

Особенности течения иммунной тромбоцитопении у пациентки с цистаденомой яичников (клинический случай)

Н.А. Плужникова¹, В.Е. Груздев¹, Т.Е. Бялик^{1,2}, Е.А. Мустафина¹, Т.В. Давыдова¹,
П.А. Зейналова^{1,2}, З.С. Шихабова²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23;

²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Наталья Андреевна Плужникова PluzhnikovaN@yandex.ru

Иммунная тромбоцитопения — иммунообусловленное приобретенное заболевание, характеризующееся низким уровнем тромбоцитов в периферической крови и повышенным риском кровотечения. Данная патология заслуживает особого внимания при необходимости выполнения оперативного вмешательства, что, несомненно, требует тщательной подготовки пациента и проведения комплексного лабораторного обследования, включая тромбоэластограмму.

В данной статье приводится описание клинического случая успешного хирургического лечения пациентки с иммунной тромбоцитопенией.

Ключевые слова: иммунная тромбоцитопения, тромбоэластометрия, оперативное вмешательство

Для цитирования: Плужникова Н.А., Груздев В.Е., Бялик Т.Е. и др. Особенности течения иммунной тромбоцитопении у пациентки с цистаденомой яичников (клинический случай). Онкогематология 2020;15(1):51–8.

DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-1-51-58



Immune thrombocytopenia at the patient with a cystadenoma of the ovaries (a clinical case)

N.A. Pluzhnikova¹, V.E. Gruzdev¹, T.E. Byalik^{1,2}, E.A. Mustafina¹, T.V. Davydova¹, P.A. Zeinalova^{1,2}, Z.S. Shikhabova²

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;
23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia;
Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Immune thrombocytopenia is an immunosuppressed acquired disease characterized by low platelet levels in peripheral blood and an increased risk of bleeding. This pathology deserves special attention in cases of patients who are scheduled for surgery, which undoubtedly requires careful preparation of the patient for surgery and a complete laboratory analysis, including a thromboelastogram.

This article describes the clinical case of successful surgical treatment of a patient with immune thrombocytopenia.

Key words: immune thrombocytopenia, thromboelastometry, surgery

For citation: Pluzhnikova N.A., Gruzdev V.E., Byalik T.E. et al. Immune thrombocytopenia at the patient with an oncopathology (a clinical case). Onkogematologiya = Oncohematology 2020;15(1):51–8. (In Russ.).

Иммунная тромбоцитопения (ИТП) — иммуноопосредованное расстройство, характеризующееся низким количеством тромбоцитов ($<100 \times 10^9/\text{л}$) и клинически проявляющееся гипокоагуляцией (кровоточивость кожи, слизистых оболочек и т.д.) [1].

Заболеваемость у взрослых составляет 1,6–3,9 случая на 100 тыс. населения в год и чаще наблюдается у женщин [2].

Патофизиологические механизмы

Патогенез ИТП до конца не ясен, и механизмы развития этого процесса носят многофакторный ха-

рактер. Известно, что тромбоцитопения может быть результатом продукции аутореактивных антител, вызывающих адгезию тромбоцитов, нарушения мегакариопоэза, опосредованного Т-клетками разрушения тромбоцитов (рис. 1). Также имеются данные о роли рецепторов Эшвелла–Моррелла гепатоцитов, участвующих в клиренсе тромбоцитов и гиперэкспрессии проапоптотического белка Bcl-xL. У каждого пациента эти механизмы играют разную роль.

Специфичные к тромбоцитам антитела, которые нацелены на наиболее распространенные гликопротеины на поверхности тромбоцитов, — GPIIb/IIIa

(кальцийзависимый гетеродимерный мембранный рецептор фибриногена) и GP1b/IX/V — имеют 60–70 % пациентов. Продолжительность циркуляции тромбоцитов в условиях наличия антител резко сокращается до нескольких часов, поскольку их быстро фагоцитируют макрофаги в ретикулоэндотелиальной системе. Современные данные свидетельствуют о том, что аутоантитела могут препятствовать и производству тромбоцитов [3, 4]. У пациентов, у которых не определяются антитромбоцитарные антитела, могут обнаруживаться аномальные Т-клетки, которые приводят к разрушению тромбоцитов. В некоторых случаях у пациентов с ИТП были обнаружены цитотоксические CD8⁺-Т-клетки, которые способны непосредственно лизировать тромбоциты и накапливаться в костном мозге, потенциально нарушая продукцию тромбоцитов [5, 6]. Другие данные свидетельствуют об изменениях мегакариоцитопоэза при ИТП с нарушением роста и дифференцировки мегакариоцитов и аномальным апоптозом тромбоцитов в периферической крови [7].

Классификация

Различают первичную (идиопатическую) и вторичную (симптоматическую) формы ИТП.

Первичная ИТП — аутоиммунное заболевание, характеризующееся изолированной тромбоцитопенией (количество тромбоцитов в периферической крови менее $100 \times 10^9/\text{л}$) при отсутствии других причин или нарушений, которые могут быть связаны с тромбоцитопениями.

Термин «вторичная ИТП» был предложен для широкого охвата всех форм иммуноопосредованных

тромбоцитопений, за исключением первичной ИТП. Вторичные формы включают тромбоцитопении, которые обусловлены основным заболеванием (например, системной красной волчанкой), инфекцией (вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), *Helicobacter pylori* и т.д.) или воздействием лекарств. Также ИТП классифицируется по длительности течения заболевания: впервые диагностированная (до 3 мес), персистирующая (3–12 мес) и хроническая (более 12 мес). Это разделение ИТП, предложенное Международной рабочей группой (IWG), не было формально валидизировано и не рекомендуется для использования и выбора тактики лечения [8, 9].

Диагностика иммунной тромбоцитопении

Диагностика ИТП сложна и очень часто основывается на исключении ряда причин (вирусной этиологии, приема лекарственных препаратов, трансфузии компонентов крови и т.д.).

Предполагаемый диагноз ИТП ставится, когда анамнез, физикальное обследование, полный анализ крови и исследование мазка периферической крови не позволяют предположить другие этиологические причины тромбоцитопении. Не существует «золотого диагностического стандарта», лабораторного теста, посредством которого можно достоверно установить диагноз. Ответ на ИТП-специфическую терапию, например внутривенное введение иммуноглобулина G или анти-D, поддерживает диагноз, но не исключает вторичной ИТП. Повышенное количество анти-тромбоцитарных антител определяется у 70 % пациентов с ИТП и может служить подтверждением диагноза, но их отсутствие не исключает наличие этой

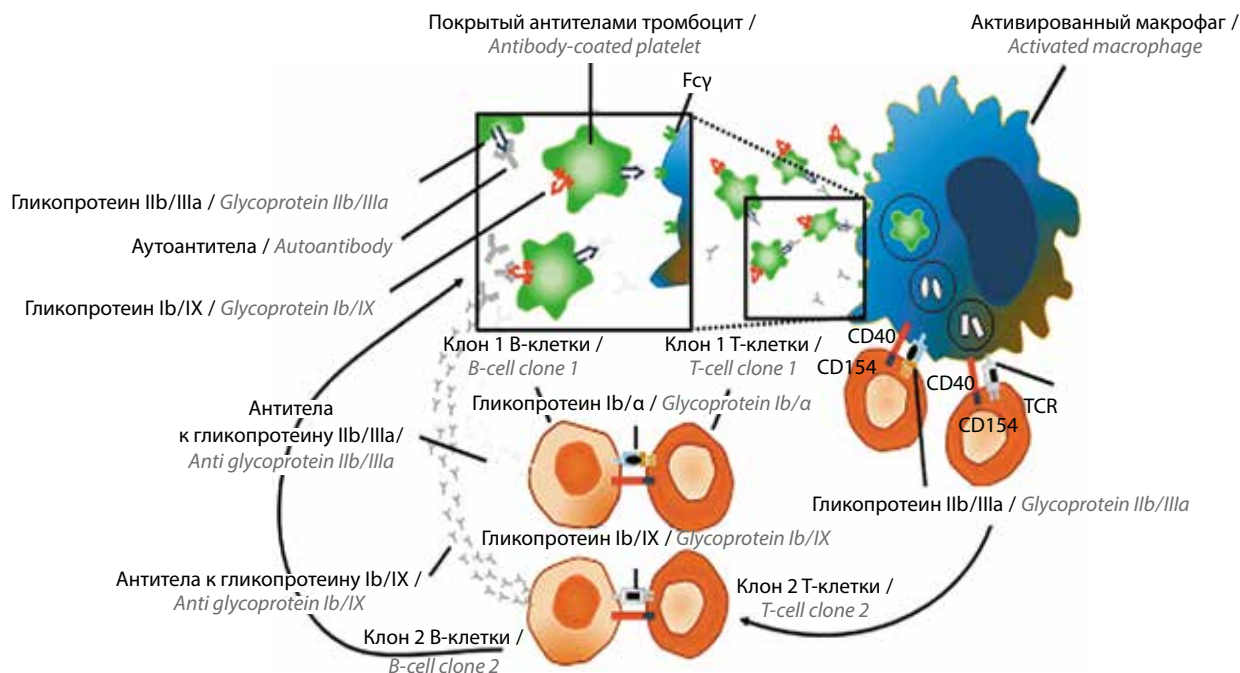


Рис. 1. Механизмы развития иммунной тромбоцитопении
Fig. 1. The mechanisms of immune thrombocytopenia development

патологии [10–12]. В рекомендациях IWG и ASH (Американское общество гематологов) также отмечается, что исследования антитромбоцитарных, антифосфолипидных, антинуклеарных антител, определение уровня тромбопоэтина не могут быть предложены в качестве рутинных диагностических тестов ввиду отсутствия достаточной доказательной базы их валидности. Исследование костного мозга необходимо в случаях дифференциальной диагностики ИТП с другими заболеваниями, сопровождающимися тромбоцитопенией и при наличии симптомов, не типичных для ИТП (лихорадка или боль в костях (суставах), наличие в семейном анамнезе низкого уровня тромбоцитов или легких кровоизлияний, факторы риска ВИЧ-инфекции, морфологические аномалии скелета или мягких тканей, непетехиальная сыпь, лимфаденопатия или аномальный уровень гемоглобина и т.д.) [13].

Клинические проявления иммунной тромбоцитопении

Клинические признаки ИТП очень гетерогенны, однако данное заболевание может протекать и с бессимптомной тромбоцитопенией.

Кровоизлияния в кожу и слизистые оболочки чаще носят петехиальный характер, реже встречаются экхимозы. Основной клинической проблемой ИТП является повышенный риск развития висцеральных кровотечений или внутричерепных кровоизлияний. Серьезные кровотечения из желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной, дыхательной систем и кровоизлияние в головной мозг возникают примерно у 1–1,5 % пациентов с ИТП, в некоторых работах сообщается о развитии висцеральных кровотечений у 4,9 % больных. Выделяют следующие факторы риска развития кровотечений и кровоизлияний: предшествующий эпизод внутричерепного кровоизлияния, пороки развития краниальных сосудов, черепно-мозговая травма в анамнезе, прием антикоагулянтных препаратов, отсутствие эффекта от терапии стероидами. Такие факторы, как пол, возраст, низкое количество тромбоцитов ($<30 \times 10^9/\text{л}$), как возможные предикторы развития висцеральных кровотечений статистически достоверного подтверждения не получили. Наличие петехиальных кровоизлияний на коже и слизистых оболочках, наоборот, коррелировало со сниженным риском развития кровотечений, что, возможно, связано с более ранней диагностикой и лечением [3, 11, 14–16].

Иммунная тромбоцитопения заслуживает внимания в случаях, когда пациентам планируется оперативное вмешательство и требуется более взвешенный и планируемый подход к тактике периоперационного ведения в целях предотвращения кровотечения. Ключевые лабораторные показатели, которые должны быть скорректированы перед плановым хирургическим вмешательством, — количество тромбоцитов не менее $100 \times 10^9/\text{л}$, протромбиновое время не более 15 с, международное нормализованное отношение $<1,5$,

активированное частичное тромбопластиновое время не более 35 с; критическим показателем фибриногена в плазме крови на дооперационном этапе является 2 г/л [17].

Представляем описание клинического случая успешного хирургического лечения пациентки с цистоденомой яичников на фоне ИТП.

Клинический случай

Пациентка П., 35 лет, поступила в отделение комбинированных и лучевых методов лечения онкогинекологических заболеваний НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина с жалобами на периодические боли в нижних отделах живота. В результате обследования в ноябре 2018 г. выявлены двусторонние кистозные образования яичников до 9 см в диаметре, уровень СА-125 — 79,10 Ед/мл (21.12.2018). Показано хирургическое вмешательство в объеме лапароскопической резекции обоих яичников со срочным гистологическим исследованием.

Сопутствующая патология: ИТП. На догоспитальном этапе показатели периферической крови следующие (общий анализ крови (ОАК) от 15.01.2019): уровень гемоглобина 124 г/л , уровень эритроцитов $4,8 \times 10^{12}/\text{л}$, гематокрит $0,4 \text{ л/л}$, средний объем эритроцитов $91,5 \text{ фл}$, среднее содержание гемоглобина в 1 эритроците $25,8 \text{ пг}$, средняя концентрация гемоглобина в эритроците 282 г/л , ширина распределения эритроцитов (стандартное отклонение) $59,9 \text{ фл}$, ширина распределения эритроцитов (коэффициент вариации) $18,2 \%$, процентное содержание эритроцитов $<60 \text{ фл}$ $3,6 \%$ от их количества (RBC), процентное содержание эритроцитов $>120 \text{ фл}$ $6,1 \%$ от RBC, уровень тромбоцитов $35 \times 10^9/\text{л}$, уровень лейкоцитов $10,4 \times 10^9/\text{л}$.

В возрасте 3 лет у пациентки стали появляться множественные гематомы от незначительных воздействий. По результатам анализа крови была выявлена глубокая тромбоцитопения и установлен диагноз идиопатической тромбоцитопении.

Длительно проводилась гормональная терапия преднизолоном в дозе 1 мг/кг с частичным ответом в виде купирования геморрагического синдрома. В периферической крови сохранялась тромбоцитопения на уровне $30 \times 10^9/\text{л}$. В связи с выраженными меноррагиями проводилась заместительная трансфузионная терапия свежезамороженной плазмой, тромбоцитарной массой и эритроцитарной массой. От спленэктомии родственники пациентки отказались. В дальнейшем до 28 лет пациентка курсами принимала преднизолон в небольших дозах (точные доза и режим приема неизвестны; со слов больной, $20\text{—}30 \text{ мг}$ 2–3 нед в месяц). Последние 7 лет гормональную терапию глюкокортикостероидами больная не получала, проводилась только сосудодукрепляющая терапия; уровень тромбоцитов составлял $50\text{—}60 \times 10^9/\text{л}$, проявлений геморрагического синдрома не наблюдали.

При поступлении общее состояние больной удовлетворительное. Рост 167 см , масса тела 96 кг , индекс массы тела 34 кг/м^2 (ожирение I степени). Клинических

Схема лечения тромбоцитопении, динамика уровня тромбоцитов в дооперационном периоде

Thrombocytopenia treatment scheme and dynamics of platelets level in the preoperative period

Дата проведения общего анализа крови Date of Complete Blood Count	Количество тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$ Platelet count, $\times 10^9/\text{L}$	Проводимая терапия на дооперационном этапе Treatment during preoperative period
14.02.2019	8	—
15.02.2019	5	15.02.2019 Пульс-терапия (преднизолон) в дозе 500 мг в/в капельно, пантопразол в дозе 40 мг в/в струйно 16.02.2019 Пантопразол в дозе 40 мг в/в струйно 15.02.2019 Pulse therapy (prednisone) at a dose of 500 mg i.v., pantoprazole at a dose of 40 mg i.v. bolus 16.02.2019 Pantoprazole at a dose of 40 mg i.v. bolus
17.02.2019	179	17.02.2019 Пульс-терапия (преднизолон) в дозе 500 мг в/в капельно, пантопразол в дозе 40 мг в/в струйно 17.02.2019 Pulse therapy (prednisone) at a dose of 500 mg i.v., pantoprazole at a dose of 40 mg i.v. bolus
18.02.2019	52	18.02.2019 Пульс-терапия (преднизолон) в дозе 500 мг в/в капельно, пантопразол в дозе 40 мг в/в струйно 18.02.2019 Pulse therapy (prednisone) at a dose of 500 mg i.v., pantoprazole at a dose of 40 mg i.v. bolus
19.02.2019	83	19.02.2019 Пульс-терапия (преднизолон) в дозе 500 мг в/в капельно, нольпаза в дозе 40 мг в/в струйно 19.02.2019 Pulse therapy (prednisone) at a dose of 500 mg i.v., pantoprazole at a dose of 40 mg i.v. bolus
20.02.2019 (7:00)	120	20.02.2019 Пульс-терапия (преднизолон) в дозе 500 мг в/в капельно, нольпаза в дозе 40 мг в/в струйно
20.02.2019 (14:00)	157	20.02.2019 Пульс-терапия (преднизолон) в дозе 500 мг в/в капельно, нольпаза в дозе 40 мг в/в струйно 20.02.2019 Pulse therapy (prednisone) at a dose of 500 mg i.v., pantoprazole at a dose of 40 mg i.v. bolus

Примечание. в/в — внутривенно.

Note. i.v. — intravenously.

признаков повышенной кровоточивости не отмечает, кроме продолжительных и обильных менструаций.

Лабораторные данные (ОАК от 14.02.2019): тромбоцитопения $8,0 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцит $0,01\%$, средний объем тромбоцита $11,9\text{ фл}$, ширина распределения тромбоцита по объему $31,50\%$, уровень лейкоцитов $9,0 \times 10^9/\text{л}$, уровень гемоглобина 115 г/л . Дополнительное обследование (пункция костного мозга, определение антитромбоцитарных антител, рецепторов гликокаликсина, ревмопробы, скрининг на вирусы, иммунохимический анализ) не проводилось в связи с длительностью и ясностью диагноза.

По согласованию с гематологами НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина пациентке была назначена схема предоперационной лекарственной подготовки (см. таблицу).

После проведенного лечения остальные показатели ОАК находились в пределах нормы, биохимический профиль соответствовал нормальным значениям, в коагулограмме отмечалось увеличение уровня фибриногена ($5,73\text{ г/л}$) и протромбинового времени ($16,2\text{ с}$), международное нормализованное отношение $1,18$. Общий анализ мочи без патологических отклонений.

В день операции также выполнено внутривенное введение преднизолона в дозе 500 мг струйно.

Пациентке под эндотрахеальным наркозом 21.02.2019 была проведена лапароскопическая двусто-

ронная резекция яичников, удаление параовариальной кисты справа. При срочном гистологическом исследовании данных о наличии опухолевого процесса в удаленных тканях не получено, в связи с чем объем хирургического вмешательства ограничен на достигнутом.

Длительность операции составила $1\text{ ч } 50\text{ мин}$. Кровопотеря незначительная, диурез составил 600 мл .

После начала операции уровень тромбоцитов составил $184 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобина — 107 г/л , лейкоцитов — $10,4 \times 10^9/\text{л}$.

Периоперационно для качественной интегративной оценки гемокоагуляционного статуса использовали тромбоэластометрию (ROTEM). Данный метод позволяет с помощью графического изображения оценить изменения вязкости и упруго-эластических свойств крови в процессе образования фибринового сгустка, тем самым отображая кинетику всех стадий формирования тромба, его стабильность и плотность [18].

В качестве измеряемых параметров выступают:

- clotting time (СТ, время коагуляции) — общая активность коагуляционной системы;
- clot formation time (CFT, время образования сгустка) и угол α (начальная скорость образования сгустка) — оценка функции тромбоцитов, действия фактора XIII, полимеризации фибрина, активности гепарина;

- *amplitude (A10)* — амплитуда через определенное время x после CFT (например, A10 после 10 мин);
- *maximum clot firmness (MCF, максимальная плотность сгустка)* — качество сгустка, оценка его механических свойств;
- *clot lysis (LI, время наступления фибринолиза)* — оценка фибринолитической активности.

В качестве скрининговых тестов для ROTEM мы применяли EXTEM-тест для оценки внешнего пути коагуляции и INTEM для оценки внутреннего пути свертывания крови [11].

Дополнительно также проведен FIBTEM-тест. FIBTEM устраняет влияние тромбоцитов на тромбообразование и позволяет обнаруживать дефицит фибриногена или качественные нарушения полимеризации фибрина.

При анализе параметров тромбоэластограммы была выявлена недостаточность плазменных факторов, участвующих во внешнем пути свертывания (VII, X, V, II, I), о чем свидетельствовало увеличенное значение CT в EXTEM-тесте — 135 с ($N = 38–79$ с) (рис. 2). Недостаточности плазменных факторов, участвующих во внутреннем пути свертывания (XII, XI, IX, VIII, X, V, II, I), и возможного действия антикоагулянтов не выявлено, так как значение CT в INTEM-тесте находилось в пределах референтных диапазонов — 181 с ($N = 100–240$ с), активированное частичное тромбопластиновое время 27,5 с ($N = 26,4–37,5$ с) (рис. 3).

Комплексная оценка функциональной активности тромбоцитов и фибриногена продемонстрировала полноценное образование «плотного» сгустка, показатели MCF и в тестах EXTEM и INTEM были равны нор-

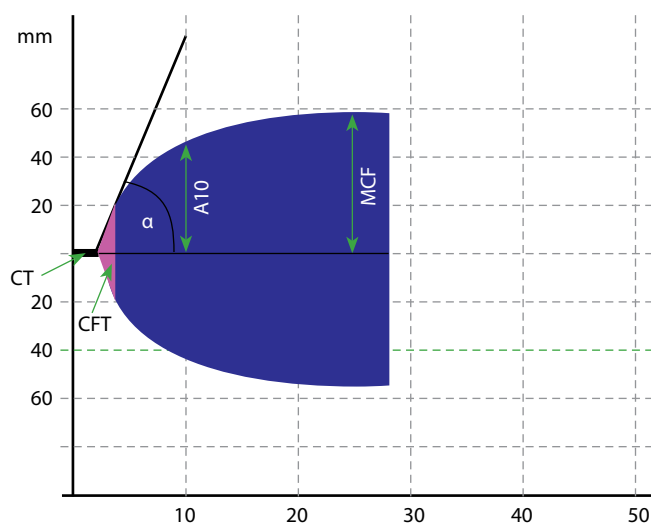


Рис. 2. Графическое изображение EXTEM-теста пациентки во время оперативного вмешательства. Время коагуляции (CT) 135 с ($N = 38–79$ с), время образования сгустка (CFT) 96 с ($N = 34–159$ с), угол $\alpha = 71^\circ$ ($N = 63–83^\circ$), A10 = 48 мм ($N = 43–65$ мм), максимальная плотность сгустка (MCF) 57 мм ($N = 50–72$ мм)

Fig. 2. Graphic image of the patient's EXTEM test during surgery. Clotting Time (CT) 135 s ($N = 38–79$ s), clot formation time (CFT) 96 s ($N = 34–159$ s), angle $\alpha = 71^\circ$ ($N = 63–83^\circ$), A10 = 48 mm ($N = 43–65$ mm), maximum clot firmness (MCF) 57 mm ($N = 50–72$ mm)

мальным значениям — 57 и 52 мм соответственно (см. рис. 2, 3). Однако в тесте INTEM наблюдали отклонения показателей CFT — 150 с ($N = 30–110$ с) и A10 — 43 мм ($N = 44–66$ мм), что привело к проведению дополнительного теста FIBTEM. При оценке «избирательной» активности фибриногена (FIBTEM-тест) было выявлено выраженное уменьшение показателя A10 до 7 мм, что указывает на наличие «неустойчивого» сгустка (рис. 4). Это может быть вследствие как нехватки фибриногена (гипофибриногенемия), так и возможного

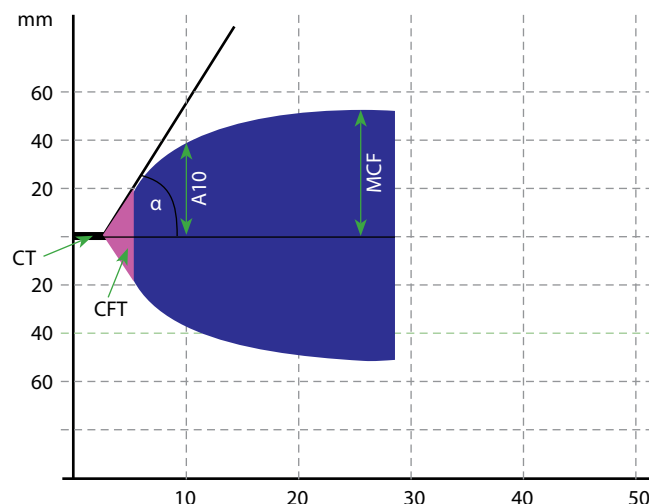


Рис. 3. Графическое изображение INTEM-теста пациентки во время оперативного вмешательства. Время коагуляции (CT) 181 с ($N = 100–240$ с), время образования сгустка (CFT) 150 с ($N = 30–110$ с), угол $\alpha = 63^\circ$ ($N = 63–83^\circ$), A10 = 43 мм ($N = 44–66$ мм), максимальная плотность сгустка (MCF) 52 мм ($N = 50–72$ мм)

Fig. 3. Graphic image of the patient's INTEM test during surgery. Clotting Time (CT) 181 s ($N = 100–240$ s), clot formation time (CFT) 150 s ($N = 30–110$ s), angle $\alpha = 63^\circ$ ($N = 63–83^\circ$), A10 = 43 mm ($N = 44–66$ mm), maximum clot firmness (MCF) 52 mm ($N = 50–72$ mm)

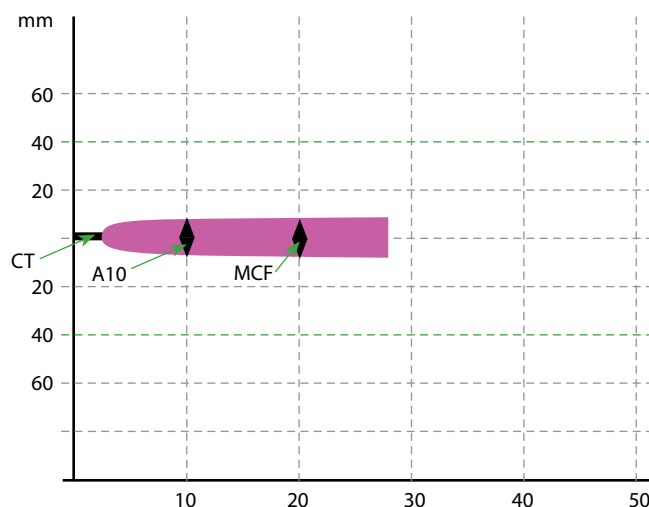


Рис. 4. Графическое изображение FIBTEM-теста пациентки во время оперативного вмешательства. Время коагуляции (CT) 137 с, A10 = 7 мм, максимальная плотность сгустка (MCF) 7 мм

Fig. 4. Graphic image of the patient's FIBTEM test during surgery. Clotting Time (CT) 137 s, A10 = 7 mm, maximum clot firmness (MCF) 7 mm

нарушения в процессе полимеризации фибрина. Гипотеза о низкой концентрации фибриногена была подтверждена классическим коагулологическим тестом (клоттинговый метод) — уровень фибриногена составил 0,7 г/л.

При параллельном анализе результатов в тестах EXTEM и FIBTEM также можно сказать о вкладе тромбоцитов в процесс коагуляции. Разница в устойчивости сгустков между данными тестами (MCF 57 и 7 мм соответственно) свидетельствует о значительной роли тромбоцитов в формировании «плотного» сгустка. Для подтверждения была проведена оценка агрегационной способности тромбоцитов в тесте АДФ-индуцированной агрегации. Так, значение АДФ-индуцированной агрегации составило 86 % при референтных значениях 55–75 %, что, несомненно, свидетельствует о «компенсаторном» потенциале тромбоцитов.

Следует отметить, что признаки фибринолиза на тромбозастиограмме не наблюдали.

С учетом выше изложенных результатов лабораторных тестов было принято решение о переливании свежезамороженной плазмы по причине недоступности криопреципитата и препарата фибриногена (не зарегистрирован на территории России) в дозе 975 мл и введении транексамовой кислоты в дозе 2 мг/кг/ч, что позволило скомпенсировать риск развития кровотечения и успешно провести оперативное вмешательство.

По окончании операции, после перевода пациентки в отделение реанимации и интенсивной терапии, уровень тромбоцитов составил $161 \times 10^9/\text{л}$.

В послеоперационном периоде больная также получала внутривенные введения преднизолона с постепенной редукцией дозы (22.02.2019 — 300 мг; 23.02.2019 и 24.02.2019 — 240 мг; 25.02.2019 — 200 мг) с последующим переходом на пероральный прием. Показатели тромбоцитов сохранялись на уровне $191 - 242 \times 10^9/\text{л}$.

Обсуждение

Лечение ИТП обычно начинают с приема стероидных гормонов. Назначение преднизолона в дозе 1 мг/кг в течение 2–4 нед является стандартом 1-й линии терапии. Эффективность терапии стероидами составляет 60–70 % при медиане длительности эффекта 46 (17–148) мес. В некоторых исследованиях показано преимущество пульс-терапии дексаметазоном (40 мг/сут 4 дня до 6 циклов, длительность курса составляет 21 день), но единственным существенным преимуществом этого лечения было увеличение общего начального ответа к 14-му дню приема. Также терапией выбора 1-й линии является внутривенное введение иммуноглобулина G или анти-D. Эффект обычно наступает через 48–72 ч после введения, но инфузии иммуноглобулинов сопровождаются определенными рисками (инфузионные реакции, развитие тромбозов и т.д.) и достаточно кратковременным эффектом, и при отсутствии противопоказаний предпочтение отдают стероидам [18–21].

В течение долгого времени спленэктомия была стандартом 2-й линии терапии после «неудач» лечения

стероидными гормонами. В настоящее время менее 25 % пациентов выполняется спленэктомия, несмотря на то что длительность полного ответа в течение 5 лет составляет 60–70 %. Существующие риски, связанные с процедурой спленэктомии (увеличение частоты бактериальных инфекций в первые 90 дней после операции в 5 раз, сепсиса в течение жизни в 5 раз по сравнению с общей популяцией, развитие тромботических осложнений, легочной гипертензии), способствовали снижению частоты применения этого метода лечения. L.H. Thai и соавт., изучая осложнения спленэктомии у 93 пациентов, отметили, что ранние послеоперационные осложнения были у 17 % больных, включая кровоизлияния, инфекцию, венозную тромбоэмболию. В другом исследовании показано, что инфекционные осложнения после спленэктомии развивались в 19 % случаев, 3 из них были смертельными, у 16 % пациентов развился венозный тромбоз [22–24].

Еще один вариант лечения — введение ритуксимаба. Несмотря на обнадеживающие первоначальные ответы, ритуксимаб в монорежиме показал неутешительные долгосрочные результаты. В ранних клинических исследованиях показано, что значительный процент пациентов с ИТП, которые достигли полной ремиссии, будут находиться в длительной ремиссии (из 57 пациентов у 16 была достигнута полная ремиссия и у 15 больных ремиссия сохранялась в течение 1 года). Однако при длительном наблюдении за 138 пациентами из различных центров, получавшими ритуксимаб, только у 20–25 % сохранялся ответ в течение 5 лет. В другом ретроспективном исследовании, включившем 103 пациента с ИТП, показано, что эффективность терапии ритуксимабом через 72 мес сохранялась только у 31 % [25–28].

Наиболее перспективными препаратами терапии 2-й линии являются агонисты рецепторов тромбопоэтина — ромиплостим и элтромбопаг. При применении тромбопоэтических агентов была показана высокая частота ответа и хороший профиль токсичности. В многоцентровое ретроспективное исследование были включены 124 пациента с ИТП, 55 больных получали лечение ромиплостимом и 69 — элтромбопагом. Общий ответ составил 80 % для ромиплостима и 94,2 % для элтромбопага. Тромботические осложнения были зарегистрированы у 2 и 3 % пациентов, получавших ромиплостим и элтромбопаг соответственно. В работе T.J. González-López и соавт. сообщается о 164 пациентах, получавших элтромбопаг. Эффект был достигнут у 135 (88,8 %) пациентов, длительность наступления эффекта в среднем составила 12 дней. Нежелательные явления были в основном I–II степени тяжести по СТСАЕ и наблюдались у 28 (18,4 %) пациентов.

При промежуточном анализе исследования EXTEND при оценке безопасности и эффективности элтромбопага у 299 больных эффективность зафиксирована у 80 % пациентов, которым ранее проводилась

спленэктомия, и у 88 % пациентов без спленэктомии. Наиболее частыми побочными явлениями (I–II степеней тяжести) были головная боль, назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей и слабость, у 13 % пациентов нежелательные явления были III степени (венозный тромбоз у 10 % и гепатотоксичность у 3 %), и это явилось поводом для отмены терапии [29–31].

В 2018 г. для лечения рефрактерных форм ИТП агентством по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) был одобрен новый оральный агонист тромбопоэтиновых рецепторов – аватромбопаг (эльтромбопаг). В рандомизированном исследовании III фазы было показано, что повышение уровня тромбоцитов более 50 000/мкл наблюдалось у 96,1 %, а более 100 000/мкл – у 60,1 % пациентов. Средняя продолжительность участия пациентов в исследовании – 44 (8–76) нед. Наиболее частыми побочными явлениями были головная боль, слабость, контузия, носовое кровотечение, инфекции верхних дыхательных путей. В отличие от других тромбопоэтических агентов применение эльтромбопага не сопровождалось печеночной токсичностью [32].

В нашем случае пациентке была проведена успешная пульс-терапия дексаметазоном, уровень тромбоцитов составил $184 \times 10^9/\text{л}$, что было безопасно для

выполнения оперативного вмешательства. Однако другие лабораторные тесты, в частности тромбоэластограмма, выявили несостоятельность тромбоцитов в случае образования тромбов и достаточно реальную угрозу кровотечения как во время операции, так и в послеоперационном периоде. Функциональная неполноценность тромбоцитов может иметь место даже при успешном лечении ИТП [33].

Таким образом, данные пациентов, имеющих сопутствующую патологию в виде ИТП, должны быть обсуждены на предоперационном этапе мультидисциплинарной командой в составе хирурга, гематолога, анестезиолога и врача клинической лабораторной диагностики. Необходимо проводить тщательную медикаментозную коррекцию показателей ОАК и коагулограммы для достижения целевых показателей перед плановым хирургическим вмешательством. Предоперационная гипокоагуляция не всегда может быть следствием основного гематологического заболевания, следовательно, терапию необходимо проводить после комплексной лабораторной оценки, и тестом скринингового выбора в настоящее время все больше выступает тромбоэластометрия (ROTEM).

Успешность операции также зависит от того, насколько точно установлен «гемостатический» статус.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Neylon A.J., Saunders P.W., Howard M.R. et al. Clinically significant newly presenting autoimmune thrombocytopenic purpura in adults: a prospective study of a population-based cohort of 245 patients. *Br J Haematol* 2003;122(6):966–74. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2003.04547.x.
2. Terrell D.R., Beebe L.A., Vesely S.K. et al. 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.
3. Lambert M.P., Gernsheimer T.B. Clinical updates in adult immune thrombocytopenia. *Blood* 2017;129(21):2829–35. DOI: 10.1182/blood-2017-03-754119.
4. McMillan R., Wang L., Tomer A. et al. Suppression of *in vitro* megakaryocyte production by antiplatelet autoantibodies from adult patients with chronic ITP. *Blood* 2004;103(4):1364–9. DOI: 10.1182/blood-2003-08-2672.
5. Zhao C., Li X., Zhang F. et al. Increased cytotoxic T-lymphocyte-mediated cytotoxicity predominant in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura without platelet autoantibodies. *Haematologica* 2008;93(9):1428–30. DOI: 10.3324/haematol.12889.
6. Kuwana M., Kaburaki J., Ikeda Y. Autoreactive T cells to platelet GPIIb–IIIa in immune thrombocytopenic purpura. Role in production of anti-platelet autoantibody. *J Clin Invest* 1998;102(7):1393–402. DOI: 10.1172/JCI4238.
7. 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(6):585–96. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.07717.x.
8. Rodeghiero F., Stasi R., Gernsheimer T. et al. 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.
9. Neunert C., Lim W., Crowther M. et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011;117(16):4198–204. DOI: 10.1182/blood-2010-08-302984.
10. Provan D., Stasi R., Newland A.C. et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010;115(2):168–86. DOI: 10.1182/blood-2009-06-225565.
11. Cohen Y.C., Djuibegovic B., Shamai-Lubovitz O., Mozes B. The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts. *Arch Int Med* 2000;160(11):1630–8. DOI: 10.1001/archinte.160.11.1630.
12. Arnold D.M., Nazy I., Clare R. et al. Misdiagnosis of primary immune thrombocytopenia and frequency of bleeding: lessons from the McMaster ITP Registry. *Blood Adv* 2017;1(25):2414–20. DOI: 10.1182/bloodadvances.2017010942.
13. Altintas A., Ozel A., Okur N. et al. Prevalence and clinical significance of elevated antinuclear antibody test in children and adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Thrombolysis* 2007;24(2):163–8. DOI: 10.1007/s11239-007-0031-y.
14. Melboucy-Belkhir S., Khellaf M., Augier A. et al. Risk factors associated with intracranial hemorrhage in adults with immune thrombocytopenia: A study of 27 cases. *Am J Hematol* 2016;91(12):E499–501. DOI: 10.1002/ajh.24529.
15. Grimaldi-Bensouda L., Nordon C., Michel M. et al. Group for the PGRx-ITP Study. Immune thrombocytopenia in adults: a prospective cohort study of clinical features and predictors of outcome. *Haematologica* 2016;101(9):1039–45. DOI: 10.3324/haematol.2016.146373.

16. Segal J.B., Powe N.R. Prevalence of immune thrombocytopenia: analyses of administrative data. *J Thromb Haemost* 2006;4(11):2377–83. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.02147.x.
17. Гулидова О.В. Если предстоит операция. Доступно по: <http://www.unimed-aor.ru/articles/6826/9673/item/34>. [Gulidova O.V. If surgery is planned. Available at: <http://www.unimedao.ru/articles/6826/9673/item/34>. (In Russ.)].
18. Ярец Ю.И. Тромбоэластография: основные показатели, интерпретация результатов. Гомель: ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», 2018. 26 с. [Yarets Yu.I. Thromboelastography: basic parameters, the interpretation of results. Gomel: RSC RMHE, 2018. 26 p. (In Russ.)].
19. Cuker A., Cines D.B., Neunert C.E. Controversies in the treatment of immune thrombocytopenia. *Curr Opin Hematol* 2016;23(5):479–85. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000270.
20. Din B., Wang X., Shi Y., Li Y. Long-term effect of high-dose dexamethasone with or without low-dose dexamethasone maintenance in untreated immune thrombocytopenia. *Acta Haematol* 2015;133(1):2124–8. DOI: 10.1159/000362529.
21. Matschke J., Müller-Beissenhirtz H., Novotny J. et al. A randomized trial of daily prednisone versus pulsed dexamethasone in treatment-naïve adult patients with immune thrombocytopenia: EIS 2002 Study. *Acta Haematol* 2016;136(2):101–7. DOI: 10.1159/000445420.
22. Kojouri K., Vesely S.K., Terrell D.R. et al. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood* 2004;104(9):2623–34. DOI: 10.1182/blood-2004-03-1168.
23. Thai L.H., Mahevas M., Roudot-Thoraval F. et al. Long-term complications after splenectomy in adult chronic immune thrombocytopenia with a minimum follow up of 10 years. First results from a single-center case-control study in 140 patients with primary ITP. Program and abstracts of the 56th Annual Meeting of the American Society of Hematology. December 6–9, 2014. San Francisco, California. Abstract 232.
24. Guan Y., Wang S., Xue F. et al. Long-term results of splenectomy in adult chronic immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol* 2017;98(3):235–41. DOI: 10.1111/ejh.12821.
25. Cooper N., Stasi R., Cunningham-Rundles S. et al. The efficacy and safety of B-cell depletion with anti-CD20 monoclonal antibody in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2004;125(2):232–9. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2004.04889.x.
26. Zaja F., Baccarani M., Mazza P. et al. Dexamethasone plus rituximab yields higher sustained response rates than dexamethasone monotherapy in adults with primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010;115(14):2755–62. DOI: 10.1182/blood-2009-07-229815.
27. Patel V.L., Mahevas M., Lee S.Y. et al. Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia. *Blood* 2012;119(25):5989–95. DOI: 10.1182/blood-2011-11-393975.
28. Marangon M., Vianelli N., Palandri F. et al. Rituximab in immune thrombocytopenia: gender, age, and response as predictors of long-term response. *Eur J Haematol* 2017;98(4):371–7. DOI: 10.1111/ejh.12839.
29. Mazza P., Minoia C., Melpignano A. et al. The use of thrombopoietin-receptor agonists (TPO-RAs) in immune thrombocytopenia (ITP): a “real life” retrospective multicenter experience of the Rete Ematologica Pugliese (REP). *Ann Hematol* 2016;95(2):239–44. DOI: 10.1007/s00277-015-2556-z.
30. González-López T.J., Alvarez-Román M.T., Pascual C. et al. Eltrombopag safety and efficacy for primary chronic immune thrombocytopenia in clinical practice. *Eur J Haematol* 2016;97(3):297–302. DOI: 10.1111/ejh.12725.
31. Saleh M.N., Bussell J.B., Cheng G. et al. EXTEND Study Group. Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia: results of the long-term, open-label EXTEND study. *Blood* 2013;121(3):537–45. DOI: 10.1182/blood-2012-04-425512.
32. Nagalla S. Platelet response to avatrombopag in patients with chronic immune thrombocytopenia. *ASH* 2019. Abstract 1071.
33. Panzer S., Rieger M., Vormittag R., Eichelberger B. et al. Platelet function to estimate the bleeding risk in autoimmune thrombocytopenia. *Eur J Clin Invest* 2007;37(10):814–9. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2007.01855.x.

Вклад авторов

Н.А. Плужникова: выполнение лабораторных исследований, анализ полученных данных, описание части лабораторных исследований;
 В.Е. Груздев: получение данных для анализа, написание клинической части;
 Т.Е. Бялик: написание литературной части (введение, обсуждение);
 Е.А. Мустафина: написание клинической части;
 Т.В. Давыдова, П.А. Зейналова: разработка дизайна исследования;
 З.С. Шихабова: получение данных для анализа.

Authors' contributions

N.A. Pluzhnikova: laboratory tests, analysis of the obtained data, description of a part of laboratory research;
 V.E. Gruzdev: obtaining data for analysis, writing the clinical part;
 T.E. Byalik: writing of the literary part (background, discussion);
 E.A. Mustafina: writing the clinical part;
 T.V. Davydova, P.A. Zeinalova: study design development;
 Z.S. Shikhabova: obtaining data for analysis.

ORCID авторов/ORCID of authors

Н.А. Плужникова/N.A. Pluzhnikova: <https://orcid.org/0000-0003-4658-952>
 В.Е. Груздев/V.E. Gruzdev: <https://orcid.org/0000-0002-9454-0002>
 Т.Е. Бялик/T.E. Byalik: <https://orcid.org/0000-0002-5889-0689>
 Т.В. Давыдова/T.V. Davydova: <https://orcid.org/0000-0002-5769-3114>
 П.А. Зейналова/P.A. Zeinalova: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of her data.

Статья поступила: 25.01.2020. **Принята к публикации:** 25.02.2020.

Article submitted: 25.01.2020. **Accepted for publication:** 25.02.2020.