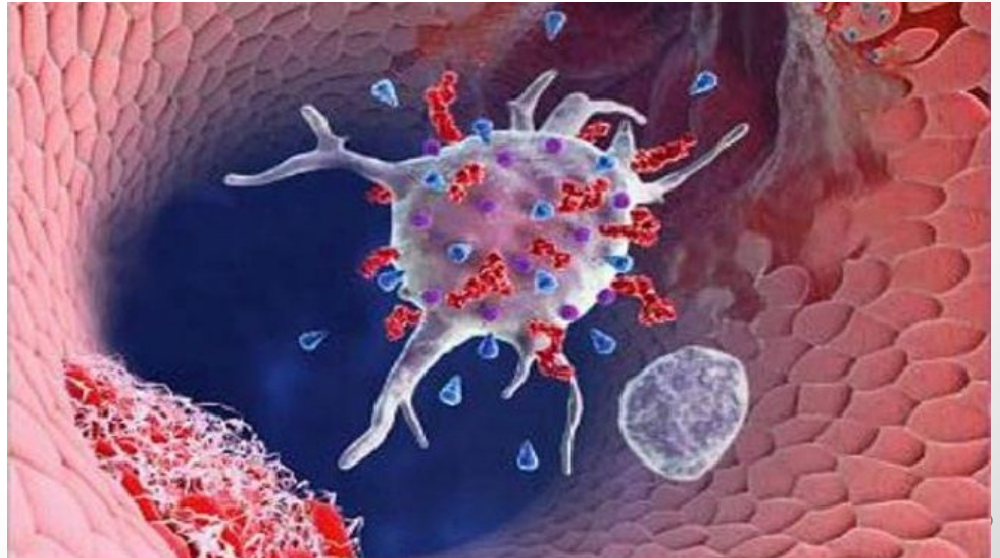


ФГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова

**Тактика ведения пациентов с
аутоиммунной тромбоцитопенией**

**Выполнила студентка 541Б группы
Громова Ксения Алексеевна**

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура или **первичная иммунная тромбоцитопения (ИТП)** - это заболевание, представляющее собой изолированную иммуноопосредованную тромбоцитопению (количество тромбоцитов в периферической крови менее $100 \times 10^9/\text{л}$), возникающую и/или сохраняющуюся без каких-либо явных причин, с геморрагическим синдромом различной степени выраженности или без него.



Эпидемиология

Ежегодная заболеваемость: 1,6-3 новых случаев на 100 000

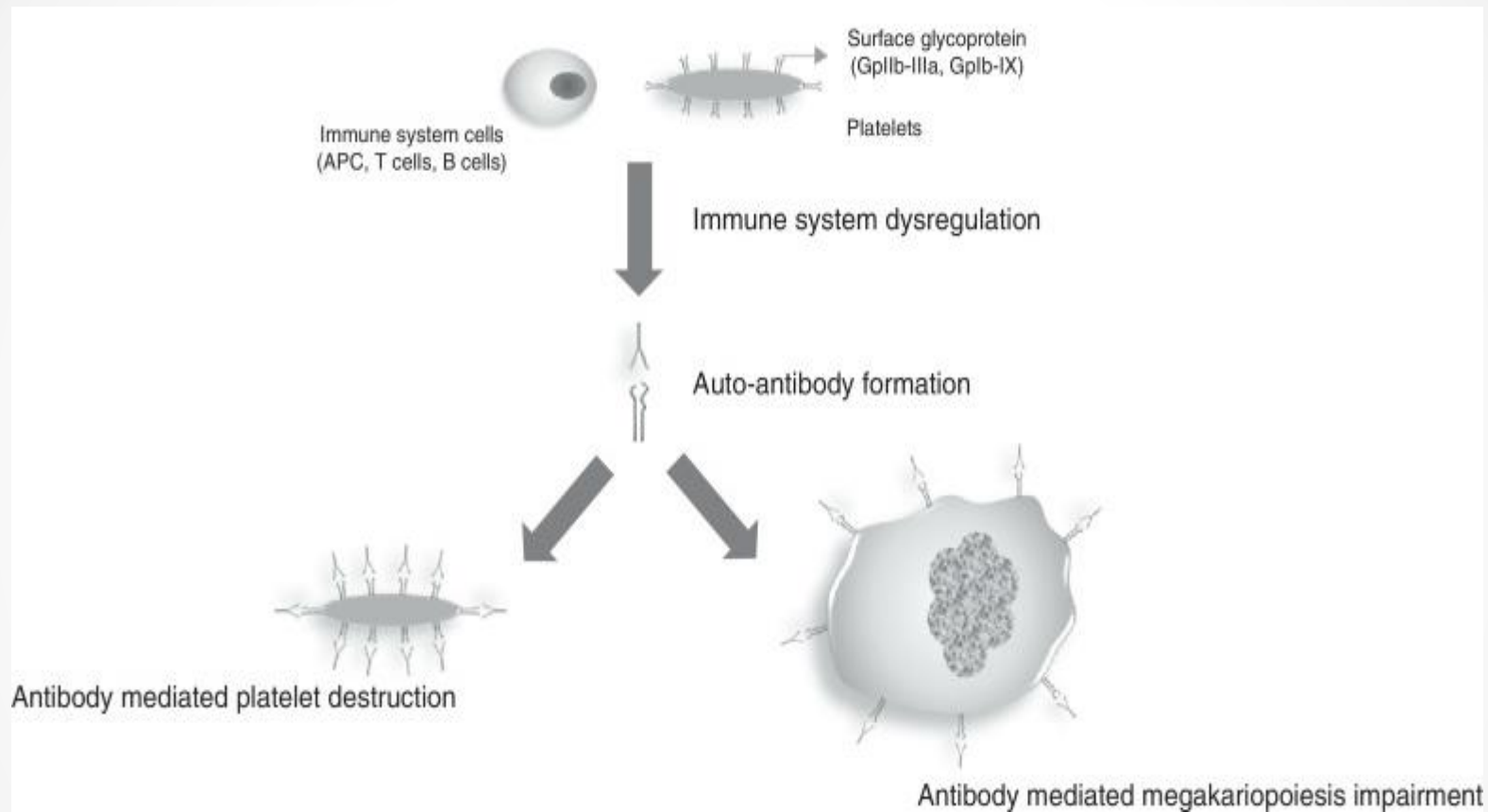
Распространенность колеблется от 4,5 до 10,5 на 100 000 у взрослых, у детей- 4,6 на 100 000.

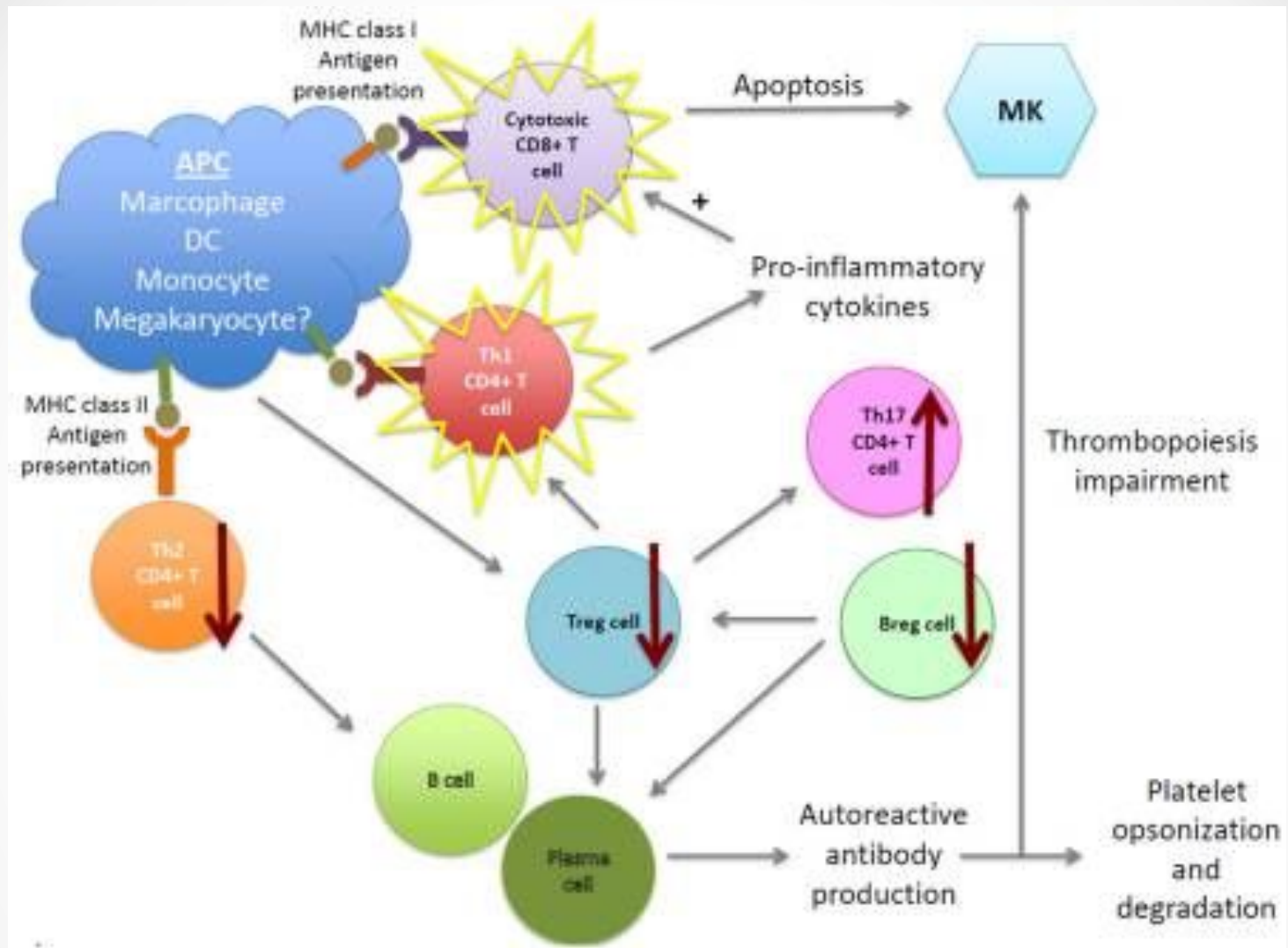


Патогенез

4 механизма:

- Продукция аутоантител к GPIIb/IIIa и GPIb/IX
- Повышенная деструкция комплекса АГ+АТ в селезенке
- Лизис тромбоцитов Т-ЛФ
- Неадекватная продукция тромбоцитов





Zufferey A., Kapur R., Semple JW Pathogenesis and Therapeutic Mechanisms in Immune Thrombocytopenia (ITP). J Clin Med. 2017 Feb 9

Классификация(1)

По длительности течения:

- Впервые диагностированная с длительностью до 3 месяцев;
- Персистирующая (затяжная) с длительностью от 3 до 12 месяцев от момента диагностики;*
- Хроническая с длительностью более 12 месяцев.

*Включает пациентов, не достигших спонтанной ремиссии или не поддерживающих полный ответ на терапию

Классификация(2)

Классификация ВОЗ:

- Градация 0 – отсутствие кровоточивости;
- Градация 1 – единичные петехии и единичные экхимозы;
- Градация 2 – умеренная кровоточивость (диффузные петехии + >2 экхимозов в 1 регионе (туловище, голова и шея, верхние или нижние конечности));
- Градация 3 – выраженная кровоточивость (кровоточивость слизистых оболочек и другие виды);
- Градация 4 – изнуряющая кровопотеря.

Классификация(3)

По степени тяжести:

- Легкая форма – без тромбоцитопенических геморрагических проявлений или с ними, но не чаще 1 раза в год (градация 0 или 1 по ВОЗ);
- Средней тяжести – выраженный геморрагический синдром 1-2 раза в год, быстро купирующийся терапией (градация 2 по ВОЗ);
- Тяжелая форма – 3 и более обострений в год, приводящих к инвалидизации пациента (градации 3-4 по ВОЗ).

Клинические проявления

- Геморрагическая сыпь
- Тромбозы
- Повышенная утомляемость



Петехии и экхимозы

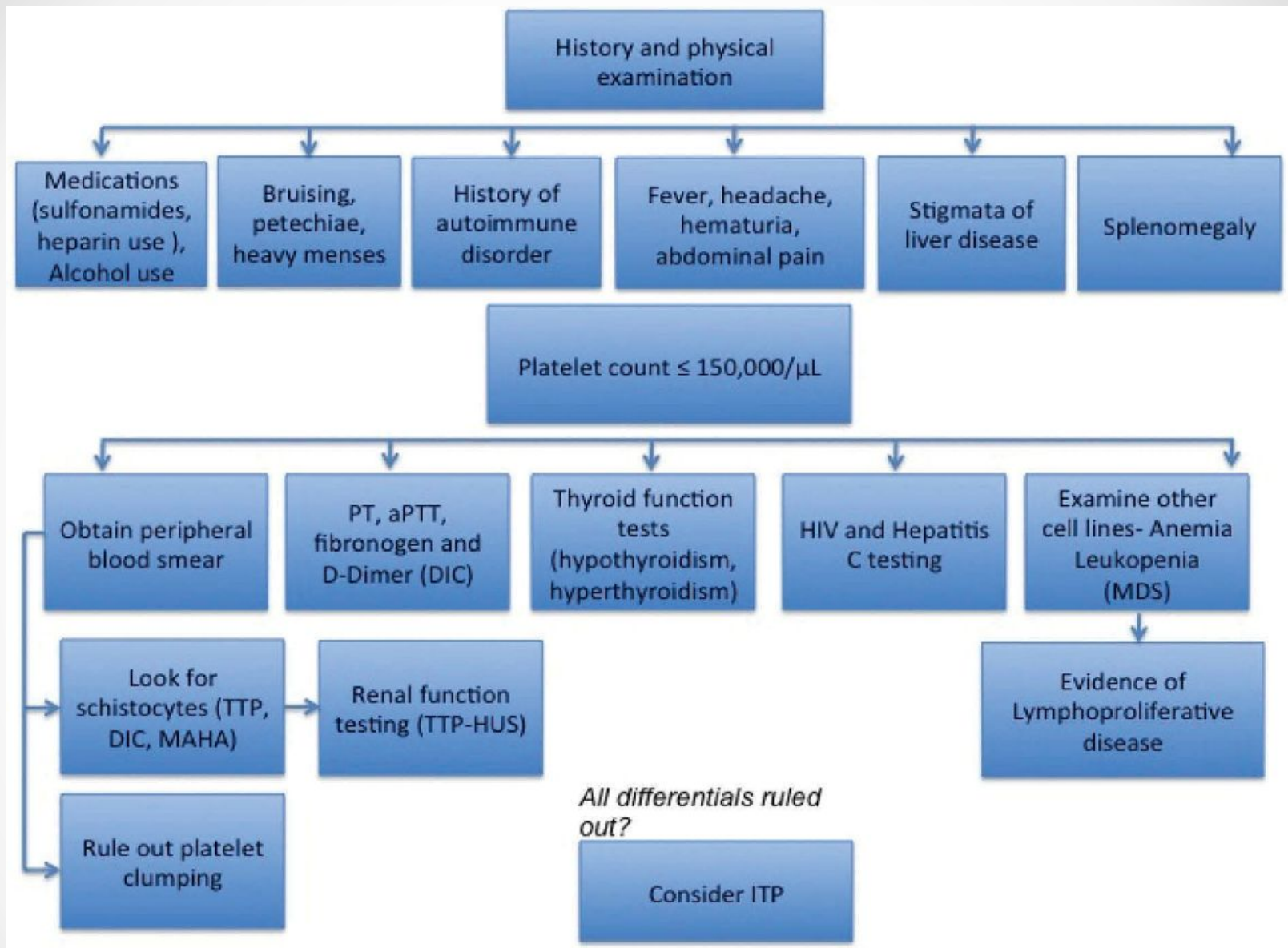
Диагностика

ИТП –диагноз-исключение!

Table 2 Diagnostic recommendations (laboratory) of the ITP IWG		
Basic Evaluation	Potential Usefulness	Uncertain or Unproven Benefit
Complete blood count and reticulocyte count	Glycoprotein-specific antiplatelet antibody	Thrombopoietin level
Peripheral blood film	Antiphospholipid antibodies	Reticulated platelets
Quantitative immunoglobulin level (consider in children, recommend in children with persistent or chronic ITP)	Thyroid function and antithyroid antibodies	Platelet-associated IgG
Bone marrow examination (may be informative in patients >60 y old, with systemic symptoms, or before splenectomy)	Pregnancy test (women of childbearing potential)	Platelet survival study
Blood group (Rh)	Antinuclear antibodies	Bleeding time
Direct antiglobulin test	PCR for parvovirus and CMV	Serum complement
<i>H pylori</i>	—	—
HCV	—	—
HIV	—	—

Abbreviation: PCR, polymerase chain reaction.

Data from Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010;115:168.



Дифференциальная диагностика

- Псевдотромбоцитопения
- Приобретенные тромбоцитопении вследствие повышенной деструкции тромбоцитов
- Приобретенные тромбоцитопении вследствие нарушения продукции тромбоцитов
- Наследственные тромбоцитопении

Лечение

- Основная цель - достижение безопасного предупреждающего или купирующего геморрагический синдром уровня тромбоцитов, а не коррекция числа тромбоцитов до нормальных показателей.
- Безопасным считается уровень тромбоцитов выше 30-50x10⁹/л, что обеспечивает нормальное существование больного без спонтанной кровоточивости и не снижает качества жизни пациента.

Показания к терапии

- Геморрагический синдром
- Тромбоцитопения $< 10-20,0 \times 10^9/\text{л}$.

Table 4 Treatment options for ITP		
First Line	Second Line	Third Line ^a
Corticosteroids	Rituximab	Combination chemotherapy
Prednis(ol)one	Thrombopoietin receptor agonists	Combination of first-line and second-line therapies
Dexamethasone	Romiplostim	Campath 1H (currently withdrawn from market)
Methylprednisolone	Eltrombopag	Hematopoietic stem cell transplantation
IVIg	Splenectomy	
Anti-Rh(D)	Azathioprine ^b	
	Cyclophosphamide	
	Danazol	
	Dapsone	
	Cyclosporine	
	Mycophenylate mofetil	

^a Considered to be treatment options supported by minimal data with the potential for inducing significant toxicity.

^b Agents that are italicized are used less commonly in the current era of ITP therapy and might be considered third line by some clinicians.

Data from Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood 2010;115:168.

Первая линия: ГКС

- Преднизолон 1 мг/кг 2 недели с постепенным снижением дозы
- Дексаметазон 40 мг/сут 4 дня

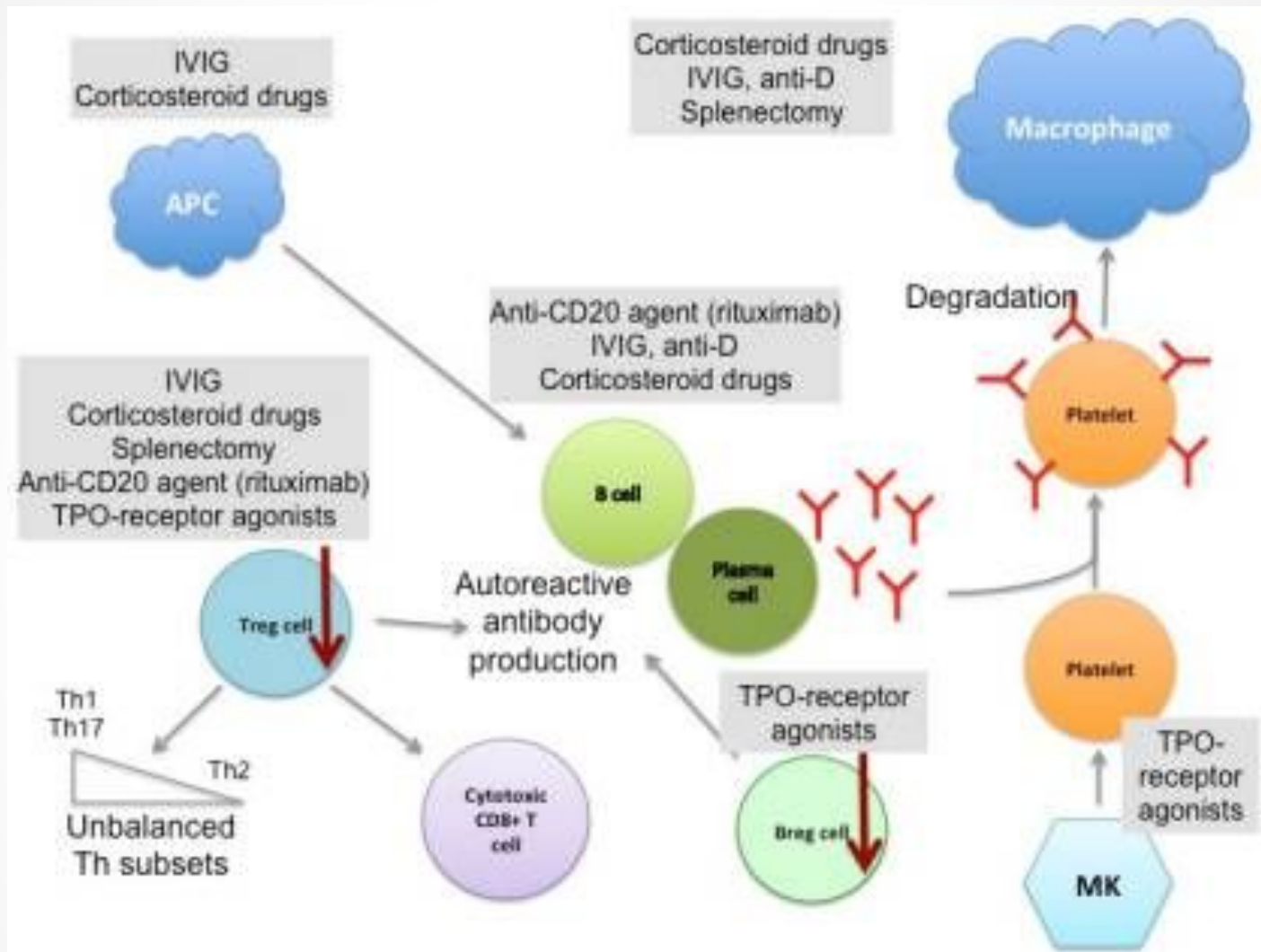
Не более 4 недель

ВВИГ

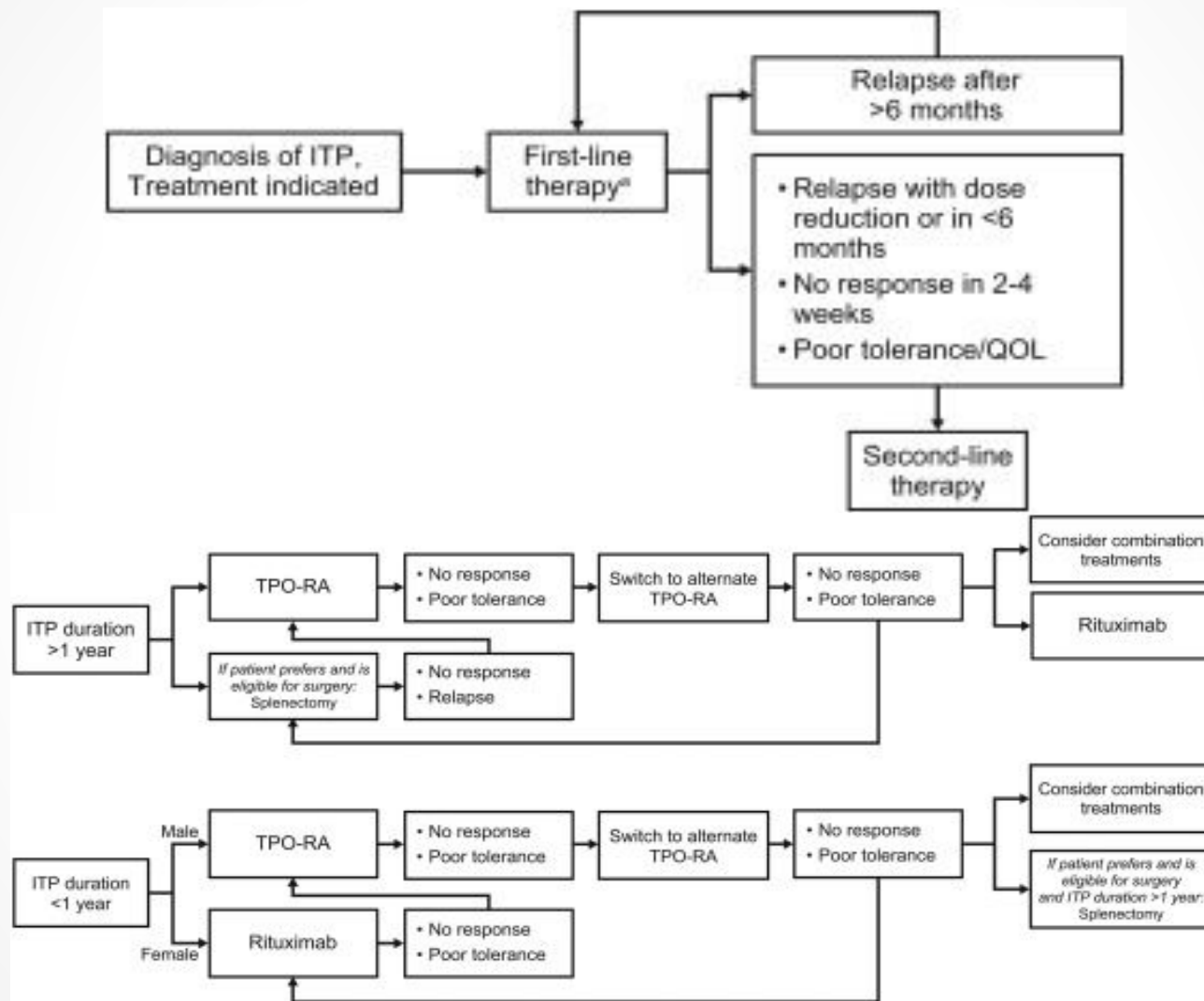
1 г/кг 2-дневный курс либо 400 мг/кг 5-дневный курс

Anti-D-Ig

50 мг/кг. Эффективен только у резус-положительных людей с интактной селезенкой.



Переход ко второй линии



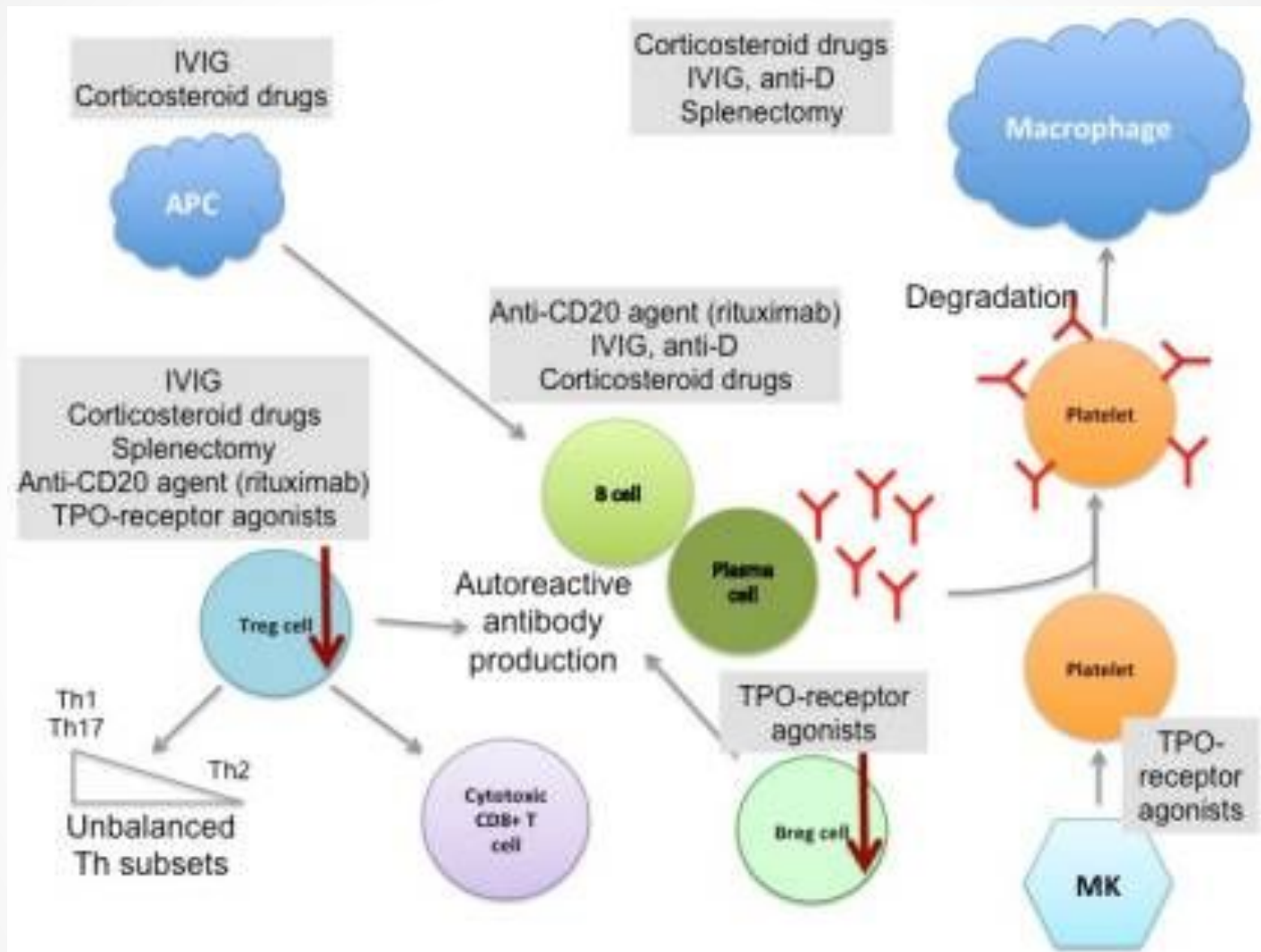
Агонисты ТПО-рецепторов

- Ромиплостим-2-10 мг/кг 1 раз/нед подкожно
- Элтромбопаг-50 мг ежедневно

Постоянный прием для поддержания количества тромбоцитов на уровне, профилактирующем кровоточивость

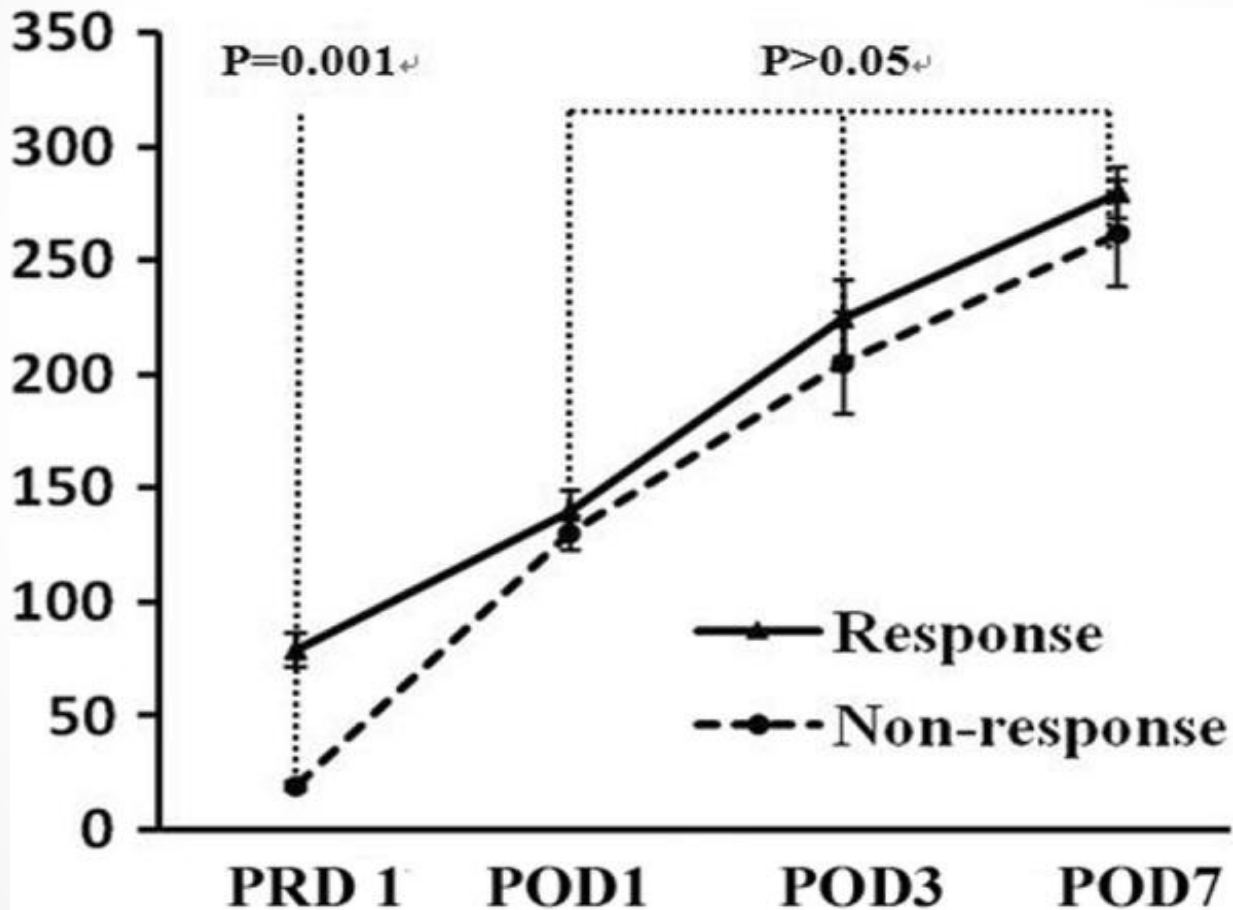
Ритуксимаб

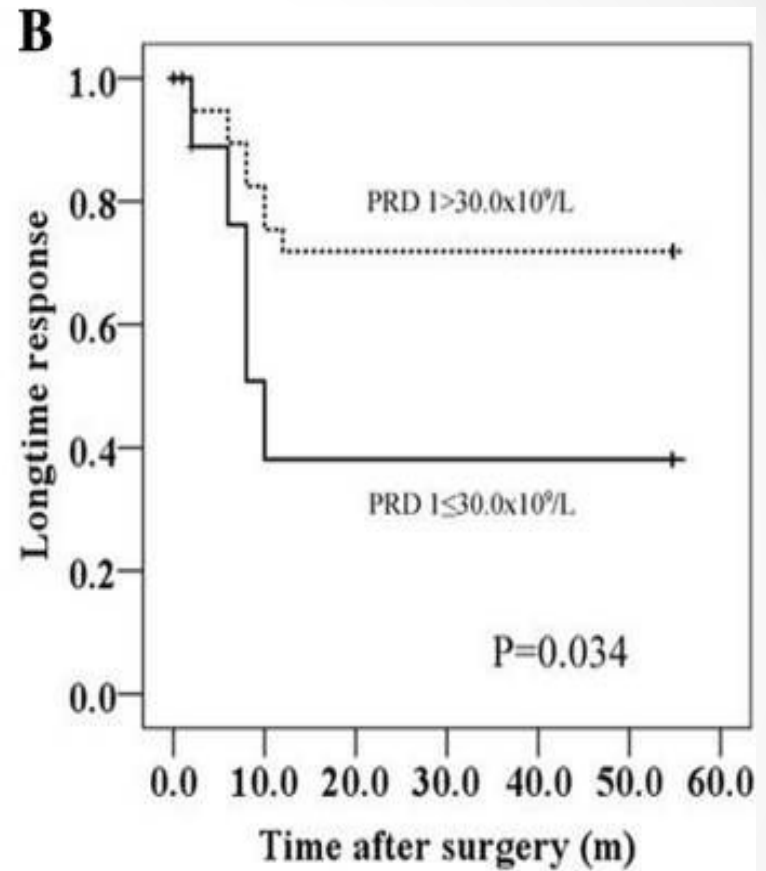
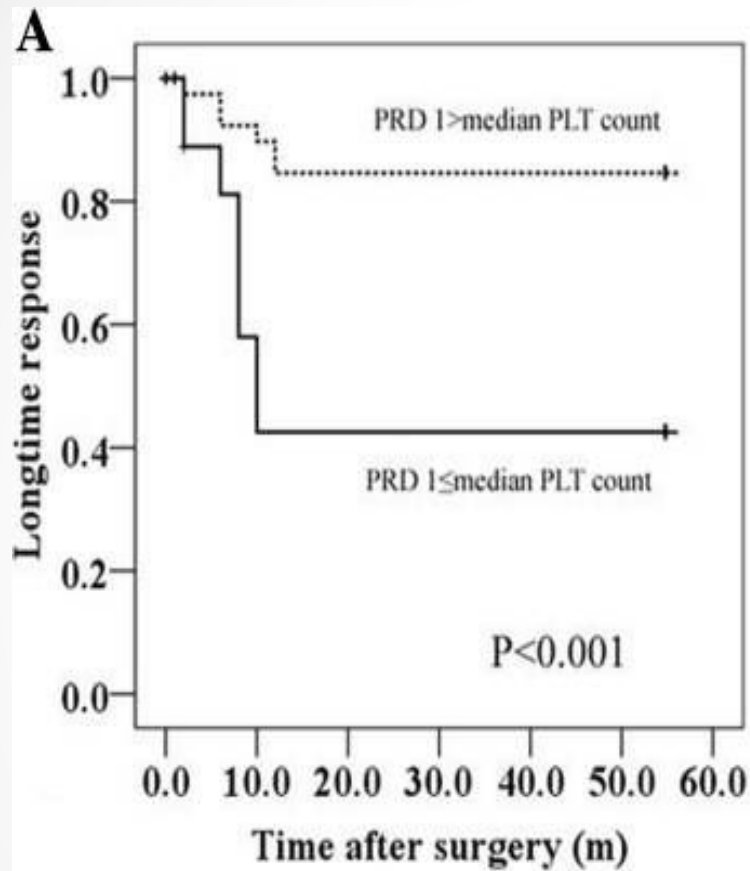
375 мг / м² еженедельно в течение 4 недель



СПЛЕНЭКТОМИЯ

Частота ответа-70%.





Rui Liao, Pei-Yuan Tang. Plateletcount on preoperative day 1 predicts the longterm responses to laparoscopiesplenectomy for patients with medically refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. BMC Surg. 2018; 18: 108

Третья линия

Table 5 Treatment options for refractory ITP		
Medication	Approximate Response Rate	Major Toxicities
Azathioprine 1–2 mg/kg (maximum 150 mg/d)	Up to two-thirds, 40% in anecdotal reports	Infrequent and mild: weakness, sweating, transaminitis, severe neutropenia, pancreatitis
Cyclosporine A 5 mg/kg/d for 6 d then 2.5–3.0 mg/kg/d (titrate to blood levels of 100–200 ng/mL)	Dose dependent, up to 50%–80% in small series	Moderate but transient in most patients: increased creatinine, hypertension, fatigue, paresthesias, myalgia, gingival hyperplasia, dyspepsia, hypertrichosis, tremor
Danazol 200 mg 2–4 times daily	67% CR or PR, 40% in anecdotal reports	Frequent: transaminitis, acne, hirsutism, increased cholesterol, amenorrhea
Cyclophosphamide 1–2 mg/kg orally daily for at least 16 wk, or IV 0.3–1 gm/m ² for 1–3 doses every 2–4 wk	24%–85%	Usually mild to moderate: neutropenia, DVT, nausea
Dapsone 75–100 mg	Up to 50%	Infrequent and reversible: anorexia, nausea, abdominal distention, methemoglobinuria, hemolytic anemia in G6PD deficiency Severe: skin rash, requires discontinuation
Vinca alkaloids: Vincristine: 1–2 mg weekly, total 6 mg Vinblastine: 10 mg weekly, total 30 mg	Highly variable, 10%–75%	Neuropathy, particularly in elderly, Neutropenia, fever Thrombophlebitis at infusion site

Abbreviations: CR, complete remission; PR, partial remission.

Data from Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010;115:168.

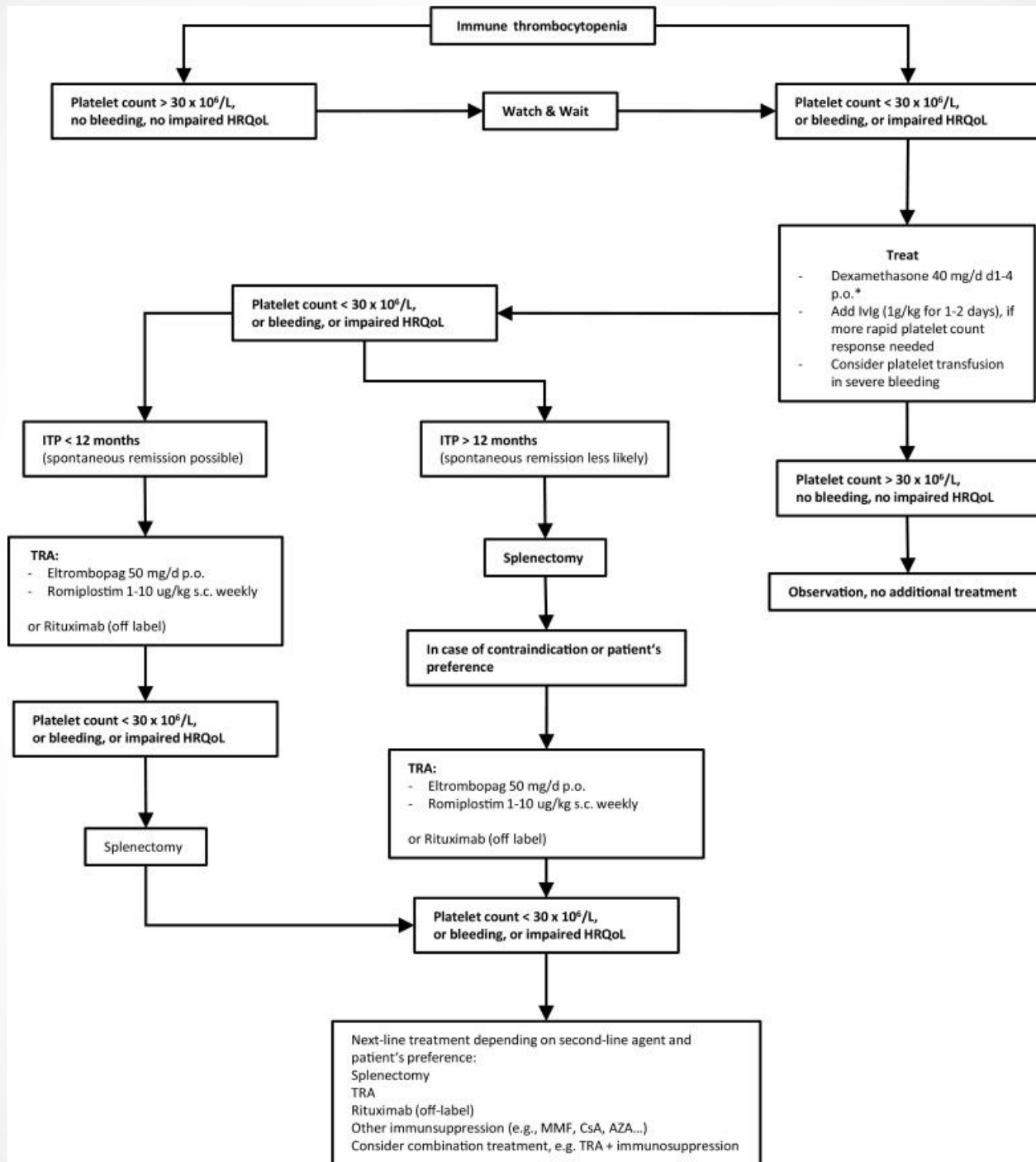
Table 4
Treatment options for ITP

First Line	Second Line	Third Line^a
Corticosteroids	Rituximab	Combination chemotherapy
Prednis(ol)one	Thrombopoietin receptor agonists	Combination of first-line and second-line therapies
Dexamethasone	Romiplostim	Campath 1H (currently withdrawn from market)
Methylprednisolone	Eltrombopag	Hematopoietic stem cell transplantation
IVIg	Splenectomy	
Anti-Rh(D)	Azathioprine ^b	
	Cyclophosphamide	
	Danazol	
	Dapsone	
	Cyclosporine	
	Mycophenylate mofetil	

^a Considered to be treatment options supported by minimal data with the potential for inducing significant toxicity.

^b Agents that are italicized are used less commonly in the current era of ITP therapy and might be considered third line by some clinicians.

Data from Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood 2010;115:168.



ИТП и беременность

- 3-5% случаев связанной с беременностью тромбоцитопении
- Встречается в 50 раз реже, чем случайная тромбоцитопения
- Наиболее частая причина изолированной тромбоцитопении в первом триместре
- У беременных с ИТП в анамнезе может развиваться рецидив или обострение заболевания
- Консультация гематолога при уровне $Tr < 80 \times 10^9 / л$
- Необходимо исключить: гестационная тромбоцитопения, преэклампсия, HELLP-синдром, ДВС, АФС
- Показания к назначению лечения: геморрагический синдром, $Tr < 20-30,0 \times 10^9 / л$

1 и 2 триместры:

- Преднизолон 10-20 мг (нежелательно до 16 недели)
- ВВИГ 400 мг/кг
- Спленэктомия

3 триместр:

- Курс преднизолона (60мг-50мг....-5мг-отмена)
- ВВИГ 2 г/кг 2-5 введений

Не назначать А-ТПО и цитостатики!

Неотложная терапия

Терапия направлена на максимально быстрое увеличение количества тромбоцитов:

- Комбинация ГКС и ВВИГ
- Переливание тромбоцитарной массы (+ВВИГ)
- Спленэктомия

Спасибо за внимание!