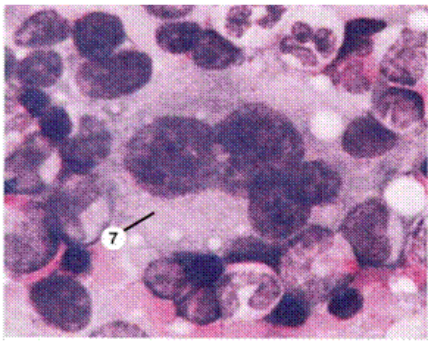


**Ростовский государственный медицинский университет
Кафедра гематологии и трансфузиологии ФПК и ППС.**

Первичная иммунная тромбоцитопения.

Шатохин Ю.В.

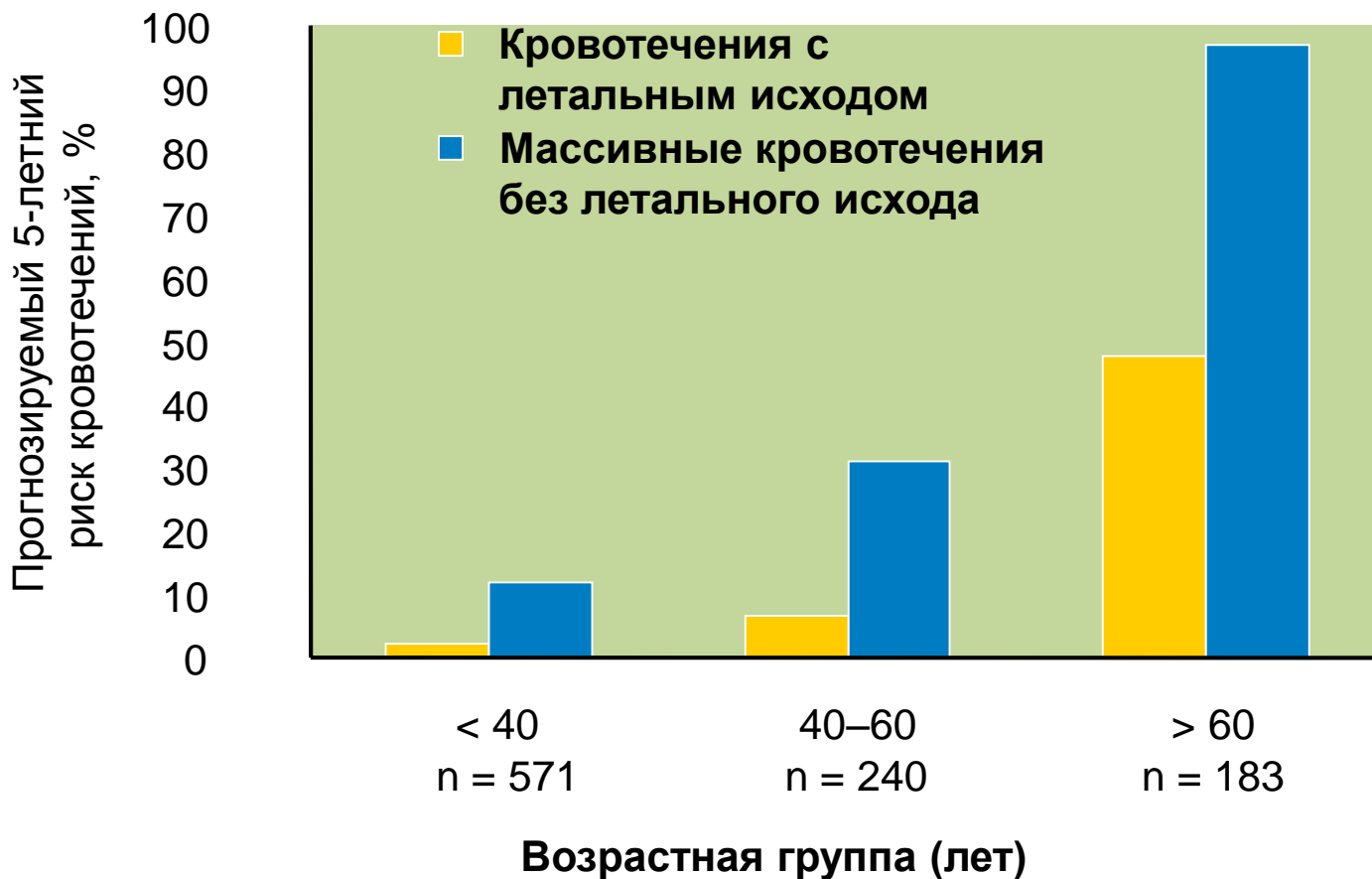
2015 г.



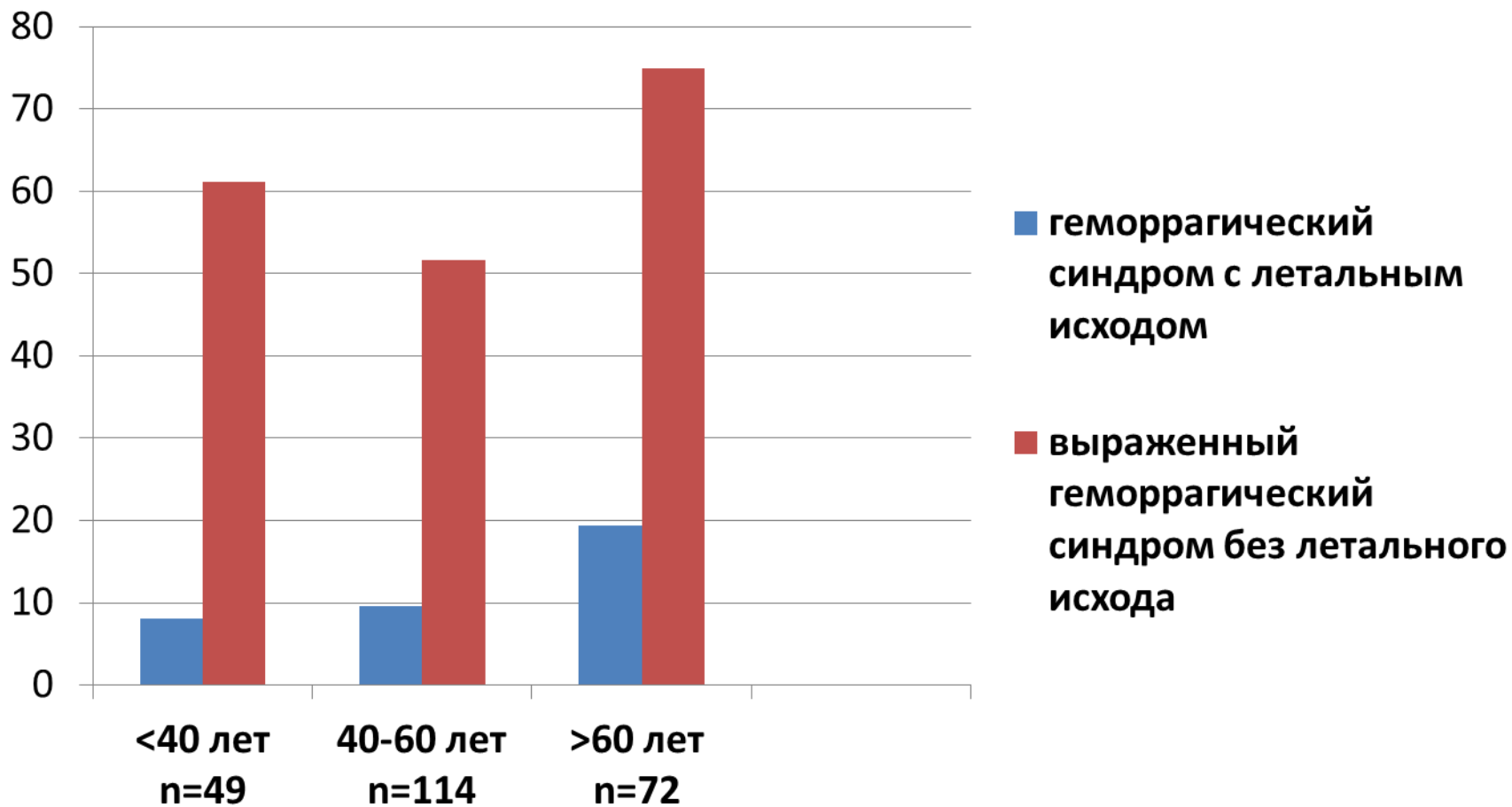
Первичная иммунная тромбоцитопения

- ❖ Это – первичное заболевание кроветворной системы, представляющее собой изолированную иммунно-опосредованную тромбоцитопению (количество тромбоцитов в периферической крови менее $100 \times 10^9/\text{л}$), возникающую и/или сохраняющуюся без каких либо явных причин.
- ❖ Впервые это патологическое состояние описано в 1960 году.
- ❖ Среди молодых людей это патологическое состояние преобладает у лиц женского пола.
- ❖ В возрастных группах от 70 до 99 лет среди больных ИТП преобладают мужчины.

ИТП: Зависимость частоты кровотечений (тяжелых и с летальным исходом) от возраста



**ИТП: Зависимость частоты геморрагических проявлений
(тяжелых и с летальным исходом)
от возраста по данным клиники РостГМУ
(n=235; 2009 – 2014 гг).**



Формы первичной иммунной тромбоцитопении.

Первоначальное определение^{1,2}



Новое определение³



1. Ruggeri M et al. *Haematologica* 2008;93:98–103.

2. Stasi R & Newland A. *Br J Haematol* 2011;153:437–450. 3. Rodeghiero et al. *Blood* 2009;113:2386–2393.

Обязательные исследования при ИТП

- **общий анализ крови** с определением количества тромбоцитов и ретикулоцитов;
- **определение концентрации иммуноглобулинов А, М, G** в крови (исключить переменный иммунодефицит при котором проведение иммуносупрессивной терапии противопоказано);
- **исследование аспирата костного мозга** – миелограмма (*при этом необходимо обратить внимание на цитологические признаки дисгемопоэза, характерного для миелодиспластического синдрома);
- * **гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга** (при подозрении на апластическую анемию – чаще у детей возможно первоначальное появление тромбоцитопении, как манифестации аплазии костного мозга);
- **определение Rh- фактора** (если планируется терапия – D- антителами, то она проводится только резус-положительным пациентам);
- **прямой антиглобулиновый тест** (у больных с анемией и ретикулоцитозом или при планировании терапии анти-D- иммуноглобулинами);
- **обследование на helicobacter pylori** (особенно у пациентов с отягощенным анамнезом или клиническими проявлениями язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки);

Обязательные исследования при ИТП

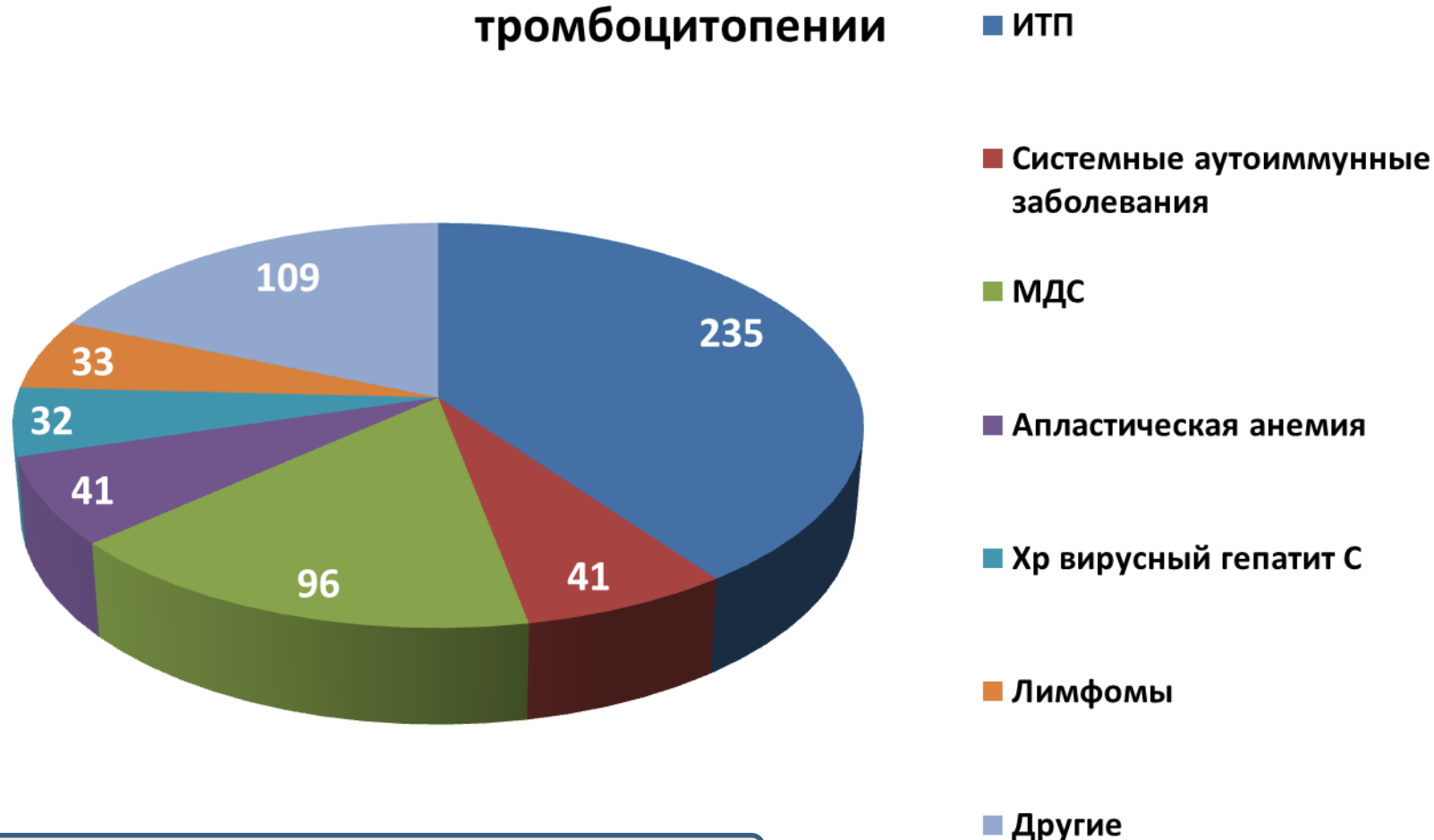
- обследование на **ВИЧ**;
- ИФА на вирус **гепатита С**;
- * коагулограмма с определением содержания в крови РФМК (растворимые фибринмономерные комплексы) и D - димеров для исключения тромбоцитопении потребления на фоне ДВС- синдрома;
- * определение содержания в крови **витамина В12, фолиевой кислоты** (особенно в случае наличия макроцитарной гиперхромной анемии);
- * определение уровня **креатинина и мочевины** в крови для исключения гемолитикоуремического синдрома;
- * определение уровня **билирубина, АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы, гаммаглутаминпептидазы, альбумина, холестерина** для исключения заболевания печени с явлениями печеночноклеточной недостаточности;

Потенциально информативные тесты при ИТП

- определение специфических антител к GP тромбоцитов;
- определение антител к фосфолипидам;
- определение антител к кардиолипину, волчаночного антикоагулянта, антител к нативной ДНК;
- определение антитиреоидных антител;
- оценка функции щитовидной железы (ТТГ, Т3, Т4);
- тест на беременность у женщин детородного возраста;
- ПЦР на парвовирус В19;
- ПЦР на ЦМВ;
- * ПЦР на вирусы простого герпеса;

Анализ нозологических причин у пациентов, поступивших в клинику с синдромом тромбоцитопении (n=587; 2004-2014 гг).

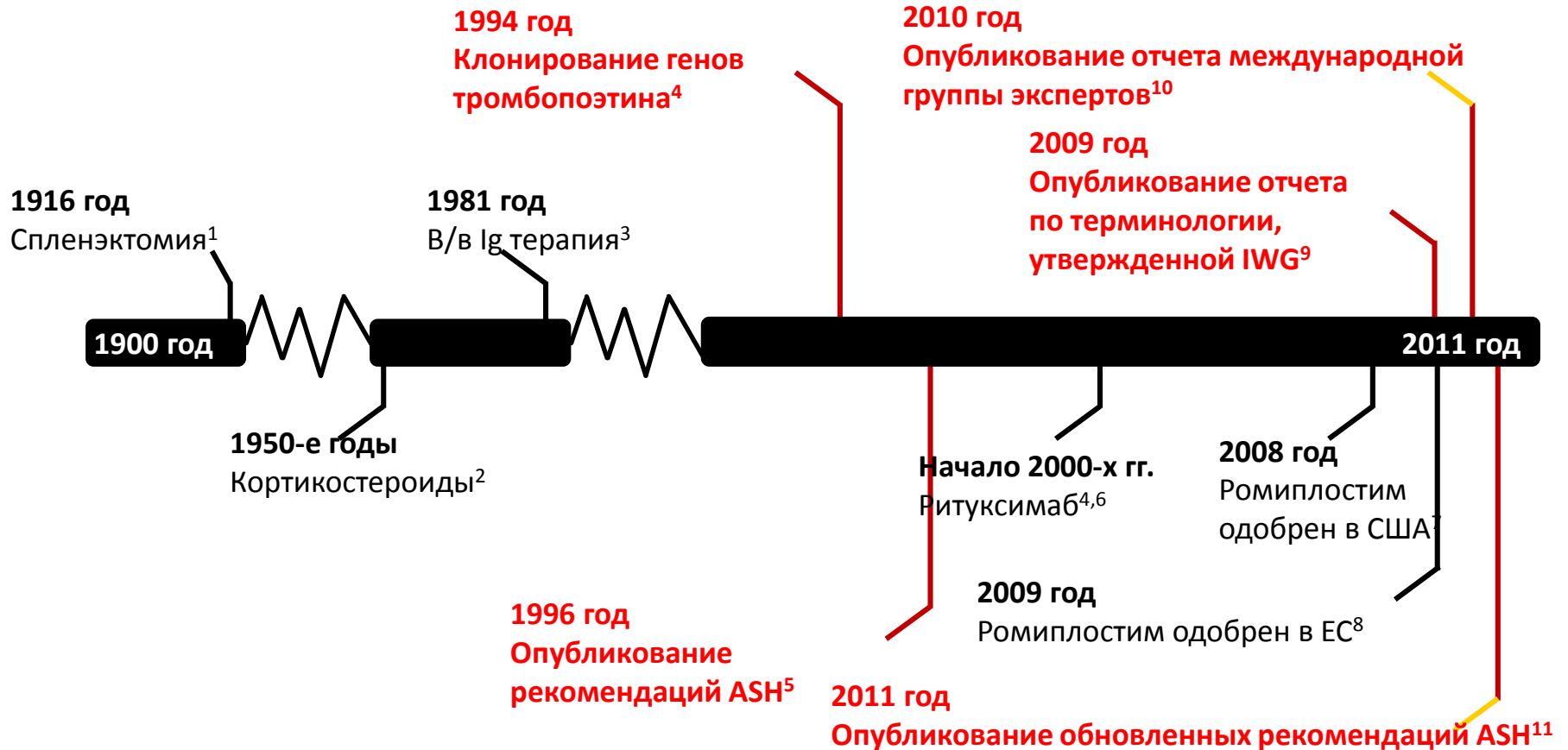
тромбоцитопении



Лечение ИТП.

- ❖ Лечение первичной иммунной тромбоцитопении должно быть индивидуализированным в зависимости от степени выраженности геморрагического синдрома, наличия сопутствующих заболеваний и количества тромбоцитов в периферической крови.**
- ❖ При уровне тромбоцитов в крови более $50 \times 10^9/\text{л}$ и минимальных проявлениях геморрагического синдрома активная медикаментозная терапия не проводится.**

Ключевые события в диагностике и лечении ИТП



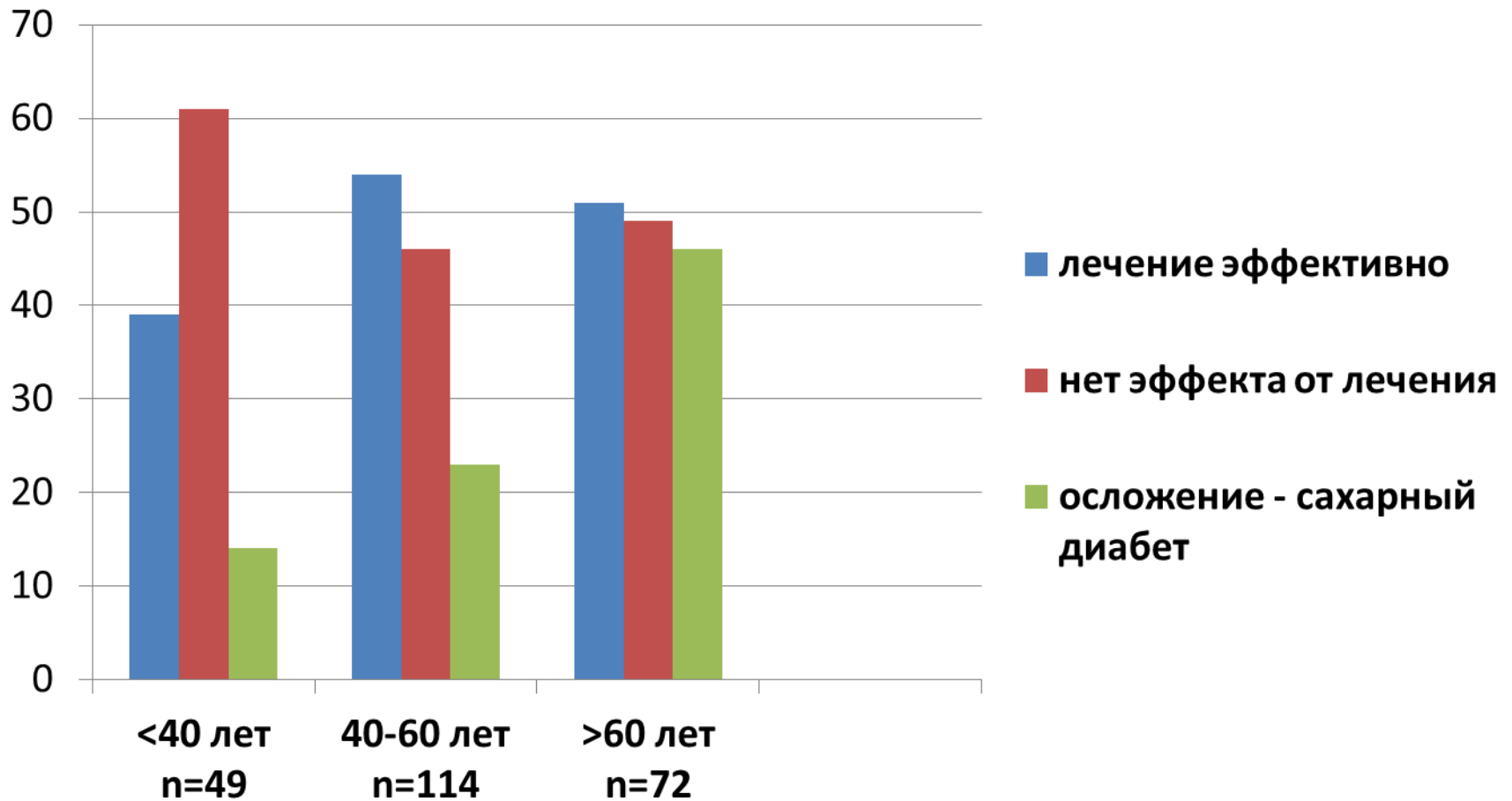
1. Hitzrot J. *Ann Surg* 1923;78:185–190. 2. Dameshek W. *Ann NY Acad Sci* 1959;82:924–938. 3. Imbach P et al. *Lancet* 1981;1:1228–1231. 4. Stasi R & Newland A. *Br J Haematol* 2011;153:437–450. 5. George JN et al. *Blood* 1996;88:3–40. 6. Cooper N et al. *Br J Haematol* 2004;236:232–239. 7. Romiplostim FDA approval 2008. Accessed at: <http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/CDER/ucm129224.htm>; date accessed 15 Aug 2011. 8. EMEA approval 2009. Accessed at: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=search.jsp&q=cache:2Y8hN8oIHBOJ:www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000942/WC500039534.pdf+nplate&site=pfoi_collection&client=pfoi_frontend&ie=UTF-8&output=xml_no_dtd&proxystylesheet=pfoi_frontend&access=p&oe=UTF-8; date accessed 15 Aug 2011. 9. Rodeghiero et al. *Blood* 2009;113:2386–2393. 10. Provan D et al. *Blood* 2010;115:168–186. 11. Neunert C et al. *Blood* 2011;117:4190–4207.

Первая линия терапии ИТП.

- ❖ **Дексаметазон** назначают по 40 мг в сутки четырехдневными курсами с промежутком 2 – 4 недели. Таких курсов до четырех. При этом необходимо помнить, что в большинстве случаев положительный эффект отмечается через несколько дней от момента начала терапии, но иногда ответ «запаздывает» и регистрируется после 2-3 циклов терапии.
- ❖ **Метилпреднизолон** назначают в виде ежедневных внутривенных инфузий из расчета 30 мг/кг веса – 7 дней подряд.
- ❖ **Преднизолон** – внутрь от 0,5 до 2 мг/кг веса в день на протяжении 3-4 недель. Если на фоне терапии преднизолоном через 3 недели не отмечается прироста количества тромбоцитов в крови, то он достаточно быстро отменяется.

Эффективность терапии кортикостероидами у больных ИТП.

(РостГМУ, 2005 – 2013 гг)



Первая линия терапии ИТП.

- ❖ **Препараты иммуноглобулинов** вводятся в/в капельно медленно 0,4 гр/кг веса в сутки – 5 дней или 1 гр/кг в сутки 1 – 2 дня. Эффект от такого лечения может отмечаться от 24 часов до 4-5 суток.
- ❖ Механизм действия внутривенных иммуноглобулинов основан на **подавлении активности антитромбоцитарных антител.**
- ❖ Положительный эффект иммуноглобулинов обусловлен блокадой Fc-рецепторов макрофагов, что уменьшает опсонизацию тромбоцитов и **предотвращает их разрушение в кровеносном русле.**
- ❖ Иммуноглобулины модулируют иммунный ответ путем **усиления функции Т-клеток-супрессоров.**
- ❖ *Эффект иммуноглобулинов полностью не известен.*

Спленэктомия – вторая линия терапии ИТП.

- ❖ После удаления селезенки возможно развитие **гипертромбоцитоза** через несколько часов.
- ❖ **Уровень тромбоцитов** в крови после спленэктомии **оценивается** через каждые 6 часов.
- ❖ При развитии гипертромбоцитоза **назначаются антиагреганты**, при этом необходимо оценивать агрегационную функцию тромбоцитов.
- ❖ Если агрегационная функция тромбоцитов снижена или нормальная необходимо решение вопроса о назначении **антикоагулянтов** (преимущественно **низкомолекулярные гепарины**).
- ❖ Учитывая высокий риск развития инфекционных осложнений после спленэктомии и прежде всего, обусловленных *str. pneumoniae*, перед операцией выполняется **плановая вакцинация**.

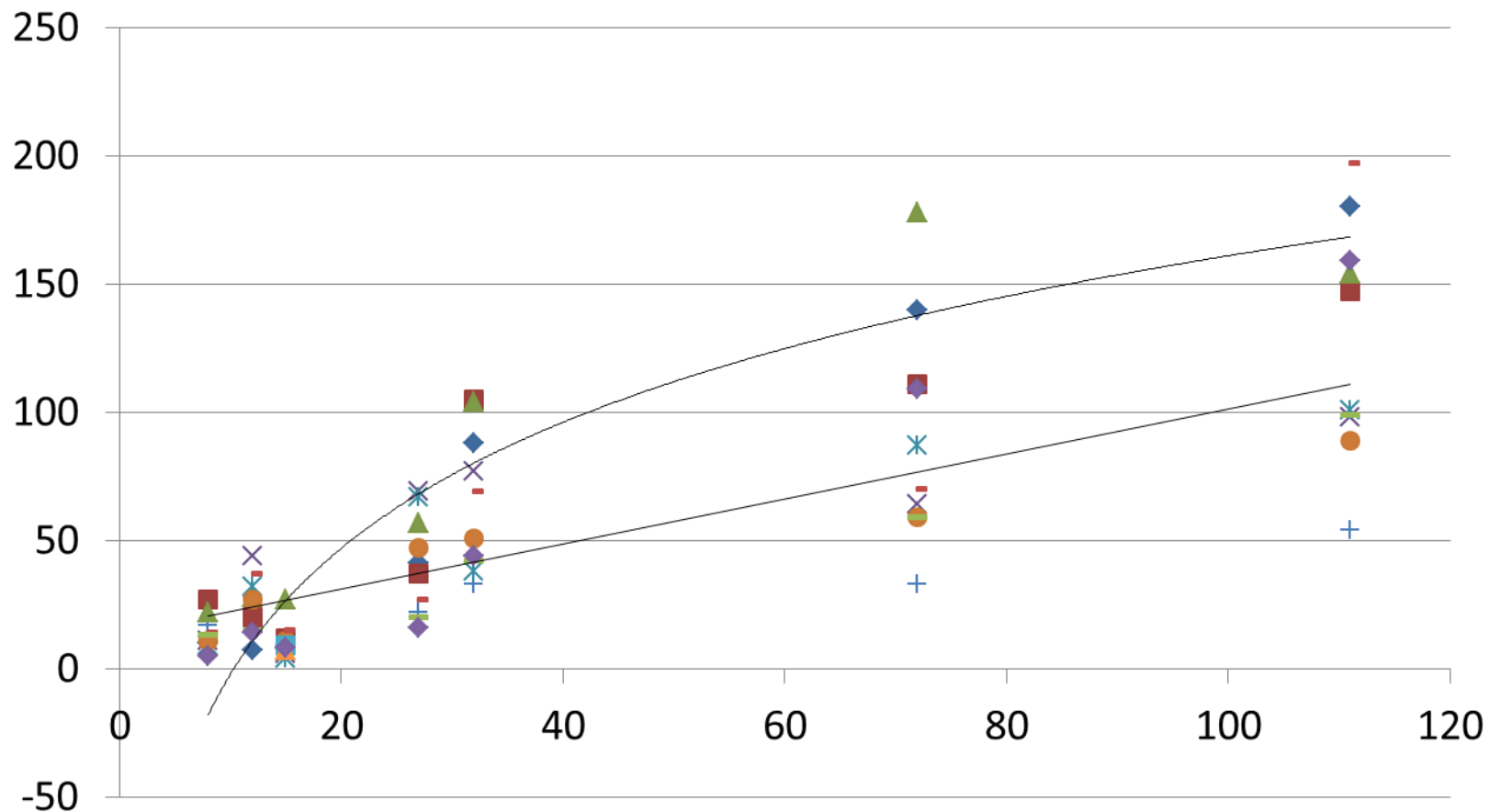
Вторая линия терапии ИТП?



- ❖ Ряд исследователей в качестве альтернативы спленэктомии рассматривает **использование рекомбинантных моноклональных антител к CD20+ (ритуксимаб – мабтера)**.
- ❖ В настоящее время стандарт лечения первичной тромбоцитопении не включает ритуксимаб и поэтому четких рекомендаций по кратности введения и дозе препарата нет.

Эффективность терапии ритуксимабом больных ИТП

($n=11$; средний возраст 32 ± 7 лет)





Третья линия терапии ИТП.

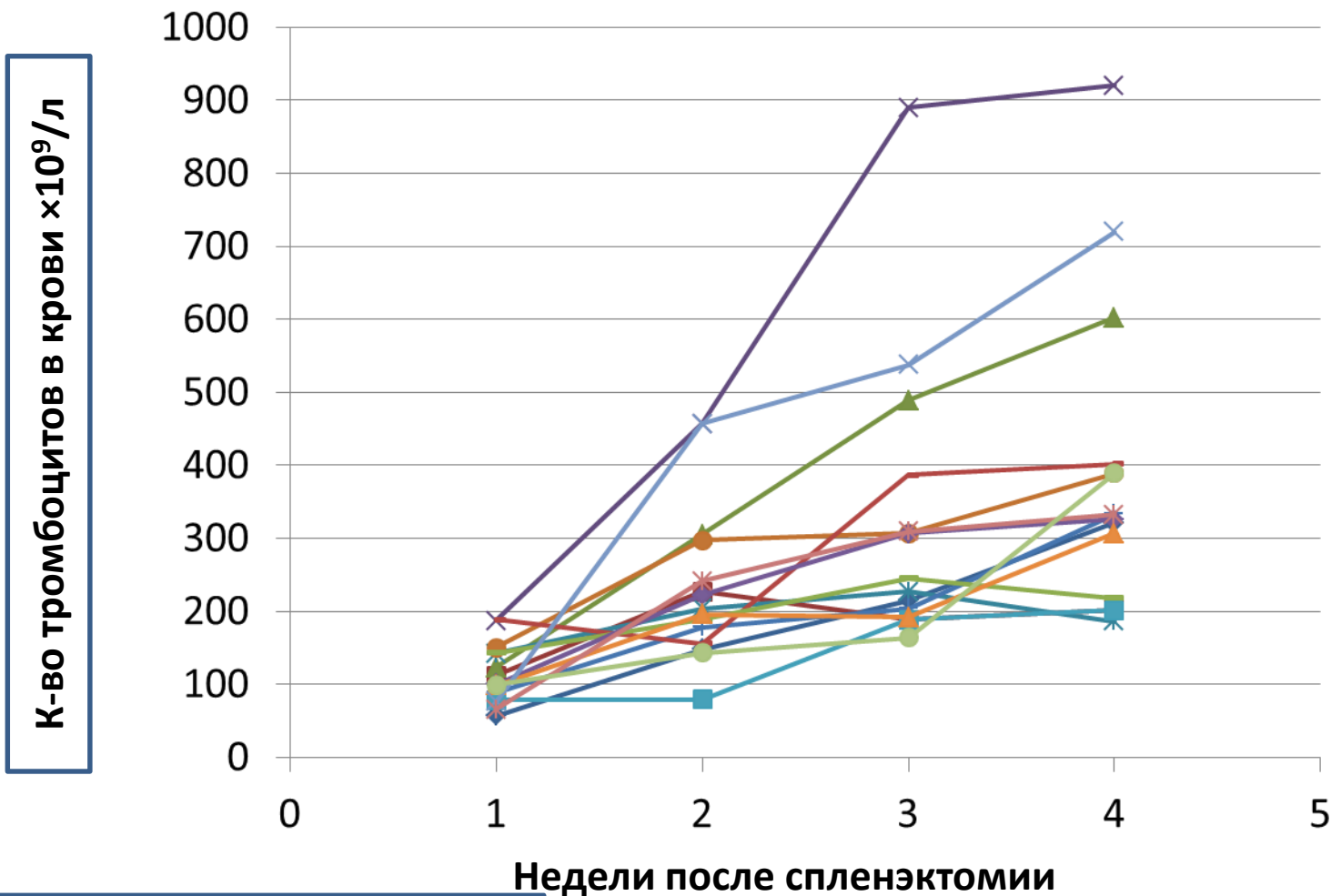
- Энплейт вводится подкожно 1 раз в неделю. Начальная доза ромиплостима составляет 1 мкг/кг массы тела. При последующей коррекции дозы следует основываться исключительно на изменениях количества тромбоцитов, и увеличивать дозировку на 1 мкг/кг.
- **Не следует применять ромиплостим для лечения тромбоцитопении, связанной с МДС или любой другой причиной, кроме ИТП вне клинических исследований**
- Ромиплостим взаимодействует с трансмембранным доменом человеческого рецептора ТРО-R и инициирует каскад передачи сигнала, напоминающий таковой для эндогенного ТРО, что сопровождается индукцией пролиферации и дифференцировки мегакариоцитов из клеток-предшественников костного мозга.



Револейд – элтромбопаг.

- Элтромбопаг взаимодействует с трансмембранным доменом человеческого рецептора ТРО-R и инициирует каскад передачи сигнала, напоминающий таковой для эндогенного ТРО, что сопровождается индукцией пролиферации и дифференцировки мегакариоцитов из клеток-предшественников костного мозга.
- Элтромбопаг отличается от тромбopoэтина с точки зрения эффектов на агрегацию тромбоцитов. В отличие от ТРО, воздействие элтромбопага на тромбоциты здорового человека не усиливает агрегацию под действием АДФ и не стимулирует экспрессию Р-селектина. Элтромбопаг не препятствует агрегации тромбоцитов под действием АДФ или коллагена.

Динамика уровня тромбоцитов в крови пациентов, подвергшихся спленэктомии после предварительной терапии энплейтом (n=15)



ИТП и беременность.

- **1. У беременных женщин медикаментозный арсенал коррекции тромбоцитопении включает только кортикостероиды.**
- **2. У новорожденного возможно наличие иммуноопосредованной тромбоцитопении, что может привести к витальным геморрагическим осложнениям при прохождении через родовые пути. При этом нет зависимости между уровнем тромбоцитов в крови матери и степенью выраженности тромбоцитопении у новорожденного.**

Иммуноопосредованная тромбоцитопения новорожденных.

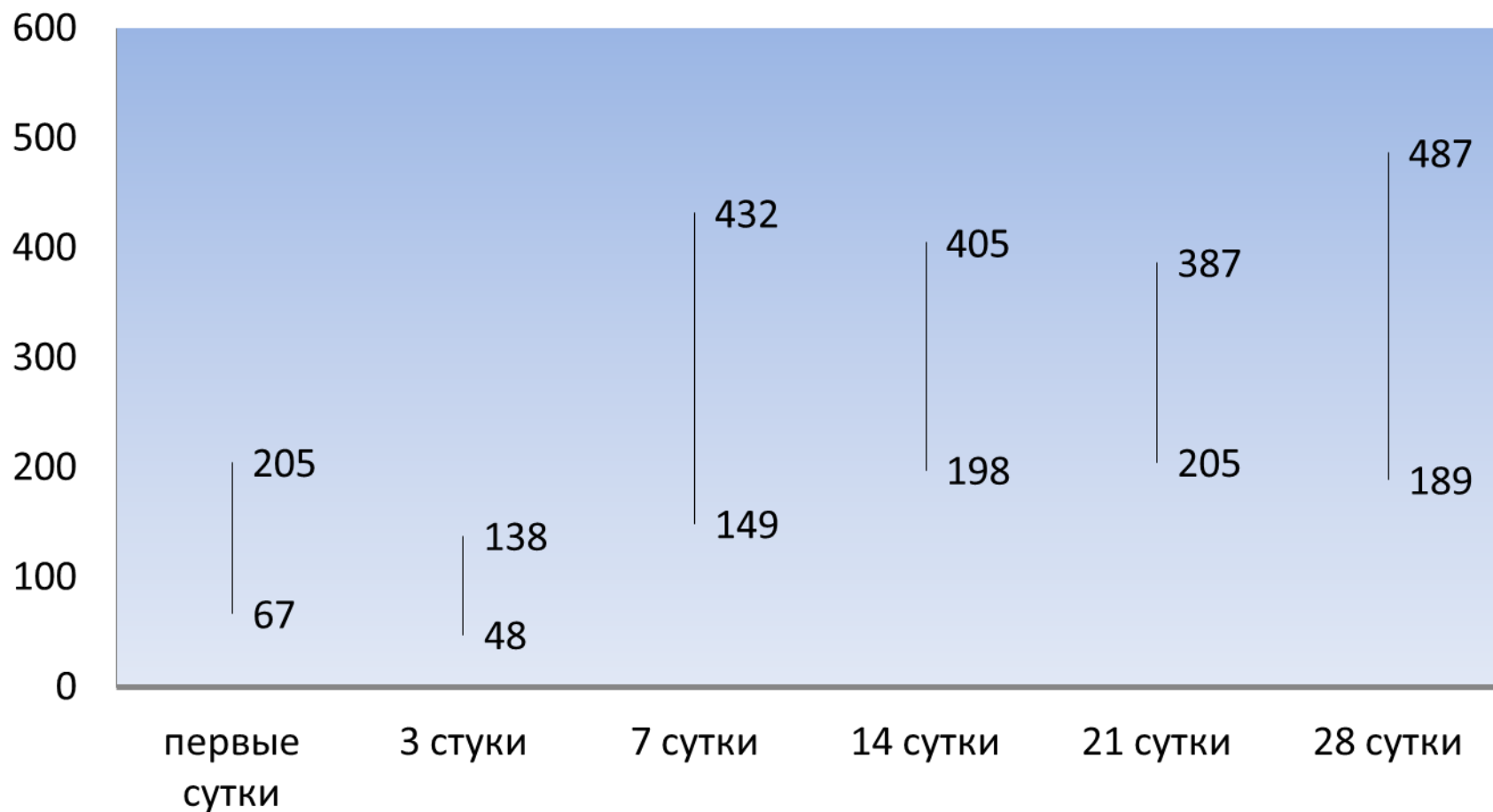
- **Тромбоцитопения (количество тромбоцитов менее $150 \times 10^9/\text{л}$) является самой частой патологией плода и новорожденных, регистрируется при рождении у 1-5% детей. Среди этих детей у каждого десятого тромбоцитопения носит тяжелый характер и манифестируется выраженными проявлениями геморрагического синдрома.**
- **Тромбоцитопения новорожденных может носить характер ранней – развивается до 72 часов от рождения и поздний – после 72 часов.**



Иммуноопосредованная тромбоцитопения новорожденных.

- ❖ Среди этиологии ранней тромбоцитопении новорожденных выделяют:
- ❖ Недоношенность;
- ❖ Плацентарная недостаточность (преэклампсия, диабет, внутриутробная задержка роста);
- ❖ Асфиксия;
- ❖ Перинатальная инфекция (стрептококки группы В, листерия, кишечная палочка);
- ❖ Тромбоцитопения потребления;
- ❖ Аллоиммунная;
- ❖ Трансиммунная при первичной иммунной тромбоцитопении или СКВ у матери;
- ❖ Гемобластозы с поражением костного мозга;

Динамика уровня тромбоцитов в крови ($\times 10^9/\text{л}$) у новорожденных матери которых больны ИТП ($n=32$)



Спасибо за внимание.

