

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

**Республиканский центр гематологии и пересадки костного мозга
на базе учреждения здравоохранения «9-я городская клиническая больница» города Минска**

**Государственное учреждение «Республиканский научно-практический
центр радиационной медицины и экологии человека», город Гомель**

Иммунная тромбоцитопения

Практические рекомендации для врачей общей практики

**МИНСК
2012**

УДК

Рекомендовано в качестве учебного пособия для врачей общей практики Ученым Советом УЗ «9-я ГКБ» г. Минска (протокол № ____ от «__» июня 2012 г.).

Авторский коллектив:

Усс А.Л., доктор медицинских наук, заместитель главного врача УЗ «9-я ГКБ» г. Минска, руководитель Республиканского центра гематологии и пересадки костного мозга, главный внештатный гематолог Министерства здравоохранения Республики Беларусь;

Искров И.А., кандидат медицинских наук, зав. отделом клеточных трансплантатов Республиканского центра гематологии и пересадки костного мозга;

Лендина И.Ю., врач-гематолог высшей категории гематологического отделения для взрослых ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека».

Рецензенты:

Н.Ф.Миланович к.м.н. зав.отелением трансплантации костного мозга, Республиканского центра гематологии и пересадки костного мозга на базе УЗ «9-я городская клиническая больница» г.Минска;

Содержание

	Стр.
I. Иммунная тромбоцитопения	4
Историческая справка.....	4
Эпидемиология	4
Патофизиология ИТП.....	5
II. Определение иммунной тромбоцитопении.....	5
Признаки и симптомы	6
Диагноз	7
Прогноз	7
Поражения, вызванные ИТП	8
III. Ведение пациентов с ИТП.....	8
Рекомендации по лечению ИТП	8
Кого и когда лечить	9
Терапия первой линии	9
<i>Кортикостероиды</i>	9
<i>Иммуноглобулины</i>	9
Терапия второй линии.....	11
<i>Иммуносупрессанты</i>	11
<i>Кортикостероид-спаринг препараты</i>	11
<i>Моноклональные антитела</i>	12
<i>Спленэктомия</i>	12
<i>Агонисты тромбопоэтиновых рецепторов</i>	12
<i>Алкалоиды барвинка</i>	13
<i>Экстренное лечение и госпитализация</i>	15
<i>Неудача терапии первой и второй линии</i>	15
Особые случаи.....	16
<i>Беременность</i>	16
IV. Иммунная тромбоцитопения – советы пациентам	17
<i>Жизнь с ИТП</i>	17
<i>Рекомендации пациентам, собирающимся пройти стома-</i>	

<i>тологические процедуры или хирургические вмешательства...</i>	18
<i>Рекомендации пациентам.....</i>	18
<i>Рекомендации для пациентов по диете.....</i>	19
<i>Рекомендации по образу жизни.....</i>	19
Литература.....	20

I. Иммунная тромбоцитопения

Иммунная тромбоцитопения (ИТП) – это аутоиммунно-обусловленное гематологическое заболевание, поражающее тромбоциты. Иммунная система пациента продуцирует антитела, направленные против тромбоцитарных антигенов, которые приводят к разрушению тромбоцитов и подавлению их образования в костном мозге. Поэтому пациенты с ИТП подвержены риску кровотечений. У детей чаще встречается острая форма ИТП, в большинстве случаев разрешающаяся спонтанно. У взрослых ИТП чаще носит хронический характер и требует постоянного наблюдения и лечения для поддержания количества тромбоцитов в пределах нормы.

Историческая справка

ИТП впервые была описана в 1735 году немецким врачом Паулем Готлибом Верльгофом, поэтому ИТП еще известна как болезнь Верльгофа. В 1916 году Пол Казнельсон сообщил о первом успешном лечении ИТП, после того как у его пациента было достигнуто улучшение после спленэктомии. После этого спленэктомия являлась первой линией терапии ИТП вплоть до 1950 года. В 1951 году Вильям Харрингтон и Джеймс Холингсворт установили, что ИТП является аутоиммунным заболеванием. Они установили, что разрушение тромбоцитов вызывает фактор, циркулирующий в крови.

До недавнего времени ИТП называлась идиопатической тромбоцитопенической пурпурой, но сейчас ее название изменено на иммунную тромбоцитопению, чтобы отразить тот факт, что у многих пациентов не бывает пурпуры и что в большинстве случаев заболевание носит аутоиммунный, нежели идиопатический характер.

Эпидемиология

ИТП поражает людей обоих полов и всех возрастов, поэтому не существует типичного больного ИТП. В год выявляется 3,3 случая ИТП на 100000 взрослого и между 1,9 и 6,4 случаев ИТП на 100000 детского населения. Частота возникновения ИТП увеличивается с возрастом пациентов и незначительно

выше у женщин, чем у мужчин. Большинство пациентов с ИТП также страдают от других аутоиммунных заболеваний (например, от системной красной волчанки или аутоиммунного тиреоидита) или хронических инфекций.

Патофизиология ИТП

До сих пор точно неизвестно, что именно вызывает продукцию аутоантител, направленных против тромбоцитов. Ключевым модулятором продукции тромбоцитов является тромбопоэтин. Эндогенный тромбопоэтин обладает аффинитетом к рецепторам на мегакариоцитах, находящихся в красном костном мозге. В норме тромбоциты выводятся из циркуляции в селезенке. Уровень продукции тромбоцитов находится в прямо пропорциональной зависимости от уровня эндогенного тромбопоэтина, но при ИТП имеет место функциональный дефицит тромбопоэтина, который приводит к тромбоцитопении.

Сначала считалось, что ИТП целиком является результатом вызванного антителами разрушения тромбоцитов, но сейчас известно, что патофизиология ИТП захватывает и другие патогенетические механизмы, такие как Т-клеточно-обусловленное разрушение тромбоцитов и субнормальную их продукцию в красном костном мозге. Антитела, которые обладают аффинитетом к рецепторам тромбоцитов, также могут прикрепляться к мегакариоцитам, нарушая их созревание и делая их менее продуктивными. В таких случаях ИТП обычно бывает сопряжена с клеточно-обусловленными механизмами, в которых задействуются цитотоксические Т-лимфоциты. У детей ИТП может возникать в ответ на перенесенную вирусную инфекцию (ветряная оспа, краснуха, паротит) или на введение живых противовирусных вакцин.

У пациентов с ИТП могут образовываться аутоантитела к другим органам и тканям, наиболее часто поражается щитовидная железа. Примерно у 40% больных ИТП выявляются антитела к тканям щитовидной железы, а четверть этих пациентов страдает от симптомов гипер- или гипотиреозидизма.

II. Определение иммунной тромбоцитопении

- впервые выявленная ИТП – это изолированная тромбоцитопения (число тромбоцитов менее $100 \cdot 10^9$ в литре), не ассоциированная с другими случаями либо заболеваниями. Нормальное количество тромбоцитов у здорового человека колеблется в пределах от 150 до $450 \cdot 10^9$ в литре. Традиционно ИТП классифицируется на: острую ИТП, с внезапным началом, продолжающуюся менее 6

месяцев; хроническую, при ее персистенции более 6 месяцев; рефрактерную, с постоянно низким числом тромбоцитов и устойчивую к проводимому лечению и спленэктомии.

В 2009 году было предложено классифицировать ИТП в зависимости от времени ее возникновения— до 3-х месяцев от момента постановки диагноза;

- персистирующая – от 3-х месяцев до 12-ти месяцев с момента постановки диагноза;

- хроническая – свыше 12-ти месяцев с момента постановки диагноза.

Признаки и симптомы

Симптомы ИТП чрезвычайно разнообразны. У взрослых ИТП обычно начинается внезапно, без предшествующего недомогания. Около четверти пациентов переносят ИТП бессимптомно и узнают о наличии у них этого заболевания только после проведения плановых обследований. У остальных пациентов может наблюдаться следующая симптоматика:

- наличие петехий или пурпуры,
- патологический травматизм (множественные гематомы),
- длительные кровотечения при порезах и других травмах,
- кровоизлияния на слизистых,
- частые сильные носовые кровотечения (эпистаксис),
- геморрагии по всему телу (включая десневые и метроррагии у женщин).

Число тромбоцитов – это достаточно точный показатель наличия склонности к кровотечениям. Обычно наблюдается четкая связь между тяжестью кровотечений и количеством тромбоцитов у данного пациента, однако в некоторых случаях у пациентов с низким уровнем тромбоцитов наблюдаются слабые кровотечения. Другие факторы, приводящие к тяжелым кровотечениям, должны быть учтены при планировании лечения, ими являются: сопутствующие заболевания, предрасполагающие к кровотечениям; осложнения при лечении; образ жизни пациента; потенциальные вмешательства, которые могут вызвать кровотечения; необходимость приема пациентом других лекарственных препаратов, которые не относятся к терапии ИТП и могут повысить риск кровотечений.

Оказалось, что слабость, ранее рассматриваемая как симптом ИТП, гораздо чаще бывает связана с приемом пациентом гормональных препаратов, нежели с самим заболеванием. Существенное количество пациентов, до 90% в одном из исследований, отметили, что во время лечения они отмечали слабость, которая значительно ограничивала их жизнедеятельность. В число других сим-

птомов, часто отмечаемых пациентами, также входят: бессонница, тахикардия, потеря аппетита, выпадение волос, панические атаки, связанные со страхом перед развитием неконтролируемого кровотечения.

Диагноз

Диагноз ИТП является исключением, так как для его постановки не существует четкого алгоритма. Диагноз ИТП базируется на анамнезе пациента, физикальных методах исследования, общем и биохимическом анализе крови. Более детальное обследование пациента может понадобиться для исключения более частого диагноза вторичной ИТП (при гепатите С, системной красной волчанке, ВИЧ и т.д.). Анамнез и физикальные методы исследования применяются для определения типа, тяжести и длительности кровотечений. Общий анализ крови используется для определения числа тромбоцитов при отсутствии значительных кровотечений. Подсчет числа тромбоцитов вручную позволит исключить ложноположительный анализ на число тромбоцитов в крови при автоматическом подсчете. Аспирационная биопсия костного мозга применяется: для исключения другой патологии и показана лицам старше 60-ти лет (для исключения миелодиспластического синдрома), лицам с атипичной симптоматикой (при отклонениях от нормы в общем анализе крови), лицам со слабым ответом на терапию первой линии, которые направляются на спленэктомию. Исследование аспиратов костного мозга при ИТП должно показывать норму, но при этом может наблюдаться повышенное количество мегакариоцитов со слабой отшнуровкой тромбоцитов.

Анализ на ВИЧ может быть использован для исключения ВИЧ-ассоциированной ИТП.

Другие причины возникновения тромбоцитопении, которые должны быть исключены: реакции на прием медикаментов, трав, пищи, гигантские тромбоциты, наследственная тромбоцитопения, другие заболевания, способные вызвать ИТП.

Прогноз

Исходы ИТП различны, крайне индивидуальны, и их практически невозможно предсказать в течении самой болезни. Взрослые пациенты более склонны к развитию хронизации заболевания, спонтанное выздоровление для таких больных не характерно. Однако у многих взрослых пациентов ИТП переходит в легкую или стабильную форму и не требует лечения.

В отличие от взрослых, у детей ИТП чаще всего острая, особенно у детей младше 10-ти лет, но выздоровление у таких пациентов наступает практически всегда, даже после нескольких недель или месяцев тяжелой тромбоцитопении. Около

80% пациентов детского возраста спонтанно выздоравливают вне зависимости от получаемого лечения. Однако 20% таких пациентов приобретают хроническую форму ИТП.

Среди пациентов с ИТП, отвечающих на адекватную терапию, смертность приближена к смертности среди основного населения. У тех пациентов, кто не отвечает на проводимое лечение в течение нескольких лет, риск заболеваемости и смертности значительно выше. Случаи смерти довольно редки и достигают 3% у пациентов, не отвечающих на терапию, и в большинстве своем они вызываются внутричерепными кровоизлияниями и инфекциями.

Поражения, вызванные ИТП

Пациенты с ИТП подвержены высокому риску появления гематом и развития спонтанных кровотечений. Лица с числом тромбоцитов менее $30 \cdot 10^9$ на литр имеют высокий риск развития тяжелых и даже угрожающих жизни кровотечений (внутричерепные кровоизлияния, кровотечения при повреждении кожно-слизистых покровов, кровотечения из нижних отделов ЖКТ, другие внутренние кровотечения и меноррагии). Однако угрожающие жизни кровотечения редко развиваются у пациентов с числом тромбоцитов выше $10 \cdot 10^9$ в литре. Возраст – это еще один независимый фактор развития тяжелых кровотечений и чем старше пациент, тем выше риск развития угрожающих жизни кровотечений.

Уровень тромбоцитов и риск развития геморрагического синдрома

Число тромбоцитов ($\cdot 10^9/\text{л}$)	Симптомы
>50	Отсутствуют
30-50	Повышенная склонность к образованию гематом при незначительных травмах
10-30	Спонтанное возникновение петехий и гематом
<10	Риск внутренних кровотечений

III. Ведение пациентов с ИТП

Рекомендации по лечению ИТП

Британская Гематологическая Организация и Американская Гематологическая Организация разработали методики лечения ИТП. Новые рекомендации по лечению и исследованию первичной ИТП были опубликованы в январе 2010 года с целью отражения ведения новых методов терапии, более широкого понимания самой болезни и повышения доступности новых знаний в этой области.

Сейчас существует много методик лечения ИТП, но, в большинстве своем, они базируются на мнении экспертов, а не на очевидных данных, в основном из-за недостаточного количества проводимых рандомизированных исследований стандартных

методик терапии у взрослых пациентов с ИТП. Выбор лечения должен быть индивидуальным и зависеть от большого числа факторов, включающих в себя симптомы и сопутствующие заболевания, толерантность пациента, образ его жизни и предпочтения.

Кого и когда лечить

Пациенты с числом тромбоцитов $50 \cdot 10^9/\text{л}$ и выше обычно не нуждаются в лечении. Те же, у кого это число ниже, нуждаются в лечении, зависящем от их симптомов и риска кровотечений.

Терапия первой линии

Кортикостероиды

Кортикостероиды являются стандартным препаратом терапии первой линии у пациентов с ИТП. Кортикостероиды препятствуют разрушению тромбоцитов макрофагами в печени и селезенке, тем самым способствуя увеличению их количества. Одним из наиболее часто назначаемых кортикостероидов является преднизолон, применяемый в дозе 0,5-2 мг/кг/день, до повышения числа тромбоцитов свыше $30\text{-}50 \cdot 10^9/\text{л}$. Ответ на лечение чаще всего наблюдается в течение нескольких дней (обычно до недели). Если ответа на лечение не наблюдается в течение 4-х недель, то данная терапия считается несостоятельной и должна быть отменена. Кортикостероиды обычно назначаются короткими курсами (на 3-4 недели), потому что назначение их на более длительные сроки влечет за собой значительные побочные эффекты, которые перевешивают терапевтический эффект препарата. Пациентам, принимающим кортикостероиды более шести месяцев, должна проводиться скрининговая денситометрия, либо должно быть назначено профилактическое лечение во избежание остеопороза, особенно, если пациент старше 60-ти лет. Другие наиболее частые побочные эффекты, такие как диабет, нарушения настроения и сна, могут появиться даже при проведении коротких курсов терапии и должны быть оговорены с пациентом перед началом лечения.

Иммуноглобулины

Иммуноглобулины используются, чтобы десенсибилизировать иммунную систему. Они изготавливаются посредством изъятия антител из человеческой плазмы, поэтому их введение сопровождается риском переноса инфекционных заболеваний. Существует два вида используемых иммуноглобулинов: внутривенный иммуноглобулин (VV Ig) и внутривенный анти-D иммуноглобулин (VV анти-D Ig). Последний препарат был изъят из европейской фармакопеи в целях безопасности, но он до сих пор упоминается в схемах лечения. Внутривенный иммуноглобулин показан пациен-

там с высоким риском кровотечений или перед операцией – для увеличения числа тромбоцитов. У пациентов, которые не дают ответа на кортикостероиды, и у тех, кому они противопоказаны, иммуноглобулины дают быстрый, но непродолжительный ответ (2-4 недели), однако у некоторых пациентов эффект сохраняется дольше. Для сохранения терапевтического эффекта иммуноглобулины вводятся повторно через равные промежутки времени. Совместное использование с кортикостероидами может ослабить терапевтический эффект. Введение иммуноглобулинов может сопровождаться такими серьезными побочными эффектами, как тромбоз и почечная недостаточность.

Препараты, используемые в терапии первой линии ИТП

Назначения		Вероятность достижения эффекта	Побочные эффекты	Длительность поддержания эффекта
Кортикостероиды	Дексаметазон по 40 мг в день по 4 дня каждые 2-4 недели на 1-4 курса	До 90% (через несколько дней – недель)	Варьируют в зависимости от длительности применения: ожирение, раздражительность, бессонница, астения, диабет, задержка жидкости, остеопороз, изменения со стороны кожи, алопеция, гирсуитизм, артериальная гипертензия, гастроинтестинальные язвы, аваскулярный некроз костей, иммуносупрессия, психозы, катаракта, оппортунистические инфекции, надпочечниковая недостаточность. Переносимость уменьшается прямо пропорционально кратности употребления. Наименее возможный уровень побочных эффектов можно достичь, применяя кратковременную пульс-терапию.	В 50-80% эффект длится 2–5 лет.
	Метилпреднизолон 30 мг/кг/день на 7 дней	До 95% (через 4–8 дней)		В 23% эффект длится 39 месяцев.
	Преднизолон 0,5 – 2 мг/кг/день	70– 80% (несколько дней – недель)		Безрецидивная выживаемость в течение 10-ти лет составила 13–15%.
Внутривенный анти-резус иммуноглобулин		В зависимости от дозы иммуноглобулина (от 4-х до 5-ти суток)	Частые: гемолитическая анемия (зависит от дозы), лихорадка, сыпь. Редкие: внутрисосудистый гемолиз, ДВС-синдром, почечная недостаточность, очень редко смерть.	Обычно 3–4 недели, но может держаться более месяца.
Внутривенные иммуноглобулины: 0,4 г/кг/день в течение 5-ти дней или 1 г/кг/день в течение		До 80%, половина из которых достигает нормального	Частые: головная боль Преходящие: нейтропения, почечная недостаточность, асептический менингит, тром-	Обычно преходящий, возвращается к начальному

2-х дней	уровня тром- боцитов, (очень быстро, иногда в тече- ние 24-х часов, но обычно за 2- 4 дня)	боз, лихорадка, сыпь, сла- бость, тошнота, диарея, изме- нения АД, тахикардия. Случайные: анафилактические реакции.	уровню через 2–4 недели по- сле окончания лечения, очень редко может держаться бо- лее месяца.
----------	--	---	--

Терапия второй линии

Иммуносупрессанты

У пациентов с тяжелым течением ИТП может потребоваться более массивная иммуносупрессия. Для этого применяются такие препараты, как азатиоприн, циклоспорин А и микофенолата мофетил, которые используются при трансплантации органов и тканей, а также циклофосфамид, используемый для лечения онкологических и аутоиммунных заболеваний.

Ответ на азатиоприн развивается долго и может потребовать до 4-х месяцев непрерывной терапии перед тем, как можно будет сказать, что пациент не дает ответа на лечение. У 20% пациентов после прекращения терапии азатиоприном наблюдается длительный терапевтический эффект, длящийся от нескольких месяцев до нескольких лет. За пациентами, нуждающимися в длительном лечении, должно вестись наблюдение по поводу возможного нарушения функции печени, подавления кроветворения и вторичных злокачественных новообразований (особенно лимфоидного происхождения).

Циклоспорин А может использоваться самостоятельно, либо в комплексе с преднизолоном. Однако доказано его повреждающее действие на почки, что при длительном его использовании может привести к необратимому повреждению печени. Поэтому циклоспорин А не рекомендуется использовать у пациентом с почечной недостаточностью и у пожилых пациентов.

Микофенолата мофетил – антипролиферативный иммуносупрессант, который изучался в ограниченном числе исследований. В ходе исследований было доказано, что ответ на терапию достигается в 39-78 % случаев, но тот факт, что этот эффект удерживается длительное время, еще предстоит доказать. Этот препарат в большинстве случаев используется у пациентов, не дающих ответ на другие схемы лечения. Наиболее частыми побочными эффектами являются тошнота и рвота, препарат может вызвать опухолевые заболевания.

Циклофосфамид может применяться в виде таблеток каждый день, либо в виде инъекций через день. Он имеет множество побочных эффектов (подавление кроветворения, рак желчного пузыря, бесплодие, гемобластозы), поэтому он используется только у пациентов с тяжелой формой ИТП, с низким числом тромбоцитов и тяжелыми кровотечениями.

Кортикостероид-спаринг препараты

Даназол – слабый андроген, используемый для лечения эндометриоза. Ответ на терапию достигается в 60% случаев, чаще у пациентов пожилого возраста. К побочным эффектам относятся акне и гипертрихоз, которые являются обратимыми и исчезают при отмене препарата. Даназол также противопоказан пациентам с сопутствующими поражениями печени.

Дапсон обладает противовоспалительным и иммуномодулирующим эффектами. Ответ на терапию достигается в 50% случаев, препарат особенно эффективен у пациентов пожилого возраста и у тех, кому противопоказана спленэктомия.

Моноклональные антитела

Ритуксимаб – это химерические моноклональные антитела, которые прикрепляются к поверхностному антигену (CD20), расположенному на В-лимфоцитах, он действует как иммуносупрессант. Ритуксимаб широко используется при ИТП, несмотря на то, что у него не подобраны оптимальные дозы и он не входит в рекомендации по лечению ИТП. Ответ достигается в 60% случаев и удерживается не менее одного года. Препарат противопоказан пациентам с гепатитом В. К побочным эффектам относятся: кардиоваскулярные поражения, прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия, нейтропения.

Спленэктомия

Спленэктомия показана в случае неэффективности гормональной терапии, при непереносимости кортикостероидов у пациентов с тяжелой формой ИТП и кровотечениями. Рекомендуется наблюдать пациента не менее 6-ти месяцев от начала заболевания перед решением вопроса о спленэктомии. Длительной ремиссии удается достичь у 66% пациентов. Но даже после спленэктомии у 20% пациентов требуется несколько месяцев или даже лет для восстановления. Перед операцией все пациенты должны быть поставлены в известность о любом возможном риске и осложнениях. Пациенты должны быть проинформированы о том, что они будут подвержены повышенному риску инфекционных заболеваний. Как минимум за 4 недели до или в течение 2-х недель после спленэктомии пациентам рекомендуется пройти вакцинацию противопневмококковой и противоменингококковой, а также вакциной против гемофильной палочки. Вакцинация может не дать эффекта у пациентов, получавших ритуксимаб менее чем за 6 месяцев до вакцинации.

Агонисты тромбопоэтиновых рецепторов

Эти вещества имитируют действие эндогенного тромбопоэтина, стимулируя продукцию тромбоцитов в костном мозге. Терапия агонистами тромбопоэтиновых

рецепторов, в отличие от других методов терапии, не является иммуносупрессивной. Используются 2 препарата этой группы: эльтромбопаг, таблетированный препарат для ежедневного приема, и ромиплостим, препарат в форме инъекций для еженедельного подкожного введения. Препараты рекомендуются пациентам, у которых была проведена спленэктомия и которые не отвечают на лечение кортикостероидами и иммуноглобулинами, а также пациентам без спленэктомии как терапия второй линии.

Агонисты рецепторов тромбопоэтина должны назначаться на длительное время для поддержания числа тромбоцитов свыше $50 \cdot 10^9/\text{л}$. Ответ у всех групп пациентов достигается через 1-2 недели терапии. Терапию можно считать неэффективной, если пациент не дает ответа на нее в течение 4-х недель. У пациентов, принимающих эльтромбопаг или ромиплостим, можно уменьшить объем сопутствующей терапии либо отменить ее полностью. Пациентам, принимающим эльтромбопаг, необходимо избегать приема конкурентно всасывающихся веществ (антациды, препараты железа, кальция, магния, селена, цинка) как минимум за 4 часа до и после введения препарата. Для ромиплостима нет доказанных взаимодействий с другими препаратами или компонентами пищи.

Побочные эффекты этой группы препаратов относительно легки: самый частый из них – это головная боль. До назначения препаратов этой группы необходимо выполнить общий анализ крови и повторять его еженедельно до установления количества тромбоцитов, а после установления – ежемесячно. Это необходимо для контроля числа тромбоцитов во избежание его выхода за верхние границы нормы (свыше $450 \cdot 10^9/\text{л}$), что может быть чревато тромбоэмболическими осложнениями.

Алкалоиды барвинка

К этой группе препаратов относятся винкристин и винбластин, которые используются в онкологии для подавления роста опухолей. При ИТП эти препараты используются для подавления патологического клона фагоцитов через прикрепление их к микротрубочкам тромбоцитов, что позволяет сосредоточить эффект препарата именно на этом патологическом клоне. Алкалоиды барвинка дают быстрый, но непродолжительный эффект и поэтому используются для кратковременного поддержания числа тромбоцитов в необходимых пределах. Самым частым побочным эффектом этой группы препаратов является нейротоксичность.

Препараты, используемые в терапии второй линии ИТП

Назначения	Вероятность достижения эффекта	Побочные эффекты	Частота достижения длительно под-
------------	--------------------------------	------------------	-----------------------------------

			держиваемого эффекта
5Азатиоприн 1-2 мг/кг (не более 150 мг/день)	До 65% за 3-6 месяцев	Слабость, повышенное потоотделение, повышение трансаминаз, тяжелая нейтропения с инфекциями, панкреатит	До 25%
Циклоспорин А: 5 мг/кг/день 6 дней, затем 2,5-3 мг/кг/день.	50-80% за 3-4 недели (зависит от дозы)	Повышение сывороточного креатинина, АГ, слабость, гиперплазия десен, гипертрихоз, парестезии, миалгии, диспепсия, тремор конечностей	Более 50%
Циклофосфамид: 1-2 мг/кг внутрь ежедневно в течение 16 недель или 0,3-1 мг/кг внутривенно 1-3 дня каждые 2-4 недели	24-85% через 1-16 недель	Нейтропения, тромбоз глубоких вен, тошнота, рвота	До 50%
Даназол 200 мг 2-4 раза в день	67% через 3-6 месяцев	Акне, лицевой гипертрихоз, повышение уровня холестерина, аменорея	46% в течение 119±45 месяцев (при длительности терапии 37 месяцев)
Дапсон: 75-100 мг	До 50% через 3 недели	Анорексия, тошнота, метгемоглобинурия, увеличение размеров живота, гемолитическая анемия у лиц с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, сыпь (может требовать медикаментозной коррекции)	Более 67%
Микофенолата мофетил: 1000 мг 2 раза в день в течение 3-4 недель	До 75% за 4-6 недель	Головная боль, боль в спине, увеличение размеров живота, тошнота, анорексия	Поддерживается короткое время
Ритуксимаб: 375 мг/м ² в неделю в течение 4-х недель	60% за 1-8 недель	Сывороточная болезнь, бронхоспазм, анафилаксия, эмболия легочных артерий, тромбоз почечных артерий, инфекции, развитие фульминантного гепатита посредством реактивации гепатита В, прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (очень редко)	У 15-20% более 3-5-ти лет
Спленэктомия	До 80% через 1-24 дня	Кровотечения, перипанкреатическая гематома, поддиафрагмальный абсцесс, раневая инфекция, смерть, пневмококковая	Без дополнительной терапии у 65%

		инфекция, лихорадка, тромбоз, сепсис	в течение 5-10 лет.
Эльтромбопаг: 25-75 мг внутрь ежедневно	При дозе 50 мг – 70%, при дозе 75 мг – 81% (от 15 до 43-х дней)	Головная боль, увеличение костномозгового ретикулина, синдром бумеранга при отмене препарата, тромбоз, нарушение функции печени	До 1,5 лет
Ромиплостим: 1-10 мг/кг подкожно ежедневно	Со спленэктомией: 88%, без спленэктомии: 79% через 1-4 недели.	Головная боль, слабость, артралгии, носовые кровотечения, увеличение костномозгового ретикулина, синдром бумеранга при отмене препарата, тромбоз	До 4-х лет
Алкалоиды барвинка розового	10-75% через 5-7 дней	Нейропатии, нейтропения, лихорадка, воспаление/тромбофлебит в месте инфузии	В среднем 10 месяцев

Экстренное лечение

- **Комбинация терапии первой линии**
- **Переливание тромбоцитарной массы с или без иммуноглобулинов**
- **Алкалоиды барвинка розового**
- **Спленэктомия**
- **Антифибринолитики**

Неудача терапии первой и второй линии

Около 20% пациентов не в состоянии удержать число тромбоцитов, достаточное для гемостаза, даже после получения терапии. Во многих случаях пациенты просто учатся жить с низким количеством тромбоцитов. Для других пациентов, с сохраняющейся симптоматикой, возможности лечения ограничены (см. таблицу). Наиболее эффективным вариантом являются агонисты рецепторов тромбопоетина, они дают положительный результат в 80% случаев у пациентов, перенесших спленэктомию, и хорошо переносятся. Вышеупомянутая группа препаратов прошла масштабные испытания и, тем не менее, поддержание эффекта требует длительного приема препаратов. Эффективность других групп препаратов, представленных в таблице, с помощью рандомизированных исследований не проверялась, а их побочные эффекты могут быть довольно значительными.

Назначение	Вероятность ответа на терапию	Побочные эффекты	Длительность поддержания эффекта
Эльтромбопаг 25-	При дозе 50мг/кг – 70%,	Головные боли, увеличе-	До полутора лет

75 мг/кг в день per os	при дозе 75 мг/кг – 81% и достижения кол-ва тромбоцитов $50 \cdot 10^9/\text{л}$ к 43-му дню	ние костномозгового ретикулина, усугубление состояния после отмены препарата, нарушение функции печени	
Ромиплостим 1-10 мкг/кг в неделю подкожно	У не перенесших спленэктомии – 88%, у перенесших – 71%, достижение кол-ва тромбоцитов $50 \cdot 10^9/\text{л}$ через 1 – 4 недели	Головные боли, слабость, артралгии, увеличение костномозгового ретикулина, усугубление состояния после отмены препарата, тромбоз	До четырех лет
Сампатх – 1Н	У 67% пациентов (от 1 недели до 9-ти месяцев)	Лихорадка, слабость, ригидность, тяжелый внутрисосудистый гемолиз, тромбоз вен головы, смерть, инфекции, пост-транфузионная РТПХ	Неограниченно, но в единичных случаях возврат заболевания через год
Комбинированная химиотерапия	У 65% пациентов (через 2 - 3 месяца)	Опухоли, тошнота и рвота, алопеция, акне, геморрагический цистит, невропатия, панцитопения	Длительный эффект наблюдается у 2-х третей пациентов, достигших полной ремиссии (приблизительно 40% пациентов).
Аутологичная трансплантация стволовых клеток	Из 14-ти пациентов 6 достигли полной ремиссии	Инфекции, кожнослизистые кровотечения, депрессия миелопоза, смерть.	Длительная полная ремиссия у одной трети пациентов

Особые случаи

Беременность

К концу 3-го триместра беременности наблюдается физиологическое снижение числа тромбоцитов до 10%. В большинстве случаев это не оказывает на пациентов никакого влияния, но в ряде случаев может привести к спонтанной тромбоцитопении беременных. Это состояние обычно проходит через 2 месяца после родоразрешения, но у лиц, предрасположенных к возникновению ИТП, оно может вызвать заболевание. Проявления и диагностика ИТП у беременных схожи с таковыми при обычной ИТП, но при этом должны быть исключены другие состояния, которые могут сопровождать беременность.

ИТП не является медицинским противопоказанием к беременности, но при этом должны быть учтены такие моменты, как число тромбоцитов, симптомы, а также другая соматическая патология.

Женщины с легкой контролируемой ИТП во время беременности могут обойтись без лечения. Для женщин с симптоматической ИТП лечение будет зависеть от числа тромбоцитов и риска развития кровотечений. Регулярное наблюдение требуется в течение всей беременности: каждый месяц в первые два триместра, каждые две недели после 28-ой недели, еженедельно после 36-ой недели. Особое внимание уделяется периоду родов и раннему послеродовому периоду, так как в это время риск развития кровотечений наиболее высок. Рекомендуется поддерживать число тромбоцитов выше $20 \cdot 10^9/\text{л}$ в первые два триместра, выше $50 \cdot 10^9/\text{л}$ – при необходимости кесарева сечения и выше $75 \cdot 10^9/\text{л}$ – при необходимости спинальной анестезии.

ИТП обычно не поражает плод, но некоторые новорожденные появляются на свет с низким числом тромбоцитов, которое персистирует в течение 2–5 суток. У таких детей число тромбоцитов возвращается к нормальному уровню само и не требует лечения. Приблизительно у 5–10% новорожденных развивается тяжелая тромбоцитопения, но риск развития внутричерепных кровоизлияний при этом очень мал. Риск развития кровотечений у матери одинаков как при кесаревом сечении, так и при родоразрешении естественным путем.

IV. Иммунная тромбоцитопения – советы пациентам

Многие пациенты с ИТП будут испытывать ряд эмоций, которые будут изменяться в зависимости от течения болезни и этапов их жизни. Эти эмоции могут быть вызваны как самой болезнью, так и лечением или попытками с ней справиться. Около 10–20% детей, у которых развивается хроническая ИТП, могут бороться как с самой болезнью, так и с побочными эффектами от лечения. Дети имеют тенденцию быть более озабоченными своим внешним видом и ограничением жизнедеятельности, чем взрослые. Терапия ИТП может привести к набору лишнего веса, что вызовет депрессию у многих пациентов. Дети также могут чувствовать себя одинокими из-за того, что не принимают участия в подвижных играх со своими друзьями. У взрослых пациентов их болезнь ассоциируется с постоянным страхом развития неконтролируемых кровотечений и перед длительным серьезным лечением, таким как спленэктомия. Симптомы ИТП могут иметь значительное влияние на образ жизни пациентов и их работоспособность. Проведение надлежащей поддержки и консультирование являются основой помощи пациентам в борьбе с болезнью.

Жизнь с ИТП

ИТП – это управляемое заболевание и пациент может сделать шаг к предотвращению осложнений. Первичная цель лечения – это достижение гемостатически

безопасного уровня тромбоцитов ($50 \cdot 10^9/\text{л}$), что предотвратит или минимизирует риск тяжелых кровотечений при последующих вмешательствах. Основное лечение должно подбираться индивидуально для каждого пациента. Чтобы достичь этой цели, пациент должен принимать препараты в соответствии со своей потребностью и согласно предписанию врача, а также должен проходить длительное наблюдение за количеством тромбоцитов. У женщин менструации могут создавать определенные проблемы, так как приводят к обильным длительным кровотечениям, что, в свою очередь, приводит к анемии. Частота и количество менструальных кровотечений можно корректировать с помощью оральных контрацептивов или прогестерон-содержащих внутриматочных препаратов, которые индуцируют атрофию эндометрия. Также могут использоваться антифибринолитические препараты. В случае развития анемии требуется контроль уровня сывороточного железа и терапия препаратами железа.

Рекомендации пациентам, собирающимся пройти стоматологические процедуры или хирургические вмешательства

Процедура	Количество тромбоцитов ($\cdot 10^9/\text{л}$), рекомендуемое для проведения процедуры
Лечение зубов	≥ 20
Экстракция зуба	≥ 30
Экстракция зубов	≥ 50
Местная анестезия	≥ 30
Малая хирургия	≥ 50
Большая хирургия	≥ 80
Большая нейрохирургия	≥ 100

Рекомендации пациентам

Медицинские препараты	<p>Пациент должен избегать приема препаратов, подавляющих функции тромбоцитов:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Антиагреганты – аспирин, варфарин • НПВС – ибупрофен, напроксен. • Ингибиторы агрегации тромбоцитов. <p>При болях и лихорадке можно использовать ацетаминофен-содержащие препараты.</p> <p>При необходимости использования антиагрегантов и НПВС нужно поддерживать число тромбоцитов на уровне не ниже $50 \cdot 10^9/\text{л}$.</p>
Деятельность	<p>Большая часть деятельности может быть сохранена</p> <p>Сексуальная активность не ограничивается, но требуется дополнительная осторожность при низком уровне тромбоцитов и активном кровотечении.</p> <p>Исключить все виды деятельности с высоким риском травм, особенно головы и шеи, включая контактные виды спорта.</p>

	Использовать перчатки при работе с режущими предметами. Использовать защитную одежду: шлемы, налокотники, наколенники, наручи и т.д. Обеспечить детям мягкие поверхности в игровых зонах.
Личная гигиена	Чистить зубы мягкой щеткой. Избегать применения зубной нити при уровне тромбоцитов ниже $50 \cdot 10^9/\text{л}$. Регулярно посещать стоматолога, чтобы избежать десневых кровотечений и заболеваний десен. Предпочтительно использование электрической бритвы.
Путешествия	Пациент должен быть обеспечен адекватной страховкой Путешествие самолетом: <ul style="list-style-type: none"> • Выполнить рекомендованные предполетные упражнения для профилактики тромбоза глубоких вен. • Одевать эластичные поддерживающие чулки. • Избегать употребления алкоголя и большого количества воды.
Другое	Носить идентификационную бирку или браслет для предупреждения медицинского персонала о своем состоянии, особенно если пациенту была проведена спленэктомия. Иметь при себе карточку, куда записывается состояние пациента и список принимаемых им препаратов.

Рекомендации для пациентов по диете

Обильное питье воды с употреблением пищевых волокон	Во избежание запоров
Употреблять натуральную пищу	Пестициды и гербициды могут вызвать обострение аутоиммунного заболевания
Употреблять в пищу зеленые овощи	Содержат кальций, минералы и витамин К, которые участвуют в процессе свертывания крови.
Уменьшить употребление в пищу черники, винограда, чеснока, женьшеня, томатов	Препятствуют свертыванию крови
Уменьшить употребление молочных продуктов	Способствуют продукции слизи и обостряют аутоиммунные заболевания
Избегать употребления алкоголя	Оказывает повреждающее действие на костный мозг и печень.
Избегать употребления продуктов, содержащих хинин	Снижает количество тромбоцитов.

Рекомендации по образу жизни

Больше всего для пациентов с ИТП важно поддержание здорового образа жизни и сбалансированной диеты. Рекомендации по образу жизни также включают ограничение употребления кофеина, отказ от курения, поддержание адекватной физической активности и сна. Пациенты должны находиться на солнце в течение как мини-

мум 10-15 минут в день для поддержания достаточного уровня витамина D во избежание остеопороза. Пациент должен вести дневник, куда записывается его состояние, чтобы выявлять зависимость между его образом жизни и изменением его текущего состояния.

Литература

1. Nakhoul IN, Kozuch P, Varma M, Management of adult idiopathic thrombocytopenic purpura. *Clin Adv Hematol Oncol* 2006;4(2):136 – 144.
2. Kaznelson P. Verschwinden der hamorrhagischen diathese bei einem falle von essentieller thrombopenie (frank) nach milzexstirpation: splenogene thrombolytische purpura. *Wien Klin Wochnschr* 1916; 29:1451-1454.
3. Harrington WJ, Minnich V, Hollingsworth JW, Moore CV. Demonstration of a thrombocytopenic factor in the blood of patients with thrombocytopenic purpura. *J Lab Clin Med.* 1951 Jul;38(1):1–10.
4. Tomer A, Koziol J, McMillan R (January 2005). "Autoimmune thrombocytopenia: flow cytometric determination of platelet-associated autoantibodies against platelet-specific receptors". *J. Thromb. Haemost.* 3 (1): 74–78.
5. Li J, Yang C, Xia Y, et al. (December 2001). "Thrombocytopenia caused by the development of antibodies to thrombopoietin". *Blood* 98 (12): 3241–3248.
6. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood.* 2010;115:168-186.
7. McMillan R, Bussel JB, George JN, et al. Self-reported health-related quality of life in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol.* 2008;83:150-154.
8. Godeau B, Porcher R, Fain O, et al. Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura: results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood.* 2008;112:999-1004.
9. Bussel JB, Kuter JD, Pullarkat V, et al. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood.* 2009;113:2161-2171.
10. Stavrou E, McCrae KR. Immune thrombocytopenia in pregnancy. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009 Dec;23(6):1299-1316.