

Опыт лечения иммунной тромбоцитопении в отделении онкогематологии Воронежской областной детской клинической больницы № 1

Н.Б. Юдина¹, М.В. Белянская¹, М.А. Соловьева¹, Г.В. Трубникова¹, Е.А. Рябова¹,
Ю.С. Овчинникова¹, Е.А. Орлова¹, Д.А. Скоробогатова¹, Н.В. Брежнева¹, С.А. Рябова¹,
И.Л. Быкова¹, Е.В. Саргина¹, А.А. Штокалов¹, Т.В. Степанова², И.В. Гребенникова²

¹БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница № 1»; Россия, 394087, Воронеж, ул. Ломоносова, 114;

²ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России;
Россия, 394000, Воронеж, ул. Студенческая, 1

Контактные данные: Наталья Борисовна Юдина n.yudina@list.ru

Введение. Иммунная тромбоцитопения (ИТП) – доброкачественное гематологическое заболевание, характеризующееся изолированным снижением уровня тромбоцитов, имеющее различные варианты течения, требующие как принятия срочного терапевтического решения, так и клинического наблюдения за пациентами. На современном этапе в лечении детей с иммунной тромбоцитопенией, особенно с хронической формой, достигнуты значительные успехи. Терапевтические опции определяются индивидуальным подходом к больному и основываются на опыте врача-гематолога.

Материалы и методы. За период с 01.01.2013 по 31.12.2017 в онкогематологическом отделении химиотерапии БУЗ ВО ВОДКБ № 1 получали лечение 153 ребенка с различными формами ИТП в возрасте от 1 года 6 месяцев до 17 лет. Диагностика и стадия заболевания проводились на основании современных клинических рекомендаций и классификации ИТП. Проведен анализ выраженности геморрагического синдрома при постановке диагноза ИТП. Принципы терапии пациентов основывались на патогенетических моментах ИТП, стадии заболевания. Больные с впервые выявленной ИТП ($n = 106$; 69,4%), персистирующей формой ($n = 26$; 16,9%) получали различные линии терапии, предусмотренные клиническими рекомендациями, часть пациентов находились только под наблюдением врача-гематолога. Хроническая форма течения заболевания сформировалась у 21 (14%) ребенка из 153, независимо от вида лечения. Дети с хронической формой получали различные линии терапии, в том числе агонисты тромбопоэтина. Решение по ведению таких пациентов основывалось на совместном обсуждении со специалистами крупнейших федеральных центров. Спленэктомия за указанный выше период выполнена 1 ребенку с выраженным и хроническим «влажным» компонентом заболевания.

Обсуждение. Лечение ИТП у детей, несмотря на появление нового класса препаратов с таргетным эффектом, в ряде случаев представляет сложную задачу для врача-гематолога. Принятие конкретного терапевтического решения основывается на выраженности клинических и гематологических данных пациента, поиске возможной причины тромбоцитопенического состояния, а также индивидуальном опыте врача. Предотвращение и профилактика кровотечений у больных с различным течением ИТП, в частности с хронической ИТП, с отсутствием или минимальным проявлением геморрагического синдрома по принципу «0 кровотечений в год» является конечной терапевтической задачей.

Заключение. ИТП у детей, в частности ее хроническая форма, относится к орфанным заболеваниям, поэтому опыт ведения таких больных может быть полезен в определении общей тактики лечения пациентов.

Ключевые слова: дети, иммунная тромбоцитопения, патогенез иммунной тромбоцитопении, внутривенные иммуноглобулины, лечение иммунной тромбоцитопении, агонисты тромбопоэтиновых рецепторов, спленэктомия

Для цитирования: Юдина Н.Б., Белянская М.В., Соловьева М.А., Трубникова Г.В., Рябова Е.А., Овчинникова Ю.С., Орлова Е.А., Скоробогатова Д.А., Брежнева Н.В., Рябова С.А., Быкова И.Л., Саргина Е.В., Штокалов А.А., Степанова Т.В., Гребенникова И.В. Опыт лечения иммунной тромбоцитопении в отделении онкогематологии Воронежской областной детской клинической больницы № 1. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2019;6(1):28–38.

Experience in the treatment of immune thrombocytopenia in the Department of Oncohematology of the Voronezh Regional Children's Clinical Hospital № 1

N.B. Yudina¹, M.V. Belyanskaya¹, M.A. Solovyova¹, G.V. Trubnikova¹, E.A. Ryabova¹,
Yu.S. Ovchinnikova¹, E.A. Orlova¹, D.A. Skorobogatova¹, N.V. Brezhneva¹, S.A. Ryabova¹,
I.L. Bykova¹, E.V. Sargina¹, A.A. Shtokalov¹, T.V. Stepanova², I.V. Grebennikova²

¹Voronezh Regional Children's Clinical Hospital № 1; 114 Lomonosova St., Voronezh, 394087, Russia; ²Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Ministry of Health of Russia; 10 Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia

Introduction. Immune thrombocytopenia (ITP) is a benign hematological disease characterized by an isolated decrease in platelet count, with different course options requiring both an urgent therapeutic decision and clinical observation of patients. At the present stage in the treatment of children with immune thrombocytopenia, especially with the chronic form, significant success has been achieved. Therapeutic options are determined by an individual approach to the patient and are based on the experience of a hematologist.

Materials and methods. For the period from 01.01.2013 to 12.31.2017, in the Oncohematological Department of Chemotherapy of the Voronezh Regional Children's Clinical Hospital № 1, 153 children with various forms of ITP, aged between 1 and 6 months to 17 years, received treatment. Diagnosis and stage of the disease were carried out on the basis of modern clinical guidelines and ITP classification. The analysis of the severity of hemorrhagic syndrome in the diagnosis of ITP was carried out. The principles of patient therapy were based on the pathogenetic aspects of ITP, the stage of the disease. Patients with newly diagnosed ITP ($n = 106$; 69.4 %), persistent form ($n = 26$; 16.9 %) received different lines of therapy, provided for by clinical guidelines, some patients were only under the supervision of a hematologist. The chronic form of the course of the disease was formed in 21 (14 %) children out of 153, regardless of the type of treatment. Children with the chronic form received various lines of therapy, including thrombopoietin agonists. The decision to manage such patients was based on a joint discussion with specialists from the largest federal centers. Splenectomy for the above period was performed for 1 child with a pronounced and chronic "wet" component of the disease.

Discussion. Treatment of ITP in children, despite the emergence of a new class of drugs with a targeted effect, in some cases is a difficult task for a hematologist. The adoption of a specific therapeutic decision is based on the severity of the clinical and hematological data of the patient, the search for a possible cause of the thrombocytopenic condition, as well as the individual experience of the doctor. Prevention and prevention of bleeding in patients with different ITP, in particular with chronic ITP, with the absence or minimal manifestation of hemorrhagic syndrome according to the principle "0 bleeding per year" is the ultimate therapeutic task.

Conclusion. ITP in children, in particular its chronic form, belongs to orphan diseases, therefore, the experience of managing such patients may be useful in determining the overall tactics of treating patients.

Key words: children, immune thrombocytopenia, pathogenesis of immune thrombocytopenia, intravenous immunoglobulins, treatment of immune thrombocytopenia, thrombopoietin receptor agonists, splenectomy

For citation: Yudina N.B., Belyanskaya M.V., Solovyova M.A., Trubnikova G.V., Ryabova E.A., Ovchinnikova Yu.S., Orlova E.A., Skorobogatova D.A., Brezhneva N.V., Ryabova S.A., Bykova I.L., Sargina E.V., Shtokalov A.A., Stepanova T.V., Grebennikova I.V. Experience in the treatment of immune thrombocytopenia in the Department of Oncohematology of the Voronezh Regional Children's Clinical Hospital № 1. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2019;6(1):28–38.

Информация об авторах

Н.Б. Юдина: врач-гематолог, заведующая онкогематологическим отделением БУЗ ВО ВОДКБ № 1, главный внештатный детский специалист онколог-гематолог Воронежской области, e-mail: n.yudina@list.ru
 М.В. Белянская: врач-гематолог отделения онкогематологии БУЗ ВО ВОДКБ № 1, e-mail: mary.belianskaya@mail.ru
 М.А. Соловьева: врач-гематолог отделения онкогематологии БУЗ ВО ВОДКБ № 1, e-mail: soloveva-ma@yandex.ru
 Г.В. Трубникова: к.м.н., врач-гематолог отделения онкогематологии БУЗ ВО ВОДКБ № 1, e-mail: gal.trubnikova@gmail.com
 Е.А. Рябова: к.м.н., врач-гематолог отделения онкогематологии БУЗ ВО ВОДКБ № 1, e-mail: fenichca@yandex.ru
 Ю.С. Овчинникова: врач-гематолог отделения онкогематологии БУЗ ВО ВОДКБ № 1, e-mail: yu-ka@yandex.ru
 Е.А. Орлова: врач-гематолог отделения онкогематологии БУЗ ВО ВОДКБ № 1, e-mail: eaorlova28@gmail.com
 Д.А. Скоробогатова: врач-гематолог отделения онкогематологии БУЗ ВО ВОДКБ № 1, e-mail: precious.darya@mail.ru
 Н.В. Брежнева: врач-гематолог, заведующая дневным гематологическим стационаром БУЗ ВО ВОДКБ № 1, e-mail: nbrezhneva@mail.ru
 С.А. Рябова: врач-гематолог дневного гематологического стационара БУЗ ВО ВОДКБ № 1, e-mail: ryabova.svet.36@yandex.ru
 И.Л. Быкова: врач-гематолог консультативно-диагностического центра БУЗ ВО ВОДКБ № 1, e-mail: irleon1310@mail.ru
 Е.В. Саргина: врач-гематолог, врач-лаборант клинико-диагностической лаборатории БУЗ ВО ВОДКБ № 1, e-mail: labohim@mail.ru
 А.А. Штокалов: врач-гематолог отделения онкогематологии БУЗ ВО ВОДКБ № 1, e-mail: shtokalov69@mail.ru
 Т.В. Степанова: к.м.н., врач-гематолог, доцент кафедры педиатрии постдипломного образования ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, e-mail: tstepanova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1080-6781>
 И.В. Гребенникова: к.м.н., врач-гематолог, доцент кафедры патофизиологии ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, e-mail: irina_voronezh@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0213-9383>

Information about the authors

N.B. Yudina: Hematologist, Head of the Oncohematology Department Voronezh Regional Children's Clinical Hospital № 1, Chief Freelance Pediatric Oncologist and Hematologist of the Voronezh region, e-mail: n.yudina@list.ru
 M.V. Belyanskaya: Hematologist Oncohematology Department Voronezh Regional Children's Clinical Hospital № 1, e-mail: mary.belianskaya@mail.ru
 M.A. Solovyova: Hematologist Oncohematology Department Voronezh Regional Children's Clinical Hospital № 1, e-mail: soloveva-ma@yandex.ru
 G.V. Trubnikova: Cand. of Sci. (Med.), Hematologist Oncohematology Department Voronezh Regional Children's Clinical Hospital № 1, e-mail: gal.trubnikova@gmail.com
 E.A. Ryabova: Cand. of Sci. (Med.), Hematologist Oncohematology Department Voronezh Regional Children's Clinical Hospital № 1, e-mail: fenichca@yandex.ru
 Yu.S. Ovchinnikova: Hematologist Oncohematology Department Voronezh Regional Children's Clinical Hospital № 1, e-mail: yu-ka@yandex.ru
 E.A. Orlova: Hematologist Oncohematology Department Voronezh Regional Children's Clinical Hospital № 1, e-mail: eaorlova28@gmail.com
 D.A. Skorobogatova: Hematologist Oncohematology Department Voronezh Regional Children's Clinical Hospital № 1, e-mail: precious.darya@mail.ru
 N.V. Brezhneva: Hematologist, Head of Hematology Hospital Day Voronezh Regional Children's Clinical Hospital № 1, e-mail: nbrezhneva@mail.ru
 S.A. Ryabova: Hematologist Hematology Hospital Day Voronezh Regional Children's Clinical Hospital № 1, e-mail: ryabova.svet.36@yandex.ru
 I.L. Bykova: Hematologist at the Consultative and Diagnostic Center Voronezh Regional Children's Clinical Hospital № 1, e-mail: irleon1310@mail.ru
 E.V. Sargina: Hematologist, Laboratory Assistant Clinical Diagnostic Laboratory Voronezh Regional Children's Clinical Hospital № 1, e-mail: labohim@mail.ru
 A.A. Shtokalov: Hematologist Oncohematology Department Voronezh Regional Children's Clinical Hospital № 1, e-mail: shtokalov69@mail.ru
 T.V. Stepanova: Cand. of Sci. (Med.), Hematologist, Associate Professor of the Department of Pediatrics Postgraduate Education Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Ministry of Health of Russia, e-mail: tstepanova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1080-6781>
 I.V. Grebennikova: Cand. of Sci. (Med.), Hematologist, Associate Professor at the Department of Pathophysiology Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Ministry of Health of Russia, e-mail: irina_voronezh@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0213-9383>

Вклад авторов

Н.Б. Юдина: разработка дизайна статьи, анализ научного материала, анализ полученных данных, подготовка списка литературы, написание текста рукописи статьи, научная редакция статьи, составление резюме статьи
 М.В. Белянская: анализ полученных данных, анализ катamnестических данных
 М.А. Соловьева: анализ полученных данных, анализ катamnестических данных
 Г.В. Трубникова: анализ полученных данных, анализ катamnестических данных

Е.А. Рябова: анализ полученных данных, предоставление клинического случая
Ю.С. Овчинникова: анализ полученных данных, предоставление клинического случая, анализ катamnестических данных
Е.А. Орлова: анализ полученных данных, предоставление клинического случая, подготовка списка литературы
Д.А. Скоробогатова: анализ полученных данных, анализ катamnестических данных
Н.В. Брежнева: анализ полученных данных, анализ катamnестических данных
С.А. Рябова: анализ полученных данных, анализ катamnестических данных
И.Л. Быкова: анализ первичных клинико-гематологических данных пациентов, анализ катamnестических данных
Е.В. Саргина: цитологическое исследование крови пациентов, цитологическое исследование костного мозга пациентов, анализ полученных данных
А.А. Штокалов: анализ полученных данных
Т.В. Степанова: анализ научного материала, анализ полученных и первичных клинико-гематологических данных
И.В. Гребенникова: разработка дизайна статьи, анализ научного материала, анализ полученных и первичных клинико-гематологических данных

Authors' contributions

N. B. Yudina: design development of the article, analysis of scientific material, analysis of the data obtained, preparation of a list of references, writing the text of the manuscript, scientific edition of the article, composing a resume
M. V. Belyanskaya: analysis of the data obtained, follow-up analysis
M. A. Solovyova: analysis of the data obtained, follow-up analysis
G. V. Trubnikova: analysis of the data obtained, follow-up analysis
E. A. Ryabova: analysis of the data obtained, the provision of a clinical case
Yu. S. Ovchinnikova: analysis of the data obtained, the provision of a clinical case, follow-up analysis
E. A. Orlova: analysis of the data obtained, the provision of a clinical case, preparation of a list of references
D. A. Skorobogatova: analysis of the data obtained, follow-up analysis
N. V. Brezhneva: analysis of the data obtained, follow-up analysis
S. A. Ryabova: analysis of the data obtained, follow-up analysis
I. L. Bykova: analysis of primary clinical and hematological patient data, follow-up analysis
E. V. Sargina: cytological examination of patients' blood, cytological examination of patients' bone marrow, analysis of the data obtained
A. A. Shtokalov: analysis of the data obtained
T. V. Stepanova: analysis of scientific material, analysis of the obtained and primary clinical and hematological data
I. V. Grebennikova: design development of the article, analysis of scientific material, analysis of the obtained and primary clinical and hematological data

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Введение

Иммунная тромбоцитопения (ИТП) — аутоиммунное заболевание, характеризующееся снижением числа тромбоцитов вследствие антител-опосредованной деструкции тромбоцитов и повреждения мегакариоцитов, как следствие, снижением продукции тромбоцитов и развитием геморрагического синдрома [1]. Диагностический уровень тромбоцитов, свидетельствующий о тромбоцитопении, составляет менее $100 \times 10^9/\text{л}$ [2]. Клинически тяжесть проявлений геморрагического синдрома у детей в основном коррелирует с тяжестью тромбоцитопении. Распространенность ИТП у пациентов детского возраста отличается в различных географических зонах, но в среднем заболеваемость в год составляет 4–9 детей на 100 000 детского населения [3].

Современная классификация ИТП разделяет заболевание на 3 формы в зависимости от течения: впервые выявленная ИТП (длительностью до 3 мес), персистирующая (от 3 до 12 мес), хроническая (свыше 12 мес) [4].

Этиологическими моментами ИТП у детей в качестве триггера могут служить вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ), цитомегаловирус (ЦМВ), парвовирус, вирус кори, краснухи, ветряной оспы, вирус иммунодефицита человека [5–7]. Системные аутоиммунные заболевания — системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром — нередко сочетаются с данным заболеванием, при котором изолированная тром-

боцитопения может быть предиктором развернутой клинической картины в течение нескольких лет [8, 9]. В ряде случаев этиологический момент тромбоцитопении не идентифицирован.

Исторический аспект ИТП как аутоиммунного заболевания интересен с точки зрения создания различных терапевтических подходов и развития новых лечебных опций. Так, в 1915 г. Франк впервые предположил, что патогенез ИТП связан со снижением продукции тромбоцитов мегакариоцитами вследствие токсического фактора, продуцируемого селезенкой. Впоследствии студент мединститута Р. Kaznelson радикально изменил гипотезу Франка. Он предположил, что тромбоцитопения является следствием деструкции тромбоцитов в селезенке, которая играет ключевую роль в патогенезе ИТП. В 1938 г. Троланд и Лее экспериментально ввели субстанцию тромбопоэтина (ТРО), выделенную из удаленной селезенки у пациентов с ИТП, кроликам. Ученые наблюдали быстрый тромбоцитарный ответ на введение субстанции, но кратковременный, по которому они сделали заключение, что ИТП является следствием фундаментальной патологии селезенки. В 1951 г. W.J. Harrington и J.W. Hollingsworth опубликовали дискуссию о патогенезе ИТП в свете конкурирующих механизмов деструкции тромбоцитов против их сниженной продукции. В это же время Evans с коллегами предположили, что тромбопоэтический фактор — это антитромбоцитарное антитело, т. е. иммуноглобулин

класса G (IgG). В 1982 г. van Leeuwen показал, что у пациентов с ИТП вырабатываются антитела против 2 тромбоцитарных гликопротеидов (GP) – GPIIb и GPIIIa. В 1994 г. впервые был выделен и исследован ТРО, предположена его ключевая роль в патогенезе хронической ИТП [10–12].

С начала 80-х годов прошлого столетия ряд клинических исследований подтвердили, что тромбоцитопения является не только следствием агрессии антитромбоцитарных антител, но и антител против мегакариоцитов. Гипотеза «неклассического апоптоза» тромбоцитарного ростка, основанная на участии процесса созревания мегакариоцитов и продукции тромбоцитов, получила дальнейшее развитие. Параллельно в патогенезе формирования хронической ИТП изучались иммунологические механизмы, и ряд исследований подтвердил, что кластер популяций Т-клеток полностью вовлечен в этот механизм [13–15].

Патогенез ИТП у детей до настоящего времени окончательно не ясен. Современные представления основываются на нескольких событиях, играющих роль в различные периоды заболевания. Первичное событие тромбоцитопении возникает вследствие опсонизации антителами тромбоцитов, что ведет к повышенной экспрессии Fc-рецептора и Fc-опосредованному клиренсу тромбоцитов моноцитарно-макрофагальной системой, представленной макрофагами и дендритными клетками, презентующими в селезенке и печени [16]. Продуцируемые антитела (в основном IgG, но в процесс вовлечены и IgM, IgA), идентифицируемые как GPIIb/IIIa и GPIb/IX, направлены против поверхностного мембранного тромбоцитарного гликопротеинового комплекса GPIIb/IIIa и GPIb/IX [17–19].

Происхождение антитромбоцитарных антител имеет мультифакториальный генез. Вирусные инфекции, в частности, напрямую стимулируют В-лимфоциты вырабатывать антитела против тромбоцитов, так как состав некоторых вирусов идентичен гликопротеину, находящемуся на поверхности тромбоцитов. Выработка антитромбоцитарных антител происходит с помощью Т-хелперов, сравнительно недавние исследования показали непосредственно цитотоксическую роль Т-клеток у пациентов с ИТП, участвующих в лизисе тромбоцитов и мегакариоцитов – это второй важный компонент патогенеза ИТП [20–22].

Третьим компонентом теории патогенеза ИТП, особенно ее хронической формы, являются события, происходящие на территории костномозгового кроветворения, и с которыми связан современный подход к терапии хронической формы ИТП. Существовавшая около 60 лет теория о гипермегакарицитозе костного мозга и компенсаторной усиленной продукции тромбоцитов в ответ на аутодеструкцию последних в периферической крови в последние годы существенно пересмотрена. Было показано,

что скорость продукции тромбоцитов при ИТП также снижена и не коррелирует с их экстрамедуллярным разрушением. Гетеродимер GPIIb и GPIb/IX-комплекс экспрессируются не только на мембране тромбоцитов, но и на ранних стадиях дифференцировки мегакариоцитов. Антитромбоцитарные антитела ингибируют протромбоцитарную белковую формацию, продуцируемую мегакариоцитами и, соответственно, продукцию тромбоцитов [13, 23]. Последние исследования ультраструктуры мегакариоцитов у пациентов с ИТП свидетельствуют об аномальном апоптозе и снижении уровня ТРО – основного гемопоэтического фактора мегакариоцитопоэза, тромбоцитопоэза, играющего роль в поддержании клеточного цикла, регулирующего апоптоз мегакариоцитов и тромбоцитов [24]. Период жизни циркулирующих тромбоцитов завершается десалированием – тромбоциты элиминируются рецепторами Ashwell–Morell, расположенными на мембране гепатоцитов, что непосредственно влияет на продукцию ТРО, и непосредственно при ИТП приводит к снижению его продукции. На основании этого патогенетического механизма новое поколение препаратов – агонисты ТРО-рецепторов – является основной мишенью научных исследований у детей с хронической ИТП [23–26].

В развитии ИТП генетический аспект играет определенную роль и связан с дефектом генов, отвечающих за продукцию воспалительных цитокинов. Satoh с коллегами показали, что полиморфизм в гене *TNFB* (+252GG) влияет на продукцию Т- и В-клетками *TNFB*, влияющего на аутореактивацию Т- и В-клеточного ответа на мембране тромбоцитов. Авторы предположили, что этот полиморфизм может играть роль в индивидуальной предрасположенности к заболеваемости ИТП. Недавние молекулярно-генетические исследования показали, что гетерозиготный вариант генотипа *TNFB* ассоциирован с персистирующей формой ИТП. Ген *CNR2* экспрессируется на различных клетках иммунной системы, принимает участие в балансе Th1- и Th2-клеточных механизмов, ингибирует провоспалительную продукцию цитокинов. Вариант гена *CNR2* описан при формировании хронической формы ИТП у детей. Цитогенетические исследования в развитии ИТП, особенно в механизме формирования ее хронической формы, по-видимому, позволят управлять этим процессом и помогут разрабатывать новые таргетные препараты для терапии тяжелых форм заболевания [27–29].

Лечение пациентов с ИТП представляет сложную задачу, несмотря на существующие клинические рекомендации, разнообразие терапевтических опций, решение которых зависит от профессионального мнения врача-гематолога и коллектива отделения гематологии в целом, индивидуальных особенностей пациента, позиции его родителей.

Материалы и методы

За период с 01.01.2013 по 31.12.2017 нами проведен анализ клинических случаев различных форм ИТП у детей, проживающих в Воронеже и Воронежской области, находившихся на лечении и наблюдении в онкогематологическом отделении БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница № 1».

За данный период в отделение были госпитализированы 153 ребенка в возрасте от 1 года 6 месяцев до 17 лет. Форма ИТП диагностировалась на основании современной классификации заболевания – впервые выявленная, персистирующая и хроническая. Согласно классификации за вышеуказанный период в отделении находились на лечении 106 (69,4 %) детей с впервые выявленной ИТП, 26 (16,9 %) – с персистирующей формой, 21 (13,7 %) ребенок с хронической формой заболевания (рис. 1).

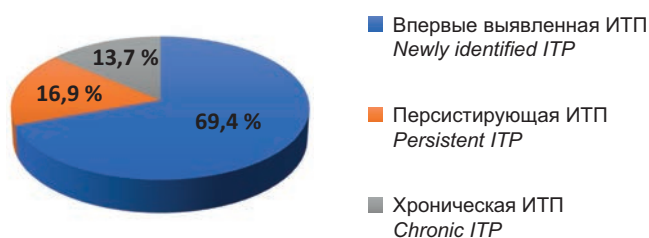


Рис. 1. Соотношение различных форм ИТП

Fig. 1. The ratio of various forms of ITP

Мы проанализировали заболеваемость впервые выявленной формой ИТП в регионе, результаты представлены на рис. 2.



Рис. 2. Заболеваемость впервые выявленной ИТП

Fig. 2. Incidence of newly identified ITP

Таблица 2. Распределение пациентов по полу

Table 2. Distribution of patients by gender

Пол (Gender)	Впервые выявленная ИТП (Newly identified ITP)	%	Затяжная ИТП (Protracted ITP)	%	Хроническая ИТП (Chronic ITP)	%
Девочки (Girls)	41	38,6	8	30,8	12	57,2
Мальчики (Boys)	65	61,4	18	69,2	9	42,8

Согласно графику, изображенному на рисунке, годовичная заболеваемость впервые выявленной ИТП в Воронежском регионе имеет определенные колебания, соответствующие общим статистическим данным, с некоторой тенденцией к увеличению заболеваемости к 2017 г.

В табл. 1 представлено распределение пациентов согласно современной классификации ИТП.

Таблица 1. Число пациентов с различными формами ИТП

Table 1. Number of patients with various forms of ITP

Форма ИТП (ITP form)	Число пациентов (Number of patients)				
	2013 г.	2014 г.	2015 г.	2016 г.	2017 г.
Впервые выявленная (Newly identified)	25	21	14	17	29
Персистирующая (Persistent)	1	9	6	5	5
Хроническая (Chronic)	4	5	3	4	2
% хронической формы (% chronic form)	15,3	16,6	15	18,1	5,8

Из табл. 1 видно, что переход в хроническую форму за анализируемый период составляет в среднем 14 % ($n = 21$), что подтверждает общие статистические данные [30]. Низкий процент (5,8 %), зарегистрированный в 2017 г., связан с коротким периодом наблюдения пациентов с ИТП.

Нами проведен анализ распределения различных форм ИТП у детей в Воронеже и Воронежской области по полу, данные представлены в табл. 2.

График, представленный на рис. 3, демонстрирует соотношение по полу пациентов с ИТП различных форм, получавших лечение в онкогематологическом отделении.

Согласно представленным данным, можно сделать вывод, что среди впервые выявленных пациентов с ИТП в отделении преобладали мальчики (61,4 %) по сравнению с девочками (38,6 %), как и в случаях персистирующей формы – среди пациентов преобладали мальчики ($n = 18$; 69,2 %). В группе детей со сформированной хронической формой заболевания при распределении по полу отмечалась тенденция к преобладанию девочек – 57,2 %, частота хронических форм у мальчиков, согласно нашему анализу, составила 42,8 %, что подтверждает ранее проведен-

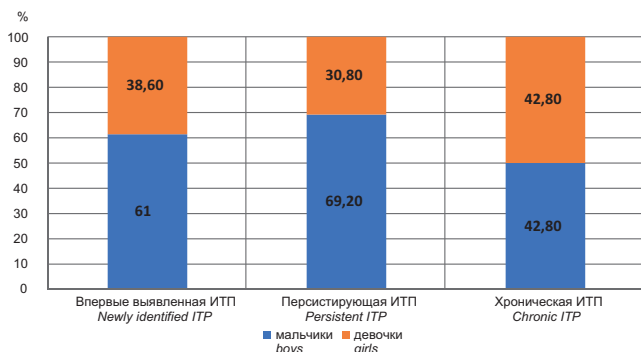


Рис. 3. Распределение различных клинических форм ИТП по полу

Fig. 3. Distribution of various clinical forms of ITP by gender

ные исследования по формированию хронической формы ИТП в зависимости от пола [27].

Анализируя клинические проявления впервые выявленной ИТП, мы разделили пациентов на 3 группы: 1-я – пациенты с минимальным проявлением кожного геморрагического синдрома в виде единичных экхимозов и петехий, без «влажного» компонента; 2-я – больные с выраженным кожным геморрагическим синдромом (с тотальным проявлением петехий, экхимозов на коже и слизистой) без кровотечений; 3-я – пациенты с любым проявлением кожного геморрагического синдрома и кровотечениями любой локализации (чаще носовыми, реже из слизистой полости рта, маточными). Мы не наблюдали детей с кровоизлиянием в центральную нервную систему. Данные представлены в табл. 3.

Таблица 3. Выраженность геморрагического синдрома при поступлении детей с впервые выявленной ИТП

Table 3. Severity of hemorrhagic syndrome in the admission of children with newly identified ITP

Кожные проявления (Skin manifestations)	Число пациентов с впервые выявленной ИТП (Number of patients with newly identified ITP)	%
Минимальные проявления геморрагического синдрома (Minimal manifestations of hemorrhagic syndrome)	38	35,8
Выраженные проявления геморрагического синдрома (Pronounced manifestations of hemorrhagic syndrome)	43	40,6
«Влажный» компонент («Wet» component)	25	23,6

Из табл. 3 следует, что среди впервые поступивших детей с ИТП преобладали дети без «влажного» компонента, но с выраженным кожным геморрагическим синдромом, примерно одну треть пациентов составляли дети с минимальными геморрагиями (единичные экхимозы и петехии).

Тяжелый геморрагический синдром в виде распространенного кожного компонента и кровотечений наблюдался у 23,4 % ($n = 25$) впервые поступивших в отделение детей.

Согласно клиническим рекомендациям, диагноз ИТП ставился по принципу диагноза исключения. Учитывая анамнез пациентов, ассоциированный

с проявлениями инфекционного процесса, больным проводилось вирусологическое исследование методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на вирусы герпеса 1, 2, 6-го типов, ЦМВ и ВЭБ. При выявлении данных анамнеза или жалоб, связанных с патологией желудочно-кишечного тракта, пациентам выполнялась лабораторная верификация хеликобактерной инфекции. Дебют ИТП после вакцинации (интервал 2–3 нед) за анализируемый период наблюдался у 7 (4,5 %) больных.

Исследование костного мозга проводилось пациентам, у которых клинически и по данным ультразвукового исследования отмечалась умеренная спленомегалия, лимфаденопатия, а также тем больным, которым планировалось проведение глюкокортикоидной терапии. Пациентам подросткового возраста выборочно проводилось исследование ANA-профиля, исключался антифосфолипидный синдром. Нами инициально не выполнялось исследование антитромбоцитарных антител из-за отсутствия лабораторного определения, данное исследование проводилось детям с уже поставленным диагнозом ИТП в качестве мониторинга в федеральных центрах в Москве.

При выборе терапевтической тактики у детей с впервые выявленной ИТП нами учитывался возраст пациентов, связь с инфекционным эпизодом, хеликобактерной инфекцией, а также достаточное обеспечение внутривенным иммуноглобулином (ВВИГ) на момент постановки диагноза ИТП (ВВИГ отечественного производства как терапевтический компонент нами не использовался). Данные по выбору препарата у детей с ИТП различных форм представлены в табл. 4.

Таблица 4. Варианты терапии у детей с различными формами ИТП

Table 4. Therapy options in children with various forms of ITP

Течение ИТП (ITP current)	Впервые выявленная (Newly identified) ($n = 106$)	Персистирующая (Persistent) ($n = 26$)	Хроническая (Chronic) ($n = 21$)
ВВИГ (0,8–1 г/кг) (Intravenous immunoglobulin (0.8–1 g/kg))	63	0	0
Дексаметазон (30–40 мг/м ² , 4 дня), пульс-курс (Dexamethasone (30–40 mg/m ² , 4 days), pulse rate)	28	7	2
Наблюдение (симптоматическая терапия) (Observation (symptomatic therapy))	15	9	6
Интерферон- α (Interferon- α)	0	2	2
Ритуксимаб (Rituximab)	0	8	2
Элтромбопаг (Eltrombopag)		0	4
Ромиплостим (Romiplostim)		0	4
Спленэктомия (Splenectomy)			1

В случаях острой ИТП у большинства пациентов терапией выбора являлось введение ВВИГ зарубежного производства ($n = 63$). Мы использовали режим введения в дозе 0,8–1 г/кг в течение 1–2 дней, ответ оценивался на 3–5-й день. При недостаточном гематологическом ответе на 3–5-й день у части пациентов (при уровне тромбоцитов менее $40 \times 10^9/\text{л}$) курс лечения повторяли, суммарно не более 2 курсов. Терапия ВВИГ наиболее предпочтительно применялась у детей младшего возраста (младше 7 лет), а также у пациентов, дебют ИТП у которых был ассоциирован с инфекционным эпизодом, вакцинацией или выраженными очагами хронической инфекции (патология ЛОР-органов, желудочно-кишечного тракта).

У 28 пациентов инициально нами использовались глюкокортикоиды: 4-дневная пульс-терапия дексаметазоном в дозе 20–40 мг/м², курсы повторяли через 28 дней, максимально проводили от 2 до 6 курсов. Данная терапия была более предпочтительна у детей старшего возраста (старше 10 лет), в случаях «идиопатического» возникновения ИТП. Перед началом глюкокортикоидной терапии всем детям проводилось исследование костного мозга, у 2 (7,1 %) пациентов диагноз ИТП был исключен: в первом случае диагностирована приобретенная апластическая анемия, во втором – системная красная волчанка. При использовании высокодозной пульс-терапии нами не отмечено токсических эффектов глюкокортикоидов как в развитии стероидной гипергликемии, так и в учащении инфекционных эпизодов у данных больных.

В случае персистирующей формы ИТП у 8 детей мы использовали терапию ритуксимабом в стандартной дозе 375 мг/м², от 2 до 4 введений, полный гематологический ответ отмечен у 2 больных. У пациентов, ранее ответивших на дексаметазон, но сформировавших персистирующую форму, мы также использовали пульс-курсы, но не более 2. В дальнейшем все эти больные сформировали хроническое течение ИТП.

Безусловно, основную терапевтическую проблему составляли пациенты с хронической формой ИТП, с 2013 по 2017 г. их число составило 21 (13,7 %). Большинство из них консультированы в федеральных центрах – НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева

и Российская детская клиническая больница (РДКБ), терапевтическая тактика определялась коллегиально. Из табл. 4 видно, что в случаях хронической ИТП мы не использовали ВВИГ, минимально применяли дексаметазон, ритуксимаб и интерферон- α , часть пациентов находились в группе наблюдения. В 1 случае, полностью рефрактерном ко всем видам терапии, ребенку была проведена спленэктомия.

Агонисты ТРО за указанный период были назначены 8 пациентам: ромиплостим – 4, элтромбопаг – 4 детям. Все больные, получавшие терапию топомиметиками, были консультированы в федеральных центрах, полученные рекомендации позволили обеспечить их препаратами для амбулаторного приема в рамках закона об орфанных заболеваниях (статья 16 ФЗ № 323 от 21.11.2011, постановление Правительства РФ № 890 от 30.07.1994). Результаты терапии представлены в табл. 5.

Представляем 3 клинических случая пациентов с хронической формой ИТП, находившихся на лечении в нашем отделении, требующих различных терапевтических подходов.

Клинический случай № 1

Мальчик К.К., родился 16.08.2009. Впервые поступил в онкогематологическое отделение в сентябре 2012 г. с выраженными проявлениями геморрагического синдрома в виде кожного компонента, обильного рецидивирующего носового кровотечения. Заболевание дебютировало в августе 2012 г., когда впервые были отмечены появление экхимозов, петехий, «влажный» компонент.

Ранний анамнез – без особенностей, мама ребенка страдала лимфомой Ходжкина с неблагоприятным исходом.

При первичном осмотре выраженный анемический синдром (постгеморрагическая анемия). Геморрагический синдром представлен множественными экхимозами и петехиями на коже и слизистой рта, умеренным носовым кровотечением. Пальпируется шейная группа лимфоузлов до 1×1 см, эластической консистенции, гепатоспленомегалии нет.

Общий анализ крови (ОАК) от 26.09.2012: гемоглобин – 77 г/л, эритроциты – $3,61 \times 10^{12}/\text{л}$, тромбоциты – $34 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты – $9,6 \times 10^9/\text{л}$, палочкоядер-

Таблица 5. Результаты терапии

Table 5. Results of therapy

Препарат Drug	Число пациентов Number of patients	Терапия переключения Switching therapy		Эффективность Efficiency
		Ромиплостим–элтромбопаг Romiplostim–eltrombopag	Элтромбопаг–ромиплостим Eltrombopag–romiplostim	
Ромиплостим Romiplostim	4	2		1 – полный ответ 1 – full response 2 – частичный ответ 2 – partial response 1 – отсутствие ответа 1 – lack of response
Элтромбопаг Eltrombopag	4		2	3 – частичный ответ 3 – partial response 1 – отсутствие ответа 1 – lack of response

ные – 1 %, сегментоядерные – 68 %, эозинофилы – 0,5 %, лимфоциты – 23 %, моноциты – 8,0 %, базофилы – 0 %, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – 5 мм/ч.

Миелограмма от 26.09.2012: костный мозг умеренно богат клеточными элементами, полиморфный, зрело-клеточный. Отмечается снижение лейко-эритроblastного отношения за счет гипоплазии миелоидного ряда с задержкой созревания. Отмечается большое количество мегакариоцитов разной степени зрелости без отщиповки тромбоцитов.

Вирусологическое исследование (ПЦР) – отрицательный результат, реакция Кумбса – отрицательная.

Поставлен диагноз: **ИТП, впервые выявленная**. Проведен курс высокодозного ВВИГ в течение 2 дней с клинико-гематологическим улучшением: геморрагический синдром купирован, уровень тромбоцитов – $53 \times 10^9/\text{л}$.

В последующем ребенок неоднократно поступал в отделение онкогематологии с жалобами на элементы геморрагической сыпи на кожных покровах, обильные носовые кровотечения. Проводилась терапия пульс-курсами дексаметазона с неполным клинико-гематологическим ответом – купирование кровотечения, краткосрочное повышение уровня тромбоцитов до $40\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$.

В марте 2013 г. ребенок госпитализирован в Измайловскую детскую городскую клиническую больницу (Москва) с диагнозом: **персистирующая ИТП**. При обследовании от 14.03.2013: уровень антитромбоцитарных антител – 620 % (норма – до 200 %), в иммунологическом обследовании отмечалось снижение Т-лимфоцитов, Т-хелперов, В-лимфоцитов, повышение Т- и НК-клеток, снижение IgA. Рекомендована терапия 2-й линии, с мая 2013 г. назначен курс даназола в течение 6 мес. На фоне проводимого лечения состояние оставалось тяжелым – геморрагический синдром с периодическим носовым кровотечением, что требовало госпитализации в онкогематологическое отделение.

В ноябре 2014 г. ребенок госпитализирован в отделение дневного гематологического стационара РДКБ (Москва) с диагнозом: **хроническая ИТП**. Согласно рекомендациям, была назначена терапия 3-й линии – агонист рецепторов ТРО ромиплостим в дозе 3 мкг/кг с эскалацией до 7 мкг/кг, лечение проводилось до октября 2016 г. На фоне терапии 3-й линии ответ на лечение не диагностирован, уровень тромбоцитов колебался в пределах $10\text{--}25 \times 10^9/\text{л}$, периодически отмечались необильные носовые кровотечения.

Учитывая полную рефрактерность к проводимой консервативной терапии, наличие периодических кровотечений, коллегиально принято решение о проведении спленэктомии с предварительной отменой ромиплостима.

В феврале 2017 г. ребенок госпитализирован в хирургический стационар, где выполнена спленэктомия, удаление добавочной дольки селезенки, в раннем послеоперационном периоде уровень тромбоцитов впервые за время наблюдения восстановился до нормальных значений, полная клинико-гематологическая ремиссия сохранялась до июня 2017 г.

С конца июня 2017 г. у пациента отмечался рецидив тромбоцитопении с появлением кожного геморрагического синдрома без кровотечений на фоне острой полисегментарной пневмонии, в анализе крови – тромбоцитопения $11 \times 10^9/\text{л}$, после купирования воспалительного процесса отмечался самостоятельный, но кратковременный подъем уровня тромбоцитов до нормальных значений.

С июля 2017 г. отмечалось стойкое снижение уровня тромбоцитов до $15\text{--}20 \times 10^9/\text{л}$, без кровотечений. Ребенок заочно консультирован в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, рекомендовано альтернативное лечение агонистом ТРО элтромбопагом. С ноября 2017 г. начата терапия «переключения» топомиметиков на элтромбопаг в максимальной дозе 75 мг/сут. На данной терапии отмечается умеренное проявление геморрагического синдрома, «влажный» компонент в виде носового кровотечения редкий, необильный, последний эпизод в мае 2018 г. За период с ноября 2017 г. по август 2018 г. – однократная госпитализация в онкогематологическое отделение.

Гематологическая динамика заболевания представлена на рис. 4.

На данный момент ребенок постоянно наблюдается врачом-гематологом. Терапия элтромбопагом в дозе 75 мг/сут продолжена.

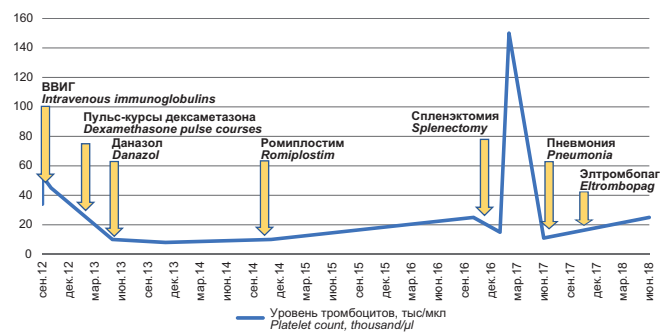


Рис. 4. Уровень тромбоцитов у пациента № 1 в зависимости от проводимой терапии

Fig. 4. Patient platelet count number 1, depending on the therapy

Клинический случай № 2

Мальчик С.К., родился 20.07.2009. Впервые поступил в онкогематологическое отделение в марте 2017 г. Анамнез заболевания свидетельствовал о его спонтанном начале: в течение нескольких дней на фоне относительного благополучия появилась геморрагическая сыпь на коже (экхимозы, петехии), амбулаторно в ОАК выявлено снижение тромбоцитов до $12 \times 10^9/\text{л}$.

Анамнез жизни – без особенностей.

При поступлении геморрагический синдром представлен экхимозами, петехиями, кровотечений нет. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Гепатоспленомегалии нет.

ВОАК: гемоглобин – 110 г/л, эритроциты – $4,14 \times 10^{12}/\text{л}$, тромбоциты – $12 \times 10^9/\text{л}$; лейкоциты – $5,0 \times 10^9/\text{л}$, палочкоядерные – 1 %, сегментоядерные – 53 %, эозинофилы – 1,5 %, лимфоциты – 34 %, моноциты – 8,0 %, базофилы – 0 %, ретикулоциты – 10 %, СОЭ – 7 мм/ч.

Вирусологическое исследование (антитела к ВЭБ, ЦМВ, группе герпесвирусов, гепатиту С) методом иммуноферментного анализа от 05.04.2017 – отрицательно. Реакция Кумбса – отрицательная.

Клинический диагноз: **ИТП, впервые выявленная.**

Проведен курс ВВИГ в дозе 0,8 г/кг с положительным эффектом: уровень тромбоцитов на 5-й день – 82 тыс/л, выписан на амбулаторный режим.

В мае 2017 г. вновь отмечалось снижение уровня тромбоцитов в ОАК до единичных. Ребенок повторно госпитализирован для лечения и обследования. Проведено исследование костного мозга от 04.05.2017 – мегакариоцитарный росток представлен единичными мегакариоцитами, без видимой отшнуровки тромбоцитов. Ребенку проведена комбинированная терапия ВВИГ и пульс-курс дексаметазона 20 мг/м² в течение 4 дней, с гематологическим ответом – уровень тромбоцитов 184 × 10⁹/л, но с кратковременным эффектом, снижение уровня тромбоцитов через 3 нед. В связи с этим пациенту проведено 3 дополнительных пульс-курса дексаметазона в дозе 20 мг/м², в июле 2017 г. диагностирована **персистирующая форма ИТП.**

В августе 2017 г. проведена комбинированная терапия: непрерывный курс преднизолона в дозе 2 мг/кг в течение 3 нед с постепенной отменой и 2 инфузии ритуксимаба 375 мг/м² с недельным перерывом. В результате проведенного лечения уровень тромбоцитов не превышал 40 × 10⁹/л, кожный компонент умеренный, кровотечения нет.

В октябре 2017 г. ребенок консультирован в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, начата терапия ромиплостимом инициально в дозе 5 мкг/кг подкожно. Терапия агонистом ТРО проводится и на момент написания статьи. Полный гематологический ответ отмечался после 5-го введения препарата.

Динамика уровня тромбоцитов представлена на рис. 5.

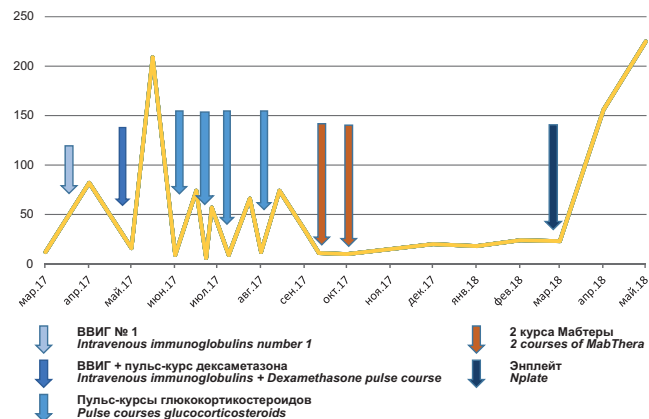


Рис. 5. Динамика уровня тромбоцитов у пациента № 2 на фоне терапии
Fig. 5. Dynamics of the platelet level of patient number 2 during therapy

Клинический случай № 3

Девочка **Б.А.**, родилась 18.01.2001. Впервые поступила в онкогематологическое отделение в мае 2016 г. с выраженным геморрагическим синдромом – петехиальная сыпь на нижних конечностях, маточное крово-

течение. Геморрагический синдром отмечался с апреля 2016 г., с маточным кровотечением госпитализирована в гинекологическое отделение, в связи с выраженной тромбоцитопенией в анализах крови переведена в специализированное отделение БУЗ ВО ВОДКБ № 1.

При поступлении геморрагический синдром выражен в виде кожных проявлений, «влажного» компонента нет. Анемический синдром легкий (постгеморрагический), гепатоспленомегалии нет.

В ОАК: гемоглобин – 127 г/л, эритроциты – 3,85 × 10¹²/л, тромбоциты – 43 × 10⁹/л; лейкоциты – 9,5 × 10⁹/л.

Миелограмма из 2 точек от 03.06.2016: мегакариоцитарный росток представлен единичными мегакариоцитами, без признаков отшнуровки тромбоцитов.

Антитела к β-2-гликопротеину суммарные от 06.06.2016 – 63,95 ЕД/мл (при норме менее 20 ЕД/мл). Антинуклеарные антитела от 06.06.2016 – положительные.

Консультирована врачом-кардиоревматологом – данных за системное заболевание соединительной ткани нет.

Клинический диагноз: **ИТП, впервые выявленная.**

Учитывая тяжесть геморрагического синдрома и данные обследования, ребенку начато проведение пульс-курсов дексаметазона 40 мг/м² в течение 4 дней с интервалом в 28 дней.

После 2-го пульс-курса дексаметазона достигнут полный гематологический ответ, сохраняющийся в течение 6 мес терапии дексаметазоном, проведено 6 полных курсов. Осложнений глюкокортикоидной терапии не отмечалось, инфекционные эпизоды не регистрировались.

Клинико-гематологическая ремиссия сохранялась в течение 2 мес, в декабре 2016 г. геморрагический синдром рецидивировал.

Клинический диагноз: **персистирующая ИТП.**

Повторно консультирована врачом-кардиоревматологом в декабре 2016 г.: учитывая анамнез, колебания и повышение антител к β-2-гликопротеину 1, у ребенка имеет место антифосфолипидный синдром как сопутствующий диагноз.

Проведен курс пульс-терапии дексаметазоном № 7 в дозе 40 мг/м², достигнут полный клинико-гематологический ответ (ОАК: тромбоциты – 206 × 10⁹/л), ремиссия сохранялась в течение 3 мес, рецидив геморрагического синдрома (кожного компонента) и снижение уровня тромбоцитов до 11 × 10⁹/л отмечены в апреле 2017 г.

Клинический диагноз: **хроническая ИТП. Антифосфолипидный синдром.**

Учитывая ответ на глюкокортикоидную терапию, сопутствующий диагноз, ребенку проведено 3 курса комбинированной терапии – пульс-курс дексаметазона с ритуксимабом 375 мг/м² с интервалом в 28 дней. Повторно достигнут полный клинико-гематологический эффект, сохраняющийся на момент написания статьи.

Гематологическая динамика уровня тромбоцитов в зависимости от терапии представлена на рис. 6.

Динамика уровня антифосфолипидных антител представлена на рис. 7.



Рис. 6. Динамика количества тромбоцитов на фоне проводимой терапии
Fig. 6. Dynamics of the number of platelets during therapy

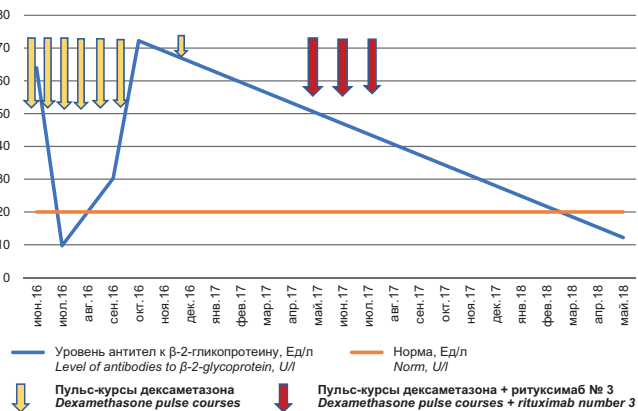


Рис. 7. Динамика уровня антифосфолипидных антител у пациента № 3 в зависимости от терапии
Fig. 7. Dynamics of the level antiphospholipid antibodies of patient number 3, depending on therapy

Обсуждение

Представленные нами клинические случаи демонстрируют различное клиническое течение ИТП и разный ответ на терапию. В 2 наблюдениях пациентам были назначены агонисты ТРО, но в 1-м случае это была хроническая ИТП «со стажем», а во 2-м — уже персистирующая ИТП с быстрым получением гематологического ответа. Третий клинический случай подтверждает положение, что диагноз ИТП — диагноз исключения.

Выводы

Дальнейшее изучение патогенеза ИТП, особенно генетических и иммунологических аспектов, влечет за собой коррекцию классификации форм заболевания, новой методологии ведения пациентов. Учитывая накопленный клинический опыт в детской гематологии, необходима разработка новых терапевтических подходов, касающихся назначения агонистов ТРО, в зависимости от формы течения ИТП, оптимизация комбинированных методов лечения, а также разработка возможных новых таргетных препаратов.

Опыт каждой гематологической клиники чрезвычайно важен, так как позволяет участвовать в оптимизации терапевтических подходов в лечении ИТП, особенно ее хронической формы, в разработке методов медико-социальной реабилитации пациентов с различными формами ИТП. Создание общего регистра пациентов с ИТП, особенно с ее хронической формой, по нашему мнению, может помочь в решении многих задач в лечении таких больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Жуковская Е.В. и др. Детская гематология. Сборник клинических рекомендаций. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. С. 245–262. [Rumyantsev A.G., Maschan A.A., Zhukovskaya E.V. et al. Pediatric Hematology. Collection of clinical guidelines. M.: GEOTAR-Media, 2015. Pp. 245–262. (In Russ.).]
2. Rodeghiero F., Stasi R., Gernsheimer T., Michel M., Provan D., Arnold D.M., Bussel J.B., Cines D.B., Chong B.H., Cooper N., Godeau B., Lechner K., Mazzucconi M.G., McMillan R., Sanz M.A., Imbach P., Blanchette V., Kühne T., Ruggeri M., George J.N. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009;113(11):2386–93. doi: 10.1182/blood-2008-07-162503.
3. Terrell D.R., Beebe L.A., Vesely S.K., Neas B.R., Segal J.B., George J.N. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: A critical review of published reports. *Am J Hematol* 2010;85(3):174–80. doi: 10.1002/ajh.21616.
4. British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol* 2003;120(4):574–96. PMID: 12588344. doi:10.1046/j.1365-2141.2003.04131.x.
5. Yenicesu I., Yetgin S., Ozyurek E., Aslan D. Virus-associated immune thrombocytopenic purpura in childhood. *Pediatr Hematol Oncol* 2002;19(6):433–7. doi:10.1080/08880010290097233.
6. Smalisz-Skrzypczyk K., Romiszewski M., Matysiak M., Demkow U., Pawelec K. The influence of primary cytomegalovirus or Epstein-Barr virus infection on the course of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Adv Exp Med Biol* 2016;878:83–8. doi:10.1007/5584_2015_162.
7. Kossiva L., Kyriakou D., Mitsioni A., Garoufi A. Acute renal failure in a child with thrombocytopenic purpura caused by acute Epstein-Barr virus infection after treatment with anti-D immunoglobulin. *Pediatr Emerg Care* 2013;29(6):748–50. doi:10.1097/PEC.0b013e318294f3a5.
8. Bashal F. Hematological disorders in patients with systemic lupus erythematosus. *Open Rheumatol J* 2013;7:87–95. doi:10.2174/1874312901307010087.
9. Hepburn A.L., Narat S., Mason J.C. The management of peripheral blood cytopenias in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2010;49(12):2243–54. doi:10.1093/rheumatology/keq269.
10. Bartley T.D., Bogenberger J., Hunt P., Li Y.-S., Lu H.S., Martin F., Chang M.-S., Samal B., Nichol J.L., Swift S., Johnson M.J., Hsu R.-Y., Parker V.P., Suggs S., Skrine J.D., Merewether L.A., Clogston C., Hsu E., Hokom M.M., Hornkohl A., Choi E., Pangelinan M., Sun Y., Mar V., McNinch J., Simonet L., Jacobsen F., Xie C., Shutter J., Chute H., Basu R., Selander L., Trollinger D., Sieu L., Padilla D., Trail G., Elliott G., Izumi R., Covey T., Crouse J., Garcia A., Xu W., Del Castillo J., Biron J., Cole S., Hu M.C.-T., Pacifici R., Ponting I., Saris C., Wen D., Yung Y.P., Lin H., Rosselman R.A. Identification and cloning of a megakaryocyte growth and development factor that is a ligand for the cytokine receptor Mpl. *Cell* 1994;77(7):1117–24. doi:10.1016/0092-8674(94)90450-2.
11. Kuter D.J., Beeler D.L., Rosenberg R.D. The purification of megapoietin: a physiological regulator of megakaryocyte growth and platelet production. *Proc Nat Acad Sci USA* 1994;91(23):11104–8. doi:10.1073/pnas.91.23.11104.
12. Lok S., Kaushansky K., Holly R.D., Kuijper J.L., Lofton-Day C.E., Oort P.J., Grant F.J., Heipel M.D., Burkhead S.K., Kramer J.M., Bell L.A., Sprecher C.A., Blumberg H., Johnson R., Prunkard D., Ching A.F.T., Mathewes S.L., Bailey M.C., Forstrom J.W., Buddle

- M.M., Osborn S.G., Evans S.J., Sheppard P.O., Presnell S.R., O'Hara P.J., Hagen F.S., Roth G.J., Foster D.C. Cloning and expression of murine thrombopoietin cDNA and stimulation of platelet production *in vivo*. *Nature* 1994;369(6481):565–8. doi:10.1038/369565a0.
13. McMillan R., Luiken G.A., Levy R., Yelenosky R., Longmire R.L. Antibody against megakaryocytes in idiopathic thrombocytopenic purpura. *JAMA* 1978;239(23):2460–2. doi:10.1001/jama.1978.03280500056020.
 14. Rabellino E.M., Levene R.B., Leung L.L., Nachman R.L. Human megakaryocytes II. Expression of platelet proteins in early marrow megakaryocytes. *J Exp Med* 1981;154:88–100. doi:10.1084/jem.154.1.88.
 15. Vinci G., Tabilio A., Deschamps J.F., Van Haek D., Henri A., Guichard J., Tetteroo P., Lansdorp P.M., Hercend T., Vainchenker W., Breton-Gorius J. Immunological study of *in vitro* maturation of human megakaryocytes. *Br J Haematol* 1984;56(4):589–605. doi:10.1111/j.1365-2141.1984.tb02184.x.
 16. Johnsen J. Pathogenesis in immune thrombocytopenia: new insights. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program* 2012;2012:306–12. doi:10.1182/asheducation-2012.1.306.
 17. He R., Reid D.M., Jones C.E., Shulman N.R. Spectrum of Ig classes, specificities, and titers of serum antiglycoproteins in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1994;83(4):1024–32. PMID: 8111044.
 18. Gernsheimer T. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: mechanisms of pathogenesis. *Oncologist* 2009;14:12–21. doi:10.1634/theoncologist.2008-0132.
 19. Tomiyama Y., Kosugi S. Autoantigenic epitopes on platelet glycoproteins. *Int J Hematol* 2005;81(2):100–5. doi:10.1532/IJH97.04193.
 20. Nugent D., McMillan R., Nichol J.L., Slichter S.J. Pathogenesis of chronic immune thrombocytopenia: increased platelet destruction and/or decreased platelet production. *Br J Haematol* 2009;146:585–96. doi:10.1111/j.1365-2141.2009.07717.x.
 21. Ikeda Y., Miyakawa Y. Development of thrombopoietin receptor agonists for clinical use. *J Thromb Haemost* 2009;7(Suppl 1):239–44. doi:10.1111/j.1538-7836.2009.03440.x.
 22. Dmytrijuk A., Robie-Suh K., Rieves D., Pazdur R. Eltrombopag for the treatment of chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. *Oncology (Williston Park)* 2009;23(13):1171–7. PMID: 20043468.
 23. Yadav D.K., Tripathi A.K., Kumar A., Agarwal J., Prasad K.N., Gupta D., Singh A.K. Association of TNF- α -308G>A and TNF- β +252A>G genes polymorphisms with primary immune thrombocytopenia: a North Indian study. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2016;27(7):791–6. doi:10.1097/MBC.0000000000000492.
 24. Jamali F., Lemery S., Ayalew K., Robotom S., Robie-Suh K., Rieves D., Razdur R. Romiplostim for the treatment of chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. *Oncology (Williston Park)* 2009;23(8):704–9. PMID: 19711585.
 25. Sarpatwari A., Bussel J.B., Ahmed M., Erqou S., Semple J.W., Newland A.C., Bennett D., Pharoah P., Provan D. Single nucleotide polymorphism (SNP) analysis demonstrates a significant association of tumour necrosis factor-alpha (TNFA) with primary immune thrombocytopenia among Caucasian adults. *Hematology* 2011;16(4):243–8. doi:10.1179/102453311X13025568941808.
 26. Makhlof M.M., Abd Elhamid S.M. Expression of IL4 (VNTR intron 3) and IL10 (-627) genes polymorphisms in childhood immune thrombocytopenic purpura. *Lab Med* 2014;45(3):211–9. doi:10.1309/LMB0QC5T1RXTRZQ.
 27. Ji X., Zhang L., Peng J., Hou M. T cell immune abnormalities in immune thrombocytopenia. *J Hematol Oncol* 2014;7:72. doi:10.1186/s13045-014-0072-6.
 28. Cooper N., Bussel J. The pathogenesis of immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2006;133(4):364–74. doi:10.1111/j.1365-2141.2006.06024.x.
 29. Zhang F., Chu X., Wang L., Zhu Y., Li L., Ma D., Peng J., Hou M. Cell-mediated lysis of autologous platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol* 2006;76(5):427–31. doi:10.1111/j.1600-0609.2005.00622.x.
 30. Kühne T., Imbach P., Bolton-Maggs P.H., Berchtold W., Blanchette V., Buchanan G.R.; Intercontinental Childhood ITP Study Group. Newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood: an observational study. *Lancet* 2001;358(9299):2122–5. doi: 10.1016/S0140-6736(01)07219-1.

Статья поступила в редакцию: 29.10.2018. Принята в печать: 20.01.2019.
Article was received by the editorial staff: 29.10.2018. Accepted for publication: 20.01.2019.

РЖДГиО



Подписка на журнал для стран СНГ

Уважаемые коллеги, появилась возможность оформить **ПЛАТНУЮ** подписку на «Российский журнал детской гематологии и онкологии» (РЖДГиО) для стран ближнего зарубежья и СНГ!

Вы можете воспользоваться любым удобным ресурсом для онлайн-оформления данной услуги:

- www.pressa-rf.ru — официальный сайт объединенного каталога «Пресса России»;

- www.press-med.ru — интернет-магазин медицинских книг и профессиональной периодики для врачей;

- www.akc.ru — агентство по распространению зарубежных изданий.

Или прийти в любое отделение Почты России и оформить подписку по каталогу «Пресса России». Индекс издания — 93505.