

УДК 616.155.294. – 08

Т.В. Есенина, К.М. Мишкурова,
Н.А. ФедороваГАУЗ АО «Амурская областная
клиническая больница»
г. Благовещенск**АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ
БОЛЬНЫХ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ
ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКОЙ
ПУРПУРОЙ**

Тромбоцитопенией называется состояние, при котором количество тромбоцитов в периферической крови снижается до менее $150 \times 10^9/\text{л}$. Аутоиммунная (идиопатическая) тромбоцитопеническая пурпура – заболевание, характеризующееся разрушением тромбоцитов в периферической крови под воздействием аутоантител. По данным З.С. Баркагана (2005), заболеваемость этой нозологией составляет 4,5 лиц мужского пола и 7,5 лиц женского пола на 10000 населения [1]. Выделяют острые (продолжающиеся от 3 до 6 месяцев), встречающиеся чаще у детей, и хронические формы аутоиммунной (идиопатической) тромбоцитопенической пурпуры (АИТП), наблюдающиеся чаще у взрослых [6]. 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 $50 \times 10^9/\text{л}$, что является показанием для назначения терапии [1, 3, 6].

Диагностические критерии АИТП: 1) изолированная тромболитическая тромбоци-

топения (менее $150 \times 10^9/\text{л}$) при отсутствии других отклонений при подсчете форменных элементов крови; 2) отсутствие клинических и лабораторных признаков болезни у кровных родственников; 3) повышенное число мегакариоцитов в костном мозге; 4) отсутствие у пациентов клинических проявлений других заболеваний или факторов, способных вызывать тромбоцитопению (СКВ, ВИЧ, острый лейкоз, миелодиспластический синдром, апластическая анемия, лечение некоторыми лекарственными препаратами); 5) обнаружение антитромбоцитарных антител; 6) эффект глюкокортикоидной терапии.

Лечение АИТП включает пять этапов [4]. Первый этап – назначение глюкокортикостероидов, в подавляющем большинстве случаев – преднизолон в таблетках в дозе 1–2 мг/кг веса в течение 1–4 месяцев.

Второй этап – внутривенные иммуноглобулины (Ig). Показаниями к назначению внутривенных Ig являются тяжелые, угрожающие жизни кровотечения, профузные маточные и желудочно-кишечные кровотечения, а также подготовка к спленэктомии. Назначаются 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.

Третий этап – рекомбинантные тромбопоэтины. Тромбопоэтин (ТРО) – гликопротеидный гормон, регулирующий деление, дифференцировку мегакариоцитов, созревание и выход тромбоцитов в периферический кровоток. Известны 2 формы препаратов ТРО: одна из них, называемая человеческим рекомбинантным ТРО (rhTPO), является полноценным полипептидом. Другая, представляющая собой разделенный на части полипептид, содержит только лишь рецепторсвязывающий регион, который химически модифицирован с помощью полиэтиленгликоля (ПЭГ), и называется ПЭГ-конъюгированным рекомбинантным че-

РЕЗЮМЕ

В статье изложен опыт лечения аутоиммунной идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (АИТП) в гематологическом отделении Амурской областной клинической больницы. Сделано заключение, что в настоящее время доступны современные высокоэффективные методы лечения АИТП. При своевременной диагностике заболевания и назначении адекватной терапии в подавляющем большинстве случаев прогноз заболевания – благоприятный.

Ключевые слова: идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, лечение.

DOI 10.22448/amj.2017.17.20-22

ANALYSIS OF THE RESULTS OF TREATMENT OF PATIENTS WITH IDIOPATHIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA

T.V. Esenina, K.M. Mishkurova, N.A. Fedorova
Absrtact

The article describes the experience in the treatment of autoimmune idiopathic thrombocytopenic purpura (AITP) in the hematology department of the Amur regional clinical hospital. It is concluded that currently modern highly effective methods of treatment AITP are available. With timely diagnosis the disease and the appointment of adequate therapy in most cases the disease prognosis is favorable.

Key words: idiopathic thrombocytopenic purpura, treatment.

ловеческим фактором роста мегакариоцитов (PEG-rHuMGDF). При систематическом применении ТРО количество тромбоцитов начинает расти после 3–5 дней приема. Это связано с тем, что ТРО стимулирует образование и созревание мегакариоцитов. После отмены ТРО тромбоцитопения в большинстве случаев рецидивирует.

При отсутствии эффекта от лечения преднизолоном проводится спленэктомия (четвертый этап). При этом количество тромбоцитов на короткое время можно повысить введением внутривенных Ig или рекомбинантных тромбопоэтинов. После спленэктомии ремиссию удается достигнуть в 70% случаев.

Пятый этап – назначение цитостатиков при отсутствии эффекта от спленэктомии. Ранее для цитостатического лечения использовали азатиоприн, циклофосфан, винкристин и т.д. В последнее время для лечения рецидивирующих после спленэктомии форм АИТП применяют химерное антитело направленного специфического действия против антигена CD20 – ритуксимаб (мабтера). Антиген CD20 присутствует на поверхности всех В-лимфоцитов. Этот факт явился основанием для применения ритуксимаба при АИТП. Рекомендованный режим введения препарата у больных с АИТП – 4–8 инфузий в дозе 375 мг/м² один раз в неделю. В случае достижения ремиссии показана поддерживающая терапия в течение двух лет. При использовании ритуксимаба объективный ответ отмечается у 52% пациентов с хронической АИТП [7]. При применении этого препарата у пациентов с рефрактерной АИТП эффект лечения зарегистрирован в 72% случаев, из них у 28% пациентов отмечается длительная полная ремиссия [8].

В качестве симптоматической терапии, в случае необходимости быстрой остановки локального кровотечения при АИТП, вводят препарат рекомбинантного фактора VII [2]. Трансфузии концентрата тромбоцитов проводят только по жизненным показаниям [4, 6].

Материалы и методы исследования

Проведен анализ амбулаторных карт 165 больных АИТП 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 11 лет (2006–2016). Чаще АИТП диагностировали у женщин (98 случаев), чем у мужчин (67 человек). У 98 пациентов АИТП диагностирована в возрасте до 30 лет. В данном исследовании изучали случаи именно идиопатической тромбоцитопенической пурпуры. В исследование не включали случаи симптоматической тромбоцитопении при других заболеваниях.

Результаты исследования и обсуждение

136 пациентов с АИТП (82%) нуждались в ле-

чении: отмечалось снижение тромбоцитов менее $30 \times 10^9/\text{л}$ (100 человек) или менее $50 \times 10^9/\text{л}$ при наличии выраженного геморрагического синдрома (36 пациентов).

У 20 пациентов тромбоцитопения была ассоциирована с ВИЧ. В первую очередь им назначали наиболее эффективное лечение для тромбоцитопении у людей с ВИЧ – это высокоактивная антиретровирусная терапия (ВААРТ) [5]. Антиретровирусные препараты резко снижают уровень вируса в крови и таким образом не дают ВИЧ-инфицировать мегакариоциты. ВААРТ также «успокаивает» иммунную систему, то есть делает ее менее активной, что замедляет процесс выработки аутоантител, способствующих тромбоцитопении. В случаях, если ВААРТ оказывалась неэффективной (8 пациентов), применяли преднизолон по общепринятой методике. Только у 2-х пациентов с ВИЧ отмечалось рецидивирование АИТП. Спленэктомию таким больным не проводили.

Часто АИТП стали диагностировать первично у беременных (30 пациенток). Из них 22 нуждались в лечении. В соответствии с национальными рекомендациями по лечению АИТП [4] в первую очередь применяли внутривенные Ig (на сроке более 20 недель). При отсутствии эффекта от нескольких курсов терапии Ig (10 больных) назначали глюкокортикоиды. Предпочитали проведение пульс-терапии внутривенными фракциями (метипред, дексаметазон) и только при отсутствии эффекта (5 пациенток) назначали таблетированный преднизолон в различных дозировках. Сроки родоразрешения у таких пациенток определяли индивидуально: от 34 до 38 недель. У новорожденных АИТП не отмечали.

Пациентам в возрасте от 18 до 60 лет, нуждавшимся в лечении в качестве первой линии терапии, назначали преднизолон в стандартной дозе 1–2 мг на 1 кг веса. При отсутствии эффекта от приема глюкокортикоидов в такой дозе в течение 1–4 месяцев (65 человек) выполнялась спленэктомия. У 55 из их числа после операции удаления селезенки была достигнута полная ремиссия заболевания и АИТП больше не рецидивировала. У 10 пациентов после спленэктомии отмечался рецидив заболевания. Таким пациентам назначали ритуксимаб 4–6 инфузий в дозе 375 мг/м² один раз в неделю. После этого у всех была достигнута ремиссия. В течение двух лет им проводили поддерживающую терапию ритуксимабом – 375 мг/м² – 2 введения в 3–6 месяцев. По истечении двух 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 [4, 6].

Рекомбинантные тромбопоэтины приме-

няли нечасто в виду их высокой стоимости. Револейд (элтромбопаг) был назначен трем пациентам. Режим дозирования назначался индивидуально на основании количества тромбоцитов, в начальной дозе 50 мг 1 раз в сутки. Если по истечении 2–3 недель начальной терапии количество тромбоцитов оставалось ниже уровня, необходимого с клинической точки зрения (50000/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 20000–400000/мкл снижали дозу препарата. Энплейт (ромиплостим) назначали трем 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 50×10^9 /л. У всех больных, принимавших обе формы рекомбинантного ТПО на фоне приема препаратов, количество тромбоцитов нормализовывалось. После его отмены АИТП рецидивировала.

Классический синдром Фишера-Эванса (сочетание АИТП и аутоиммунной гемолитической анемии) был диагностирован у двух больных. В обоих случаях ремиссия была достигнута после спленэктомии.

Летальный исход от АИТП за 11 лет был диагностирован только у 5 пациентов (2,7%), во всех случаях фиксировалось кровоизлияние в мозг.

Заключение

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

Литература

1. Баркаган З.С. Патология тромбоцитарного гемостаза // Руководство по гематологии / под ред. А. И. Воробьева, издание третье в 3-х т. – Т. 3. М.: Ньюдиамед, 2005. С. 29 – 45.
2. Войцеховский В.В., Ландышев Ю.С., Целуйко С.С., Заболотских Т.В. Геморрагический синдром в клинической практике. Благовещенск: ООО «ПК Одеон», 2014. 254 с.
3. Войцеховский В.В. Рекомбинантный активированный фактор VII - универсальный препарат для лечения кровотечений различной этиологии // Амурский медицинский журнал. 2013. № 1. С. 94 – 97.
4. Меликян А.Л., 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. Пивник А.В., Коровушкин В.Г., Туаева О.А. и др. Тромбоцитопения при ВИЧ-инфекции // Терапевтический архив. 2008. №7. стр. 75 – 80.
6. Руковицин О.А. Гематология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2015. 776 с.
7. Cooper N., Feuerstein M., McFarland J. et al. Investigating the

mechanism of action of rituximab, an anti-CD20 monoclonal antibody in adults with immune thrombocytopenic purpura // Blood, 2002a; 100: 479a.

8. Cooper N., Stafi R., Feuerstein M., et al. Transient B cell depletion with rituximab, an anti-CD20 monoclonal antibody, resulted in lasting complete responses in 16 of 57 adults with refractory immune thrombocytopenic purpura // Blood, 2002b; 100: 52a.

Статья поступила в редакцию 27.01.2017

Координаты для связи

Есенина Татьяна Владимировна, заведующая гематологическим отделением ГАУЗ АО «Амурская областная клиническая больница». E-mail: esenina-09@mail.ru

Мишкурова Кристина Михайловна, врач гематологического отделения ГАУЗ АО «Амурская областная клиническая больница».

Федорова Наталья Анатольевна, врач гематологического отделения ГАУЗ АО «Амурская областная клиническая больница».

Почтовый адрес ГАУЗ АО «Амурская областная клиническая больница»: 675000, г. Благовещенск, ул. Воронкова, 26.