

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 $100-400 \times 10^9/\text{л}$ 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 $50-30 \times 10^9/\text{л}$ способствует появлению кровоточивости, риск которой резко возрастает при уровне ниже $20 \times 10^9/\text{л}$. 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 $10-20 \times 10^9/\text{л}$, 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 $50 \times 10^9/\text{л}$.

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 $24,6 \times 10^9/\text{л}$ ($7-72 \times 10^9/\text{л}$) у детей и $27,2 \times 10^9/\text{л}$ ($5-99 \times 10^9/\text{л}$) 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.