

Семипалатинский Государственный Медицинский
Университет

Аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура

Исполнила: Айткожина А 714 группа,
терапия

Проверила: Макенова А.А

■ Определение:

- Тромбоцитопения - это снижение количества тромбоцитов менее чем $150 \times 10^9 / \text{л}$.
 - Границы нормальных значений количества тромбоцитов $150 - 400 \times 10^9 / \text{л}$.
- Принято делить тромбоцитопении по степени тяжести следующим образом:
- легкая тромбоцитопения - от 100 до $150 \times 10^9 / \text{л}$,
 - умеренная тромбоцитопения - от 50 до $100 \times 10^9 / \text{л}$,
 - тяжелая тромбоцитопения - менее $50 \times 10^9 / \text{л}$.

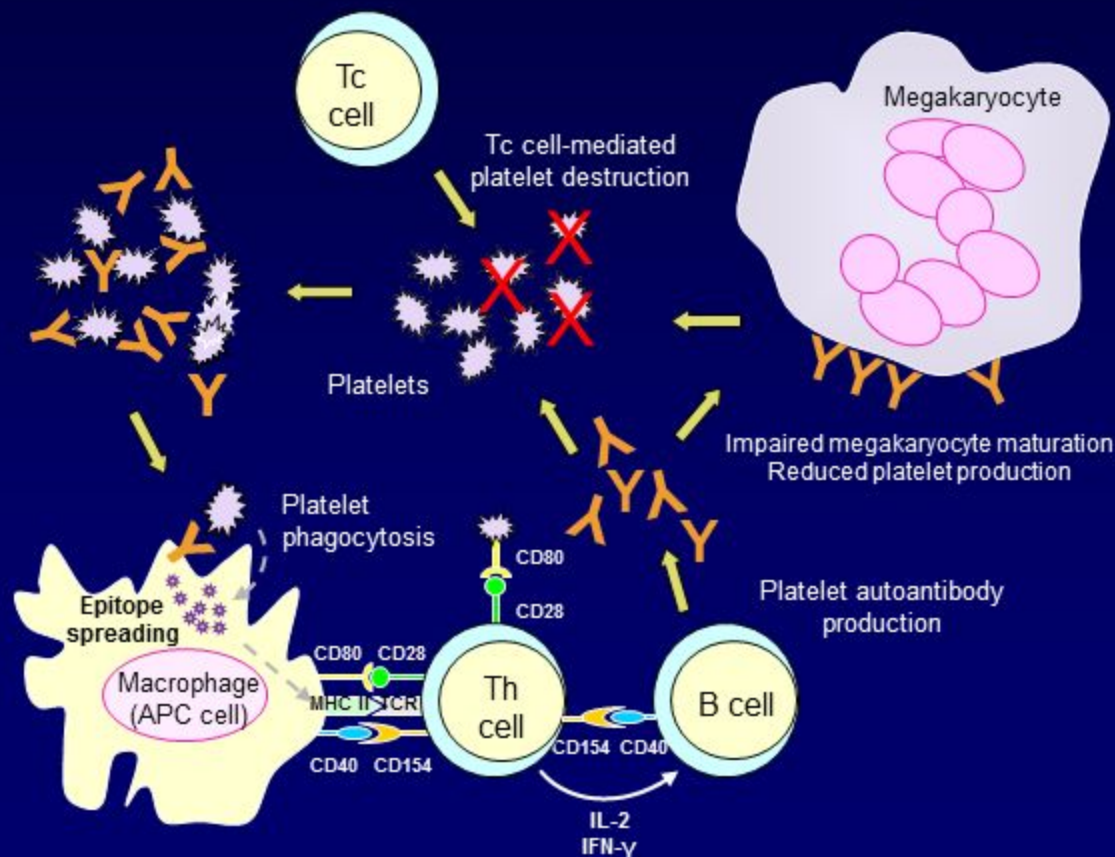
ЭТИОЛОГИЯ

- Этиологически тромбоцитопении подразделяются на 3 основные группы —
 - -ускоренный распад или потребление
 - - сниженная продукция
 - - секвестрация (депонирование)

ЭТИОЛОГИЯ

- **Ускоренное разрушение тромбоцитов или потребление** (сопровождается увеличением количества мегакариоцитов в костном мозге):
 - Иммунные тромбоцитопении: идиопатические и симптоматические (например, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП), тромбоцитопения при системной красной волчанке (СКВ));
 - Диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС);
 - Микроангиопатии (например, HELLP-синдром, AFLP, ТТП, ГУС);
 - Гестационная тромбоцитопения (ГТ)

Understanding ITP pathophysiology will help us to find new therapeutic strategies



Steps

- Loss of tolerance
- Cleaving of platelet Ab by APC cell and express on APC cell
- APC–Th cell–B cell interactions
- B cell differentiation and Ab production
- Ab opsonize platelet: pathological loop

Additional steps

- T-cell-mediated platelet destruction
- Impaired megakaryocyte production

ЭТИОЛОГИЯ

- **Снижение образования тромбоцитов**
(сопровождается уменьшением количества мегакариоцитов в костном мозге):
 - Лейкемия, апластическая анемия, дефицит фолиевой кислоты, прием медикаментов, вирусные инфекции.
- **Депонирование** – накопление тромбоцитов в увеличенной селезенке
 - при циррозе, лимфомах, болезни Гоше и т.д.

Диагностика

Диагностика АТП

Анамнез

ИТП – диагноз исключения.

Тромбоцитопении могут быть обусловлены многочисленными причинами:

- аутоиммунная тромбоцитопения может развиваться на фоне ВИЧ-инфекции, вирусного гепатита, других инфекций, а также аутоиммунных заболеваний, иммунодефицитных состояний (включая системную красную волчанку), лимфопролиферативных заболеваний, после вакцинации;
- заболевания печени (включая алкогольный цирроз печени);

Диагностика АТП

- прием лекарственных препаратов, злоупотребление алкоголем, употребление хинина (в т.ч. в напитках), воздействие токсинов;
- заболевания крови (миелодиспластический синдром, лейкемии, фиброз костного мозга, апластическая анемия, мегалобластная анемия, метастатическое поражение костного мозга);
- трансфузии компонентов крови (посттрансфузионная пурпура);
- врожденная тромбоцитопения (напр. синдромы Вискота Олдрича, Бернара Сулье, тип IIb болезни Виллебранда и др).

Диагностика АТП

Объективное обследование

- Клиническим проявлением ИТП является только геморрагического синдром по типу петехиально-пятнистой кровоточивости
- У молодых пациентов может присутствовать умеренная спленомегалия, но наличие выраженной спленомегалии свидетельствует в пользу вторичной тромбоцитопении.
- Лихорадка, потеря веса, гепатомегалия, лимфаденопатия свидетельствуют о возможном наличии ВИЧ-инфекции, СКВ, лимфопролиферативного заболевания, как причин вторичной тромбоцитопении.

Диагностика АТП

Картина периферической крови

- характерна **изолированная тромбоцитопения** без изменений со стороны других ростков кроветворения.
- В отдельных случаях может иметь место **анемия** обусловленная железodefицитом.
- Для ИТП **не характерны изменения морфологии клеток крови и лейкоцитарной формулы**. Они могут свидетельствовать в пользу вторичной тромбоцитопении. Например - шизоциты при тромботической тромбоцитопенической пурпуре и гемолитико-уремическом синдроме.

Диагностика АТП

Картина костного мозга

Исследование аспирата и трепанобиоптата костного мозга необходимо для **исключения причин вторичной тромбоцитопении**, а также для **обоснования целесообразности выполнения спленэктомии**.

Помимо цитоморфологического целесообразно выполнять **цитогенетическое и иммунофенотипическое** исследования костного мозга для исключения гемобластоза.

Диагностика АТП

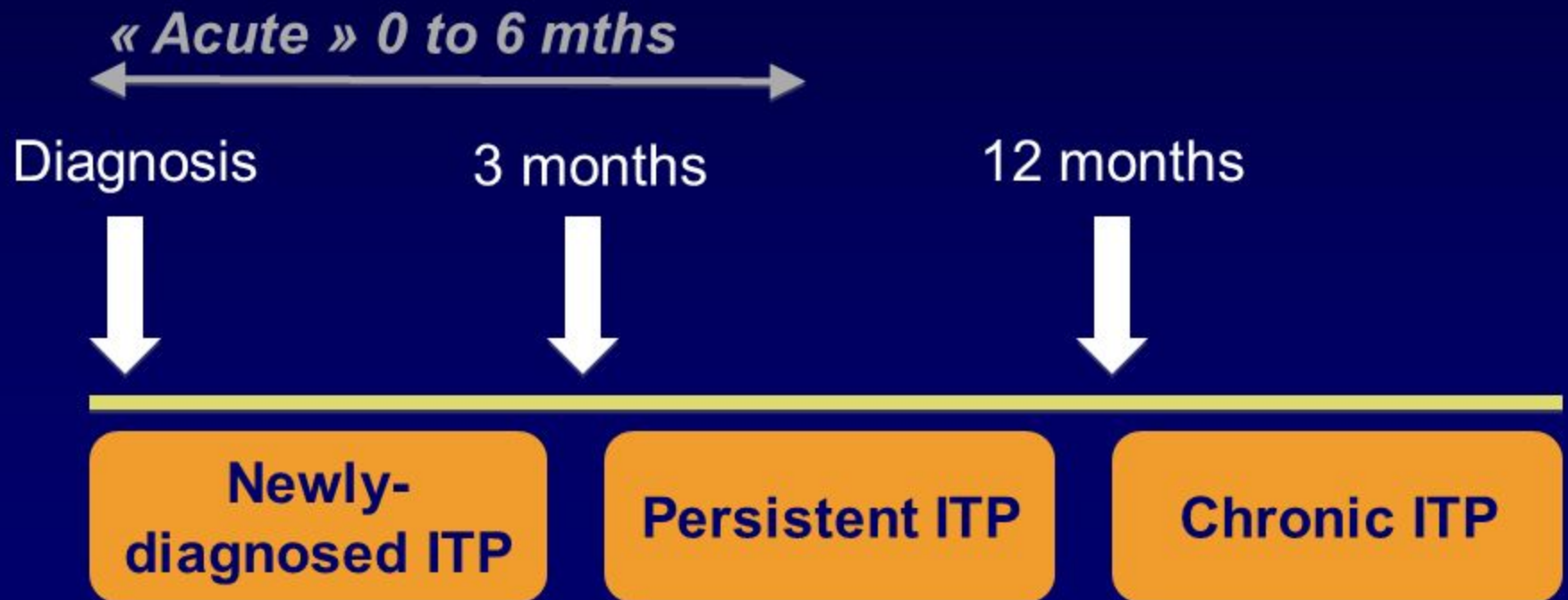
- **Исследование на Helicobacter pylori** необходимо в связи с тем, что эрадикация данного микроорганизма способствует увеличению количества тромбоцитов.
- **Исследование на ВИЧ, HCV, другие острые персистирующие вирусные инфекции** (парвовирусная, цитомегаловирусная) для исключения вторичной тромбоцитопении клинически неотличимой от ИТП.

Диагностика АТП

Скрининговые тесты на **антифосфолипидный синдром**. Антифосфолипидные антитела и волчаночный антикоагулянт могут быть причиной вторичной тромбоцитопении и соответственно неэффективности стандартной терапии ИТП у 40% пациентов с типичной клинической картиной.

Определение антитиреоидных антител. Дисфункция щитовидной железы, связанная с наличием антител к тиреоглобулину, может быть причиной умеренно выраженной тромбоцитопении.

ITP duration



Лечение

Лечение АТП

Перед началом терапии

- учитывают выраженность кровоточивости
- наличие сопутствующих заболеваний, предрасполагающих к кровоточивости
- возможные осложнения терапии
- профессиональные риски травматизации
- толерантность к побочным эффектам терапии
- необходимость оперативных вмешательств
- мотивацию пациента
- употребление лекарственных средств, которые могут спровоцировать кровоточивость на фоне тромбоцитопении
- возраст пациента (старше 60 лет)
- кровотечения в анамнезе.

Лечение редко бывает показано пациентам с уровнем тромбоцитов более $50 \times 10^9 / \text{л}$ при отсутствии кровоточивости

Лечение АТП

Терапия 1-й линии (начальная терапия для впервые выявленных пациентов)

Кортикостероиды – стандартная начальная терапия

- Преднизолон в дозе 0,5-2,0 мг/кг/сутки до подъема уровня тромбоцитов выше $30-50 \times 10^9/\text{л}$. При отсутствии эффекта продолжительность терапии преднизолоном не должна превышать 4 недель.
- Дексаметазон в дозе 40 мг/сутки в течение 4 дней, 1-4 цикла с интервалом 14-28 дней.
- Метилпреднизолон в дозе 30 мг/кг/сутки в течение 7 дней в/венно с дальнейшим переходом на пероральные кортикостероиды.

Лечение АТП

Терапия 1-й линии (начальная терапия для впервые выявленных пациентов)

Внутривенный иммуноглобулин применяют в дозе 1 г/кг/сутки в 1-2 инфузиях 1-2 дня, что может обеспечить подъем тромбоцитов в течение 24 часов после начала терапии. Альтернативный метод введения 0,4 г/кг/сутки в течение 5 дней.

Дополнительное назначение кортикостероидов способствует усилению ответа и снижению риска побочных эффектов внутривенного иммуноглобулина.

Лечение АТП

Терапия 1-й линии (начальная терапия для впервые выявленных пациентов)

Внутривенный иммуноглобулин анти-D

применяют в дозе 50-75 мкг/кг однократно у Rh(D) позитивных пациентов, не имеющих признаков аутоиммунной гемолитической анемии.

Лечение АТП

Ургентная терапия

- при необходимости оперативных вмешательств,
- угрозе или развитии кровотечения в центральную нервную систему, желудочно-кишечный тракт, мочевыделительную систему.

Лечение АТП

Ургентная терапия

- Метилпреднизолон 0,5-1г/сутки 3 дня м.б. в комбинации с в/венным иммуноглобулином
- При отсутствии эффекта или опасных для жизни кровотечениях (напр. в ЦНС) – рекомбинантный активированный фактор VII 90-120 мкг/кг

Терапия второй линии

Спленэктомия.

Выполняют не ранее, чем через 6 месяцев после установления диагноза, исходя из возможности достижения ремиссии в течение 6-12 месяцев.

- Спленэктомия требует предварительной профилактики инфекции, поскольку резко повышает риск инфекции.
- Необходима **вакцинация** конъюгированной, поливалентной вакциной против *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* и вакциной против *Haemophilus influenzae b* (Hib) за 4 недели (лучше) или через 2 недели после спленэктомии с последующей ревакцинацией в соответствии с существующими правилами.
- У пациентов, получавших ритуксимаб в предшествующие 6 месяцев вакцинация неэффективна.

Лечение АТП

Терапия второй линии

Наличие противопоказаний к спленэктомии или отсутствие согласия пациента на операцию делают необходимым применение медикаментозной терапии второй линии.

Лечение АТП

Терапия второй линии

Ритуксимаб применяют в дозе 375 мг/м^2 1 раз в неделю, 4 недели.

Меньшие дозы 100 мг/м^2 1 раз в неделю, 4 недели, также дают эффект, но он более отсрочен.

Лечение АТП

Терапия второй линии

Циклоспорин А в дозе 5,0 мг/кг в день в течение 6 дней, затем 2,5-3,0 мг/кг/сутки под контролем уровня препарата в крови (100-200 нг/мл). Эффективен в качестве монотерапии и в сочетании с преднизолоном.

Лечение АТП

Терапия второй линии

Микофенолат мофетин – антипролиферативный иммуносупрессор – назначают в прогрессирующих дозах от 250 мг до 1000 мг/сутки 2 раза в неделю в течение 3 недель.

Даназол – андроген – назначают в дозе 200 мг 2-4 раза в сутки (10-15 мг/кг/сутки per os).

Дапсон – препарат для лечения лепры – применяют в дозе 75-100 мг/сут. перорально.

Лечение АТП

Терапия второй линии

Азатиоприн 150 мг/сутки (1-2мг/кг/сут).

Циклофосфамид в дозе 1-2 мг/кг в сутки per os минимум 16 недель или внутривенно 0,3-1,0 г/м² 1-3 введения каждые 2-4 недели.

Назначают пациентам, резистентным к кортикостероидам и/или спленэктомии.

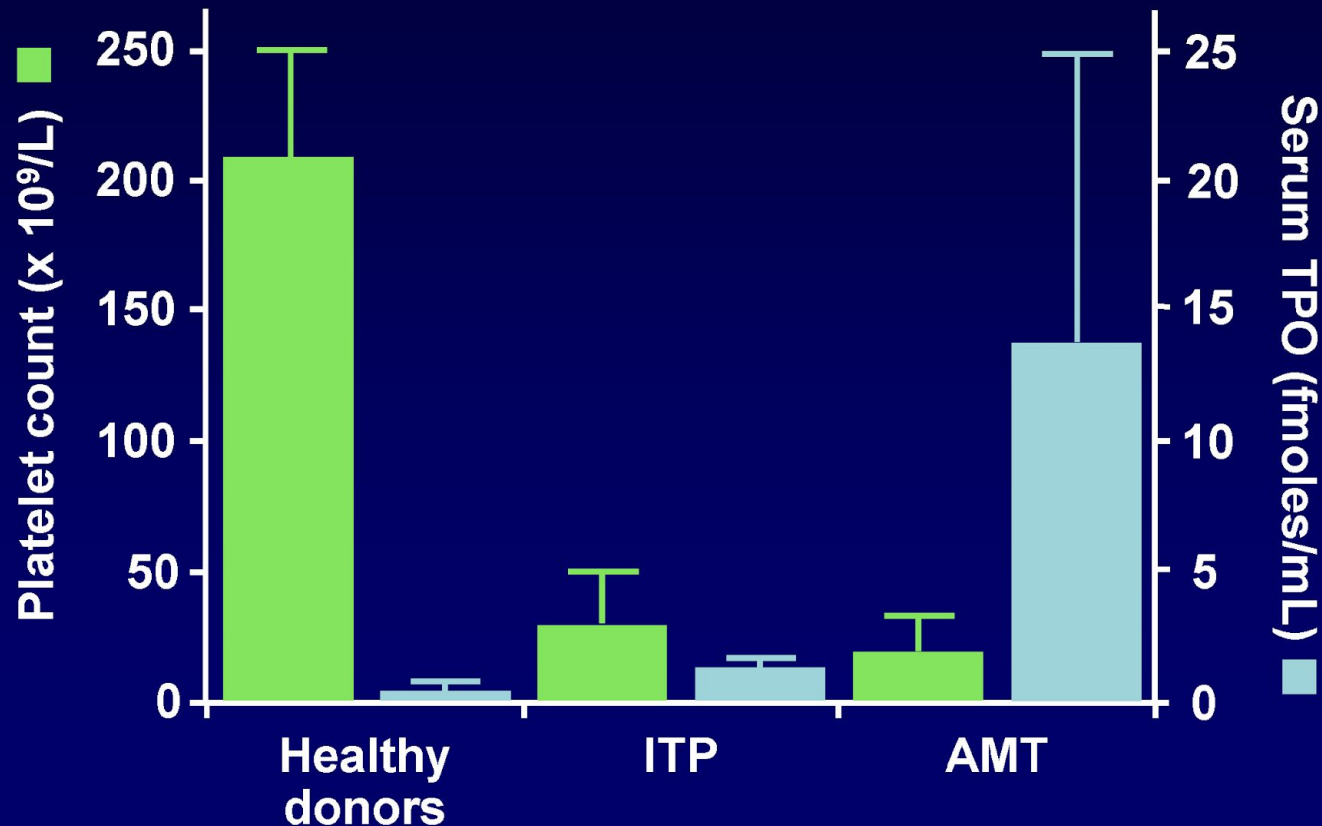
Винкристин 1-2 мг в неделю, 1-3 недели (до 6 мг).

Лечение АТГ

Терапия второй линии

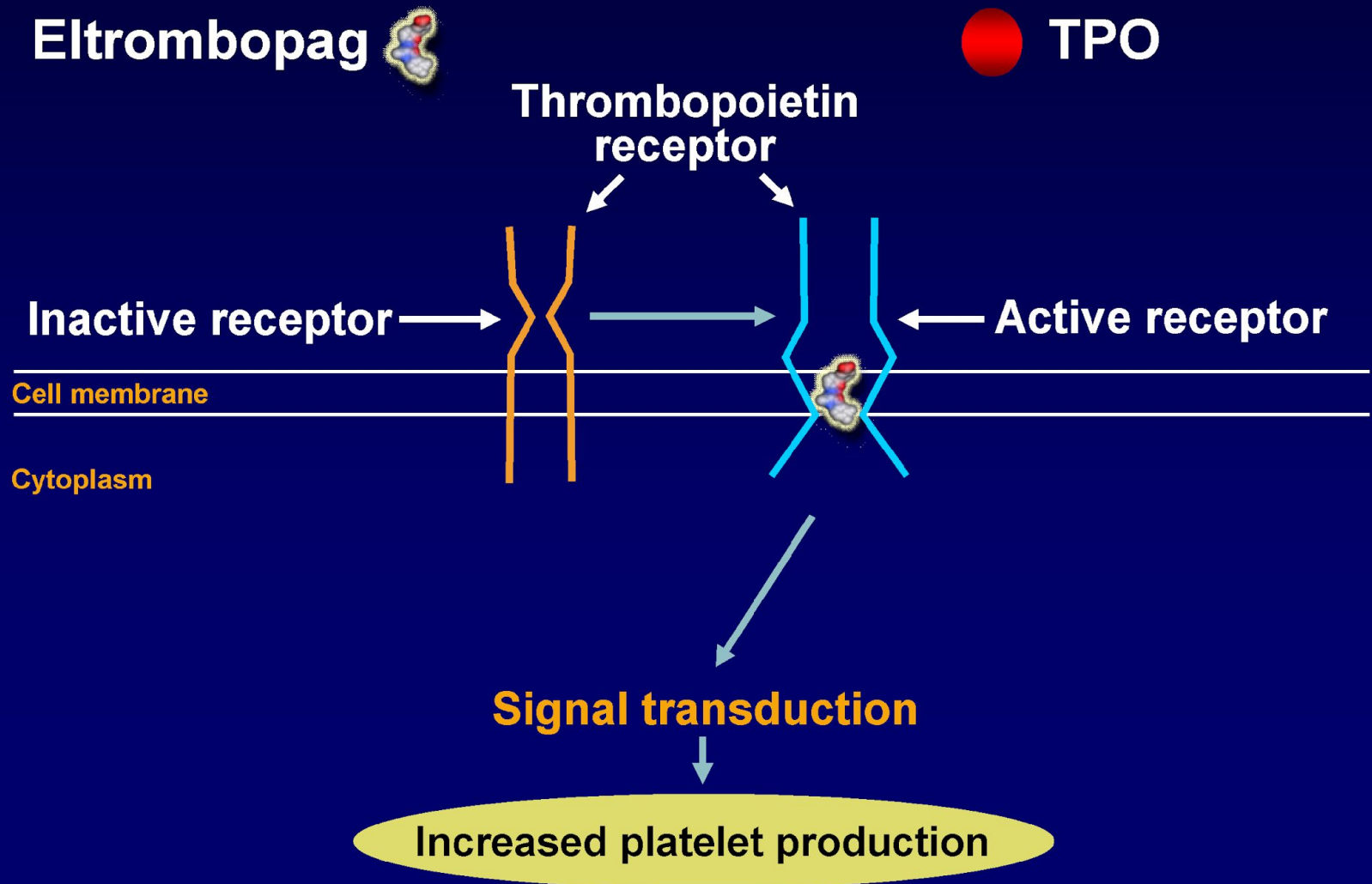
Агонисты рецепторов тромбопоэтина – элтромбопаг
Элтромбопаг («Револейд») непептидный препарат для перорального приема, назначается в дозах 25, 50 и 75 мг/сутки.

Thrombopoietin (TPO) levels in ITP



- TPO levels are inappropriately low (near normal) in thrombocytopenic ITP patients

TPO-R agonists: mechanism of action



Лечение АТП

Лечение пациентов в рецидиве после терапии 1-й или 2-й линий

- Около 20% пациентов не имеют гемостатически достаточного уровня тромбоцитов после спленэктомии или медикаментозной терапии 1-й или 2-й линий
- 10-20% ответивших на спленэктомию рецидивируют.
- Небольшая часть этих пациентов могут быть относительно толерантны к глубокой тромбоцитопении (менее $10 \times 10^9 / \text{л}$) с сохранением удовлетворительного качества жизни.
- Однако у большинства пациентов на фоне глубокой тромбоцитопении сохраняется кровоточивость, низкое качество жизни, высокий риск смерти.

Лечение АТП

Лечение пациентов в рецидиве после терапии 1-й или 2-й линий

- **Комбинированная химиотерапия.**
- **циклофосфамид** в дозе 100-200 мг в день внутривенно в 1 – 5 или 7-й дни с **преднизолоном** в дозе 0,5-1,0 мг/кг/сутки перорально в 1-7 дни,
- **винкристин** в дозе 1-2 мг внутривенно в 1 день и **азатиоприном** в дозе 100 мг/сутки перорально в 1-5 или 7-й дни, либо **этопозидом** в дозе 50 мг/сутки перорально в 1-7 дни.

Лечение АТП

Лечение пациентов в рецидиве после терапии 1-й или 2-й линий

Кэмпас 1Н (антиCD52) – альтернатива для тяжелой рефрактерной ИТП, однако, препарат может вызывать тяжелую, зачастую жизнеугрожающую иммуносупрессию и требует проведение продолжительной антибактериальной, противогрибковой и противовирусной профилактики.

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток может индуцировать ремиссию у пациентов с хронической рецидивирующей рефрактерной ИТП с геморрагическими проявлениями, однако сопровождается потенциально фатальной токсичностью

Оптимальным методом лечения для пациентов с рецидивом после терапии 1-й или 2-й линий является применение **агонистов рецепторов тромбопоэтина.**

Элтромбопаг («Револейд») применяют в дозе 25-75 мг ежедневно перорально.