

Статья поступила в редакцию 13.01.2024 г.

Миронова А.В., Рождественская Ю.О., Болгова И.В., Юнкина Я.В., Елгина С.И., Рудаева Е.В., Мозес К.Б., Черных Н.С., Центр Я.

Кузбасская клиническая больница им. С.В. Беляева,
Кемеровский государственный медицинский университет,
г. Кемерово, Россия,
Медицинский центр Сорока, Беэр Шева, Израиль

ИДИОПАТИЧЕСКАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ. ОПЫТ РАБОТЫ ЗА 9 ЛЕТ. ПРИМЕР КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Тромбоцитопения – патологическое состояние, характеризующееся снижением количества тромбоцитов ниже $100 \times 10^9/\text{л}$. Различают первичную и вторичную тромбоцитопению. Однако степень тяжести тромбоцитопении определяется не количеством тромбоцитов, а выраженность геморрагического синдрома, который проявляется возникновением петехий, экхимозов и кровоточивостью из микроциркуляторного русла.

В статье приведен ретроспективный анализ данных историй болезни 128 пациентов с тромбоцитопенией, находившихся на лечении в ГАУЗ ККБ им. С.В. Беляева за 9 лет. При динамическом наблюдении, своевременном обращении за медицинской помощью и адекватной терапии прогноз для жизни и здоровья пациентов с идиопатической тромбоцитопенией благоприятный.

Ключевые слова: тромбоцитопения; диагностика; лечение; прогноз

Mironova A.V., Rozhdestvenskaya Yu.O., Bolgova I.V., Yunkina Ya.V., Elgina S.I., Rudaeva E.V., Moses K.B., Chernykh N.S., Tsender Ya.

Kuzbass Clinical Hospital named after S.V. Belyaev,
Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia,
Soroka Medical Centre, Be'er Sheva, Israel

IDIOPATHIC THROMBOCYTOPENIA. WORK EXPERIENCE FOR 9 YEARS. AN EXAMPLE OF A CLINICAL CASE

Thrombocytopenia is a pathological condition characterized by a decrease in the number of platelets below $100 \times 10^9/\text{l}$. There are primary and secondary thrombocytopenia. However, the severity of thrombocytopenia is determined not by the number of platelets, but by the severity of hemorrhagic syndrome, which is manifested by the occurrence of petechiae, ecchymoses and bleeding from the microcirculatory bed.

The article presents a retrospective analysis of the case histories of 128 patients with thrombocytopenia who were treated at the Kuzbass Clinical Hospital named after S.V. Belyaev for 9 years. With dynamic monitoring, timely medical care and adequate therapy, the prognosis for the life and health of patients with ITP is favorable.

Key words: thrombocytopenia; diagnosis; treatment; prognosis

Тромбоцитопения – патологическое состояние, характеризующееся снижением количества тромбоцитов ниже $100 \times 10^9/\text{л}$. Первичная иммунная тромбоцитопения – приобретенное иммуноопосредованное заболевание, характеризуется изолированной транзиторной или персистирующей тромбоцитопенией и симптомами кровоточивости различной степени выраженности, которые развиваются вследствие повышенной деструкции и неадекватной продукции тромбоцитов. Вторичная иммунная тромбоцитопения – это иммуноопосредованная тромбоцитопения, которая является симптомом других заболеваний: инфекционных (ВИЧ, ВГВ, ВГС, ЦМВ, ЭБВ, Parvo-V19 и др.), аутоиммунных (системная красная волчанка, системная склеродермия, тиреодит и др.), лимфопролиферативных и иммуноде-

фицитных (АЛПС, ОВИН, IgA-дефицит, синдром Вискотта-Олдрича), онкопатологии (паранеоплазия), приемом лекарственных препаратов (противосудорожные, анксиолитики, пенициллины, НПВС).

Неиммунные тромбоцитопении характеризуются снижением тромбоцитов вследствие врожденных дефектов костно-мозгового кроветворения (аплазия кроветворения, анемия Фанкони, TAR-синдром), болезней накопления (гиперспленизм), при гемобластозах (острый лейкоз), солидных опухолях с поражением костного мозга (нейробластома), приобретенных острых состояниях (ГУС, ДВС-синдромы) [1, 2].

В основе патогенеза идиопатической тромбоцитопении (ИТП) лежит срыв периферической иммунологической толерантности с избыточной актива-

Информация для цитирования:



10.24412/2686-7338-2024-1-105-108



KORNSI

Миронова А.В., Рождественская Ю.О., Болгова И.В., Юнкина Я.В., Елгина С.И., Рудаева Е.В., Мозес К.Б., Черных Н.С., Центр Я. ИДИОПАТИЧЕСКАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ. ОПЫТ РАБОТЫ ЗА 9 ЛЕТ. ПРИМЕР КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ // Мать и Дитя в Кузбассе. 2024. №1(96). С. 105-108.



цией Т-лимфоцитов, цитокиновый дисбаланс (повышение провоспалительных цитокинов: интерлейкина-2 и интерферона-гамма), выработка В-лимфоцитами и плазматическими клетками патологических антитромбоцитарных антител и антител к мегакариоцитам. Тромбоциты, сенсibilизированные антителами (АТ), подвергаются комплемент-ассоциированному разрушению в печени, селезенке, реже в лимфатических узлах. Кроме того, у части пациентов с ИТП снижена концентрация эндогенного тромбопоэтина, что обуславливает недостаточный мегакариоцитопоэз и тромбоцитопоэз.

Диагноз первичной иммунной тромбоцитопении выставляется при изолированном снижении тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$ при исключении всех вторичных причин и неиммунных тромбоцитопений. Первичная иммунная тромбоцитопения является самой частой иммунной гемопатией, распространенность 4-6 на 100000 детей в год. Из них около 30 % развивают персистирующую ИТП (длительность 3-12 месяцев), а 5-10 % – хроническую ИТП (длительность более 12 мес.). Вероятность спонтанной ремиссии у пациентов с впервые выявленной ИТП (длительность тромбоцитопении до 3 месяцев) – около 70 % [3, 4].

Степень тяжести тромбоцитопении определяет не количество тромбоцитов, а выраженность геморрагического синдрома, который проявляется возникновением петехий, экхимозов и кровоточивостью из микроциркуляторного русла (кровотечение из пупочной ранки, мелких порезов, кровотечение при экстракции зубов, почечные и обильные маточные кровотечения). Для валидации тяжести геморрагического синдрома наиболее часто используется шкала кровоточивости по ВОЗ или СТСАЕ. Где 0 степень – отсутствие геморрагического синдрома; 1 степень – менее 100 петехий, экхимозы менее 10 см в диаметре, носовые кровотечения длительностью менее 1 часа, меноррагии до 2-х прокладок в день, не требующая лечения; 2 степень – экхимозы более 10 см в диаметре, кровотечения из зон микроциркуляции, требующие лечения (тампонада носа), кровотечения из ЖКТ, гемартрозы, кровотечения из мест пункций; 3 степень – кровотечения из зон микроциркуляции, потребовавшие гемотрансфузии; 4 степень – кровоизлияния в ЦНС, ретинальные кровоизлияния с нарушением зрения, кровоизлияния в другие органы с нарушением их функции; 5 степень – фатальное кровотечение. Чаще всего опасность кровотечения возникает при снижении тромбоцитов менее $20-30 \times 10^9/\text{л}$, но возможны как опасные кровотечения на более высоких тромбоцитах, так и отсутствие кровоточивости при единичных в поле зрения.

Пациенты с 0-1 степенью кровоточивости требуют наблюдения. Пациенты с впервые выявленной ИТП и 2 степенью кровоточивости – лечения препаратами 1 линии, с персистирующей и хронической ИТП – в зависимости от образа жизни пациента, удаленности его от стационара и желания родителей – ситуационное лечение или терапия препара-

тами 1-й линии. 3 степень и выше – обязательное лечение препаратами 1-й линии, при неэффективности – 2-й линии.

К препаратам первой линии относятся иммуноглобулин человека нормальный (ВВИГ) (схема 1: 0,8-1,0 г/кг в течение 1 дня, схема 2: 1-2 г/кг за 2-5 дней), глюкокортикостероиды (ГКС) в режиме пульс (дексаметазон 10 мг/м²/с в/в капельно, max 28 мг/м²/с 4 дня) или пероральный прием (преднизолон 1,5-2 мг/кг/с 21 день с постепенным снижением дозы, общей продолжительностью приема не более 3 месяцев).

Пациентам с персистирующей и хронической формами заболевания для неотложной помощи также предлагаются препараты 1-й линии, при их неэффективности – переход на 2-ю линию: агонисты тромбопоэтиновых рецепторов (ромиплостим 1-10 мкг/кг 1 раз в неделю п/к для детей младше 1 года или длительности заболевания менее 12 месяцев, или элтромбопаг 25-75 мг/с внутрь). Доза и длительность приема подбираются индивидуально. При неэффективности одной группы агонистов возможно переключение на другую группу. К препаратам 2-й группы также относится ритуксимаб (375 мг/м² 1 раз в неделю № 4).

В последние годы используется спленэктомия в качестве «терапии отчаяния», с учетом иммуногенной функции селезенки и защиты организма от внутриклеточных инфекций, а также с учетом маскировки различных иммунодефицитных состояний под ИТП. Эффективность метода до 70 %, перед проведением вмешательства ребенок должен быть вакцинирован согласно национальному календарю и дополнительно против менингококковой, пневмококковой и гемофильной типа В инфекций.

Трансфузия донорских тромбоцитов используется только при жизнеугрожающих кровотечениях с учетом низкой продолжительности жизни донорских тромбоцитов (3-7 суток), дополнительной иммунизации пациента и, как следствие, выработки большего количества антитромбоцитарных антител.

К вспомогательным методам терапии относятся антифибринолитики при кровотечении со слизистых и меноррагиях, комбинированные оральные контрацептивы для купирования обильных маточных кровотечений.

Ответ на терапию может быть полным (повышение тромбоцитов более $100 \times 10^9/\text{л}$), парциальным (повышение тромбоцитов более $30 \times 10^9/\text{л}$ или двукратное повышение от их «базального» количества) при остановке кровотечения. По длительности ответ может быть инициальным (менее 1 недели от начала проводимой терапии), транзиторным (от 1 до 6 недель) и длительным (более 6-ти месяцев после окончания лечения). Отсутствие ответа и потеря ответа характеризуются продолжающимся кровотечением и/или количеством тромбоцитов менее $30 \times 10^9/\text{л}$ и/или отсутствием их двукратного повышения при инициации терапии или после достижения ответа соответственно.

Рецидив отражает указанные признаки через некоторое время после достижения ремиссии. Не рекомендуется использовать нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) при снижении тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$, за исключением случаев крайней необходимости. Вакцинация пациентов проводится согласно национальному календарю, за исключением вакцинации против коревой краснухи, которая сопряжена с более высоким риском рецидивов тромбоцитопении [5, 6].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективно проведен анализ данных историй болезни 128 пациентов с тромбоцитопенией, находившихся на лечении в ГАУЗ КОКБ за 9 лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

С 2014 г. в ГАУЗ ККБ под наблюдением находились 128 пациентов с тромбоцитопенией. Из них 94 пациента с первичной иммунной тромбоцитопенией. Полная спонтанная клинико-лабораторная ремиссия получена у 48 пациентов с впервые выявленной тромбоцитопенией, у 5 — с затяжным течением и у 1 пациента с хронической формой. Всего пациентов с хронической формой — 37 человек. Из них у 18 детей течение нетяжелое, не требует медикаментозного лечения, у 8 пациентов течение средне-тяжелое (степень кровоточивости по STCAE 2), получают лечение 1 линии по требованию, 4 пациента получают препараты 2 линии терапии (2 ребенка — ромиплостим, 2 — элтромбопаг), 7 пациентов находятся в полной клинико-лабораторной ремиссии после проведения спленэктомии.

Вторичную иммунную тромбоцитопению имели 17 пациентов. Из них, у 5 с тромбоцитопенией дебютировал аутоиммунный гепатит, у 2 — системная красная волчанка, у 10 пациентов тромбоцитопения регистрировалась на фоне инфекционного процесса (3 — инфекционный мононуклеоз, 4 респираторная инфекция, 3 — неуточненная инфекция).

Неиммунная тромбоцитопения зарегистрирована у 17 пациентов. У 6 из них тромбоцитопения была первым симптомом острого лейкоза, у 1 документирован TAR-синдром, у 2 — ВИЧ-инфекции, у 3 пациентов тромбоцитопения была обусловлена чрезмерным приемом НПВП, у 3 детей снижение тромбоцитов отмечалось на фоне течения В12-дефицитной анемии, у 2 — на фоне гиперспленизма (врожденный порок развития вен печени и селезенки).

Клинический случай

Девочка П., 4 года. Диагноз первичной иммунной тромбоцитопении выставлен в декабре 2020 года. После перенесенной респираторной инфекции в клинике развился высокий кожно-геморрагический

синдром по микроциркуляторному типу: множественные петехии на коже лица, на слизистой рта, кровотечения со слизистой рта, носовые, субконъюнктивальные кровоизлияния, экхимозы до 10 см. Параклинически — изолированное снижение тромбоцитов до единичных в поле зрения. С 2020 года отмечались ежемесячные госпитализации, в лечении применялись препараты 1-й линии (ВВИГ, ГКС-пульс). Регистрировался полный инициальный ответ с последующим снижением тромбоцитов до единичных и рецидивом высокого кожно-геморрагического синдрома. При обследовании исключены вторичные тромбоцитопении, системные заболевания соединительной ткани. По результатам пункции костного мозга исключены гемобластозы: пунктат костного мозга клеточный, полиморфный. Соотношение ростков не нарушено. Гранулоцитарный и эритроидный ростки без нарушения созревания. Мегакариоциты 0-1-2 в поле зрения (один из 10 — с одиночной отшнуровкой тромбоцитов), свободнолежащие тромбоциты в скудном количестве. Генетически исключен синдром Вискотта-Олдрича.

С апреля 2020 года получила 4 введения ацеллбидина (ритуксимаб), получен полный тромбоцитарный ответ: тромбоциты увеличились с 12 до $159 \times 10^9/\text{л}$. Однако, спустя 7 месяцев отмечена потеря ответа: снижение тромбоцитов до $9 \times 10^9/\text{л}$, высокий кожно-геморрагический синдром, кровотечение из зон микроциркуляции. Начата терапия агонистами рецепторов тромбопоэтина (элтромбопаг) со стартовой дозы 25 мг/с. На фоне проводимого лечения количество тромбоцитов выросло: $148 \rightarrow 158 \rightarrow 231 \times 10^9/\text{л}$. Пациентка наблюдается амбулаторно гематологом ГАУЗ ККБ в детской поликлинике. Качество жизни не страдает.

Диспансерное наблюдение за детьми с впервые выявленной ИТП осуществляется не менее 2 лет, для детей с персистирующей и хронической формами — до перевода во взрослую сеть. Пациенты с хронической формой ИТП, риском развития кровотечений и количеством тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$ должны быть направлены в МСЭ для оформления инвалидности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При динамическом наблюдении, своевременном обращении за медицинской помощью и адекватной терапии прогноз для жизни и здоровья пациентов с идиопатической тромбоцитопенией благоприятный.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Immunnaya trombositopeniya. Klinicheskie rekomendatsii. Utverzhdeny` Minzdravom RF. 2021. Russian (Иммунная тромбоцитопения. Клинические рекомендации. Утверждены Минздравом РФ. 2021.) URL: http://disuria.ru/_ld/11/1130_kr21D69p3MZ.pdf (дата обращения: 11.11.2023).
2. Melikyan AL, Pustovaya EI, Tsvetaeva NV, Abdulkadyrov KM, Lisukov IA, Gritsaev SV, et al. National clinical recommendations for diagnosis and therapy of idiopathic thrombocytopenic purpura (primary immune thrombocytopenia) in adults. *Russian journal of hematology and transfusiology*. 2015; 60(1): 44-56. Russian (Меликян А.Л., Пустовая Е.И., Цветаева Н.В. Абдулкадыров К.М., Лисуков И.А., Грицаев С.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.)
3. Klinicheskie rekomendacii. Detskaja gematologija /Ed. Rumjancev AG, Maschan AA, Zhukovskaya EV. M.: GEOTAR-Media, 2015. 656 p. Russian (Клинические рекомендации. Детская гематология /под ред. А.Г. Румянцева, А.А. Масчана, Е.В. Жуковской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 656 с.)
4. Tush EV, Haleckaja OV, Jacyshina EE, Shamardina AV. Gematologija detskogo vozrasta. NNovgorod, 2016. 194 p. Russian (Туш Е.В., Халецкая О.В., Яцышина Е.Е., Шамардина А.В. Гематология детского возраста. Н.Новгород, 2016. 194 с.)
5. Dvoretckij LI. Tsitopenii. Diagnosticheskiy poisk pri snizhenii chisla kletochnykh elementov krovi. M., 2021. 144 p. Russian (Дворецкий Л.И. Цитопении. Диагностический поиск при снижении числа клеточных элементов крови. М., 2021. 144 с.)
6. Boyers D, Jia X, Jenkinson D, Mowatt G. Eltrombopag for the treatment of chronic immune or idiopathic thrombocytopenic purpura: a NICE single technology appraisal. *Pharmacoeconomics*. 2012; 30(6): 483-495. doi: 10.2165/11591550-000000000-00000

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

ЕЛГИНА Светлана Ивановна

650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова 22 а, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России

Тел: 8 (3842) 73-48-56 E-mail: elginas.i@mail.ru

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

МИРОНОВА Анастасия Владимировна, педиатр, педиатрическое специализированное отделение, ГАУЗ ККБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия.

MIRONOVA Anastasia Vladimirovna, pediatrician, pediatric specialized department, Kuzbass Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia.

РОЖДЕСТВЕНСКАЯ Юлия Олеговна, врач-гематолог, педиатрическое специализированное отделение, ГАУЗ ККБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия. E-mail: 05-guz-kokb@kuzdrav.ru

RODZHESTVENSKAYA Yuliya Olegovna, hematologist, pediatric specialized department, Kuzbass Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia. E-mail: 05-guz-kokb@kuzdrav.ru

БОЛГОВА Ирина Владимировна, зав. детской поликлиникой, ГАУЗ ККБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия.

BOLGOVA Irina Vladimirovna, head of the children's polyclinic, Kuzbass Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia.

ЮНКИНА Яна Вячеславовна, канд. мед. наук, зав. педиатрическим специализированным отделением, ГАУЗ ККБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия.

YUNKINA Yana Vyacheslavovna, candidate of medical sciences, head of the pediatric specialized department, Kuzbass Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia.

ЕЛГИНА Светлана Ивановна, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: elginas.i@mail.ru

ELGINA Svetlana Ivanovna, doctor of medical sciences, docent, professor of the department of obstetrics and gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: elginas.i@mail.ru

РУДАЕВА Елена Владимировна, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: rudaeva@mail.ru

RUDAeva Elena Vladimirovna, candidate of medical sciences, docent, docent of the department of obstetrics and gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: rudaeva@mail.ru

МОЗЕС Кира Борисовна, ассистент кафедры поликлинической терапии и сестринского дела, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: kbsolo@mail.ru

MOZES Kira Borisovna, assistant, department of polyclinic therapy and nursing, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: kbsolo@mail.ru

ЧЕРНЫХ Наталья Степановна, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры поликлинической педиатрии, пропедевтики детских болезней и последипломной подготовки, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: nastep@mail.ru

CHERNYKH Natalya Stepanovna, candidate of medical sciences, docent, docent of the department of polyclinic pediatrics, propaedeutics of childhood diseases and postgraduate training, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: nastep@mail.ru

ЦЕНТЕР Яэль, патологоанатом, Медицинский центр Сорока, Беэр Шева, Израиль. E-mail: tsenter1998@mail.ru

TSENER Yael, pathologist, Soroka Medical Center, Beer Sheva, Israel. E-mail: tsenter1998@mail.ru