амурская областная клиническая больница, тел. +7-963-807-43-65, e-mail: ekaterina.gladun.86@mail.ru; Мишкурова Кристина Михайловна – врач АУЗ АО Амурская областная клиническая больница, тел. +7-914-060-72-12, e-mail: mishkurova555@gmail.com; Федорова Наталья Анатольевна – врач АУЗ АО Амурская областная клиническая больница, тел. +7-914-060-72-12, e-mail: natalia_fedorova04@mail.ru.

