

**Т.П. Загоскина, Е.Н. Зотина, И.А. Докшина, Е.А. Васкина, А.С. Лучинин**  
**ИММУННАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ: АНАЛИЗ ДАННЫХ РЕГИСТРА**  
**ПАЦИЕНТОВ КИРОВСКОЙ ОБЛАСТИ**

ФГБУН «Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА России»

Первичная иммунная тромбоцитопения (ИТП) является иммунообусловленным приобретенным заболеванием взрослых и детей, характеризующееся изолированным снижением количества тромбоцитов в периферической крови менее  $100 \times 10^9/\text{л}$  и отсутствием признаков какой-либо другой патологии, сопровождающейся вторичной тромбоцитопенией.

Снижение содержания кровяных пластинок происходит в результате их повышенного разрушения под действием антител против нормальных тромбоцитарных антигенов и проявляется геморрагическим синдромом петехиально-пятнистого типа различной степени тяжести. В качестве основного патофизиологического механизма ИТП сегодня рассматривается срыв периферической толерантности с последующей активацией продукции антитромбоцитарных антител. Главным анатомическим резервуаром В-лимфоцитов, продуцирующих антитромбоцитарные антитела, служит селезенка. «Нагруженные» антителами тромбоциты после связывания с Fc-рецептором захватываются макрофагами селезенки, а в ряде случаев печени и лимфатических узлов [2].

Провоцирующими факторами для развития ИТП, как правило, являются детские инфекции (ветряная оспа, корь, краснуха), вакцинация, острые респираторно-вирусные инфекции, персистенция вирусов CMV, EBV, беременность.

Дифференциальная диагностика ИТП должна быть направлена в первую очередь на доказательство ее иммунной природы и исключение тромбоцитопении вследствие угнетения мегакариопоэза, наследственной тромбоцитопении, ассоциированной с тромбоцитопатиями. При анализе истории болезни необходимо обратить внимание на время начала и длительность заболевания, возможные ассоциации с приемом лекарств, вирусными инфекциями, вероятностью ВИЧ-инфицирования, историю предшествующих переливаний тромбоцитов, наличие тромбоцитопении и заболеваний системы крови у родственников. Для ИТП характерен микроциркуляторный тип геморрагического синдрома с наличием синяков, экхимозов, петехий, носовых и десневых кровотечений, обильных и длительных меноррагий [6].

Клинические проявления и течение болезни у детей и взрослых различаются. У детей, как правило, наблюдается острое течение заболевания тенденцией к самопроизвольному спонтанному разрешению. Для взрослых характерно хроническое течение с постепенным началом.

По продолжительности течения выделяют впервые диагностированную форму, продолжающуюся до 3 месяцев, персистирующую (от 3 до 12 месяцев) и хроническую форму (более 12 месяцев).

В крови здоровых людей содержится  $100-400 \times 10^9$ /л тромбоцитов. Общая популяция тромбоцитов представлена циркулирующими в крови (70%) и находящимися в селезенке (30%). Накопление тромбоцитов в селезенке возникает из-за их медленного движения через извилистые селезеночные хорды, занимающего до 8 мин.

Уменьшение количества тромбоцитов ниже  $50-30 \times 10^9$ /л способствует появлению кровоточивости, риск которой резко возрастает при уровне ниже  $20 \times 10^9$ /л. Однако эти цифры условны, поскольку важны качественный состав циркулирующих в крови тромбоцитов, наличие в крови ингибиторов их функции, выраженность нарушений в других звеньях системы гемостаза. Так, при иммунной тромбоцитопении угроза серьезной кровоточивости часто, возникает лишь при содержании этих клеток в крови ниже  $10-20 \times 10^9$ /л, тогда как при ДВС-синдроме из-за наличия комплексных нарушений в системе гемостаза тяжелая кровоточивость может существенно усиливаться при снижении числа тромбоцитов в крови до  $50 \times 10^9$ /л.

По степени тяжести выделяют тяжелое течение ИТП, при которой наблюдается геморрагический синдром 3-4 степени по классификации ВОЗ, кровоточивость в дебюте ИТП, потребовавшая назначения терапии и кровоточивость, возникающая на фоне проводимого лечения, требующая изменения дозирования или применения альтернативных терапевтических подходов.

Данные о заболеваемости, распространенности первичной ИТП достаточно ограничены и основаны на популяционном анализе пациентов в Западной Европе и США. Заболеваемость ИТП колеблется от 1,6 до 3,9 на 100 000 населения в год, в то время как показатели распространенности значительно варьируют в различных странах (от 4,5 до 20 на 100 000 населения), что, вероятно, связано с аккумуляцией пациентов с персистирующей и хронической формами заболевания. При анализе зарубежных и единичных российских публикаций складывается достаточно гетерогенная картина, касающаяся особенностей клинического течения, исходов и ответов на терапию первичной ИТП [2, 7].

Целью настоящей работы явилась оценка клинического течения, ответов на терапию и исходов ИТП у больных, наблюдавшихся в ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России с 1994 по 2013 гг.

Проведен анализ данных 886 пациентов с ИТП, из них 475 взрослых и 411 детей (возраст менее 18 лет). Средний возраст больных составил 32,8 года (4 мес-78 лет), 42% в общей когорте составляли пациенты мужского пола. Среднее наименьшее количество тромбоцитов на момент постановки диагноза было  $24,6 \times 10^9$ /л ( $7-72 \times 10^9$ /л) у детей и  $27,2 \times 10^9$ /л ( $5-99 \times 10^9$ /л) у взрослых пациентов.

Впервые диагностированная форма ИТП была выявлена у 63,4% детей и 51,9% взрослых пациентов, персистирующая форма – у 21,0% и 15,0% и хроническая форма ИТП соответственно у 16,8% и 34,6% больных.

Медиана длительности заболевания (от появления геморрагического синдрома до постановки больного на учет) в группе взрослых пациентов составила 17 месяцев, у детей – 8 месяцев.

У 83,7% больных в общей когорте на момент включения в исследование отмечался геморрагический синдром. У 98,1% детей и 92,9% взрослых пациентов в анамнезе заболевания были проявления кровоточивости. Тяжелая форма ИТП диагностировалась у 19,7% больных детей и 28,4% взрослых пациентов. У 16,2% детей и 24,8% взрослых больных отмечалась тяжелая кровоточивость в дебюте заболевания, потребовавшая назначения терапии. У 21,0% детей и 33,0% взрослых пациентов отмечались проявления геморрагического синдрома в процессе лечения, что привело к изменению дозы препаратов или переходу на другую линию терапии.

Наиболее частыми клиническими проявлениями геморрагического синдрома у наших пациентов были кожные геморрагии (98,1% детей и 89,8% взрослых), кровоточивость слизистых оболочек (88,5% и 49,0%) и носовые кровотечения (69,2% и 34,4%).

У 8,0% взрослых больных в анамнезе заболевания была кровоточивость тяжелой степени (3-4 стадия по ВОЗ), при этом у 4,7% пациентов отмечались кровотечения из ЖКТ, у 2,8% – гематурия и у 0,6% больных – кровоизлияния ЦНС.

Геморрагический синдром 1-2 стадии в течение периода наблюдения сохранялся у 75,0% детей и 30,2% взрослых пациентов. У детей отмечались кожные геморрагии и у 12,5% пациентов носовые кровотечения. У взрослых больных сохранялись кожные геморрагии (27,5%), кровоточивость слизистых (8,1%), носовые кровотечения (5,4%).

В настоящее время эффективность терапии оценивают по достижению таких результатов, как полный ответ (количество тромбоцитов  $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$  при отсутствии кровоточивости), объективный ответ (количество тромбоцитов  $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$  или двукратное повышение их начального уровня при отсутствии кровоточивости) и отсутствие ответа (количество тромбоцитов  $< 30 \times 10^9/\text{л}$  или ниже двукратного повышения их от начального уровня или наличие кровоточивости). Кроме того, выделяют резистентную ИТП, при которой отмечается отсутствие ответа на 2 и более линии терапии, и рефрактерную ИТП (тяжелая резистентная ИТП у спленэктомированных больных) [3].

При лечении ИТП были использованы различные лекарственные препараты: преднизолон (36,1%), метилпреднизолон (9,7%), дексаметазон (8,0%), иммуноглобулины внутривенные (12,4%), ритуксимаб (6,7%), микофенолат мофетил (1,0%), циклоспорин А (4,0%), интерферон альфа-2а (5,0%), интерферон альфа 2b (3,4%), элтромбопаг (4,0%), ромиплостим (7,2%). В ряде случаев больным проводилась спленэктомия (31,0%).

На современном этапе препаратами выбора для первой линии терапии являются преднизолон, метилпреднизолон и иммуноглобулины для внутривенного введения. В качестве лекарственной терапии 2 линии наиболее часто использовались интерфероны и ритуксимаб, а также

спленэктомия. В последнее время стали назначать агонисты ТПО-рецептора (ромиплостим и элтромбопаг) [1, 3, 4, 5, 8].

Как правило, больным с первичной ИТП назначалась общепринятая стандартная терапия. Терапия первой линии (глюкокортикоидные гормоны, внутривенные иммуноглобулины) была назначена 76,7% детей и 72,3% взрослых. Терапия 2 и более линий в нашей когорте была использована у 43,3% детей и 51,0% взрослых больных, при этом на момент первого визита получали лечение 18,2% детей и 24,0% взрослых.

В исследуемой когорте были отмечены стандартные результаты лечения глюкокортикоидными гормонами в качестве терапии первой линии. Полный ответ и объективный ответ зафиксированы у 81,2%. Потеря ответа отмечена у 26,3% пациентов. Полный и объективный ответ на терапию иммуноглобулинами отмечался у 87,5% больных, на терапию ритуксимабом – у 71,4% пациентов. Полный и объективный ответ на спленэктомию был получен у 78,0% больных, отсутствие ответа наблюдалось у 13,0% пациентов. Рецидивы после спленэктомии составили 18,5%.

Среди взрослых пациентов истинная рефрактерная форма ИТП составила 14,2%. Резистентность к 1 и 2 линиям иммуносупрессивной терапии отмечалась у 3,9% детей и 11,3% взрослых больных, отсутствие ответа на любую предшествующую терапию у 2,9% детей и 14,0% взрослых пациентов. Необходимо отметить, что у 23,3% детей и 36,7% взрослых в течение периода наблюдения была констатирована потеря ответа на предшествующую иммуносупрессивную терапию.

Высокую эффективность показали агонисты ТПО-рецепторов. У 89,0% был получен объективный ответ. Необходимо отметить, что резистентностью к ромиплостиму считается невозможность повышения количества тромбоцитов до уровня, достаточного для предотвращения клинически значимого кровотечения после 4 недель терапии в максимальной дозе 10 мкг/кг [5, 8].

Обобщая результаты терапии больных ИТП необходимо подчеркнуть, что при использовании в качестве 2-4 линий терапии персистирующей и хронической ИТП рекомбинантного интерферона альфа, циклоспорина А, микофенолата мофетила ответ на лечение этими препаратами крайне variabelен и для большинства из них обычно не превышал несколько недель или месяцев.

В последние годы одним из эффективных методов лечения хронической и персистирующей ИТП считается применение агонистов ТПО-рецептора. Исследования эффективности агонистов ТПО-рецептора при хронической ИТП в нашей работе показали, что стойкого тромбоцитарного ответа при применении ромиплостима достигают 85% больных, а при применении элтромбопага – до 60% больных, при этом данные препараты могут быть эффективными в качестве терапии 2 линии при противопоказаниях к спленэктомии или 3 и более линий после неудачи спленэктомии.

Полученные нами результаты, к сожалению, не могут быть использованы для сравнительной оценки эффективности отдельных

препаратов из-за клинической и количественной разнородности групп пациентов. Тем не менее, представленные результаты в целом отражают данные литературы по эффективности различных терапевтических подходов. Наиболее эффективными вариантами 1 линии терапии в когорте взрослых пациентов являются глюкокортикоидные гормоны (преднизолон, метилпреднизолон), у детей – глюкокортикоидные гормоны и высокие дозы внутривенного иммуноглобулина. Основными вариантами 2 и более линий терапии в группе взрослых пациентов являются спленэктомия и агонисты ТПО-рецептора. У детей в качестве терапии 2 и более линий чаще используются интерферон альфа, ритуксимаб и агонисты ТПО-рецептора. Дальнейшее проспективное наблюдение за пациентами позволит получить более объективную информацию о вариантах течения ИТП, о новых терапевтических подходах и эффективности лечения. Лечение персистирующей и хронической резистентной ИТП должно быть основано на разработке персонифицированных терапевтических подходов, при этом, безусловно, необходимо использовать минимально токсичные варианты терапии, не сопровождающиеся отдаленными серьезными осложнениями.

#### Список литературы

1. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study / G. Cheng, N. Saleh, C. Marcher [et al.] // *Lancet*. – 2011. – Vol. 377, №9763. P. 393–402.
2. Fogarty, P.F. Chronic immune thrombocytopenia in adults: epidemiology and clinical presentation / P.F. Fogarty // *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.* – 2009. – Vol. 23, №6. – P. 1213-1221.
3. Lakshmanan, S. Contemporary management of primary immune thrombocytopenia in adults / S. Lakshmanan, A. Cuker // *J. Thromb. Haemost.* – 2012. – Vol. 10, №10. – P. 1988-1998.
4. Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia / V.L. Patel, M. Mahevas, S. Lee [et al.] // *Blood*. – 2012. – Vol. 119, №25. – P. 5989-5995.
5. Romiplostim and eltrombopag for immune thrombocytopenia: methods for indirect comparison / K.L. Cooper, P. Fitzgerald, K. Dillingham [et al.] // *Int. J. Technol. Assess. Health Care*. – 2012. – Vol. 28, №3. – P. 249-258.
6. Standardization of bleeding assessment in immune thrombocytopenia: report from the International Working Group / F. Rodeghiero, M. Michel, T. Gernsheimer [et al.] // *Blood*. – 2013. – Vol. 121, №14. – P. 2596-2606.
7. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) among adults: a population-based study and literature review / P.E. Abrahamson, S.A. Hall, M. Feudjo-Tepie [et al.] // *Eur. J. Haematol.* – 2009. – Vol. 83, №2. – P. 83-89.
8. Thrombopoietin receptor agonists in refractory immune thrombocytopenia: differential responses to eltrombopag and romiplostim: a case report and possible explanations / T. Aoki, Y. Harada, E. Matsubara [et al.] // *J. Clin. Pharm. Ther.* – 2012. – Vol. 37, №6. – P. 729-732.