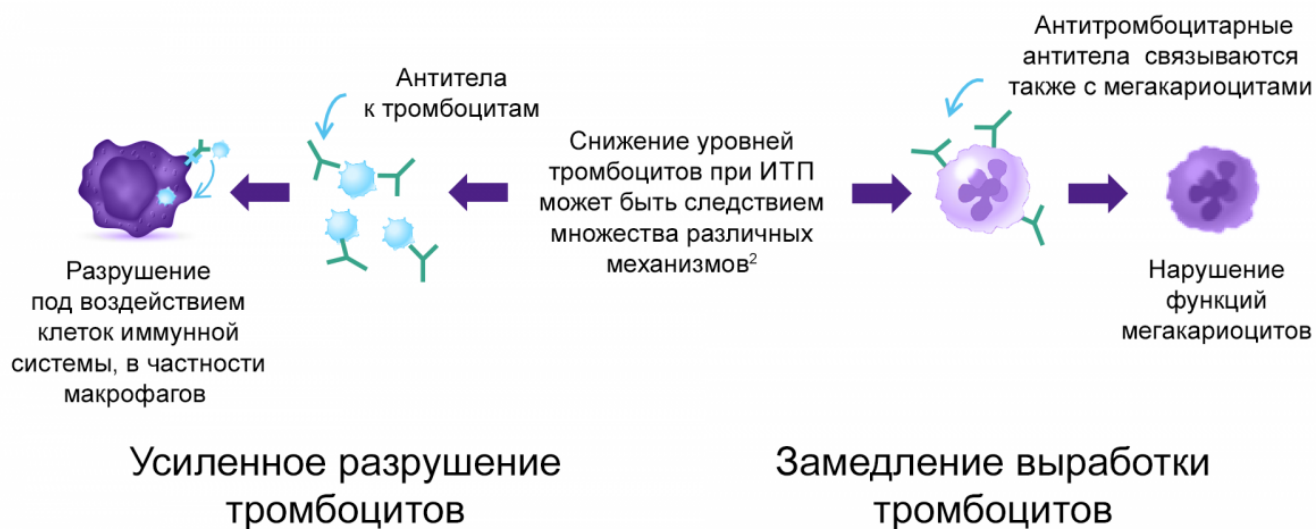


Иммунная тромбоцитопения у взрослых

- Иммунная тромбоцитопения (ИТП) — приобретенное заболевание, опосредованное иммунными механизмами, которое встречается как у взрослых, так и у детей, и проявляется снижением уровня тромбоцитов <100 тыс/мкл.
- Тромбоцитопения обусловлена выработкой антител к антигенам тромбоцитов.
- ИТП относят к диагнозу исключения.
- Большинство методов лечения направлено только на уменьшение разрушения тромбоцитов.

Image



Эпидемиология ИТП

ИТП может встречаться у пациентов любых возрастных групп и пола³.

Image

Заболеваемость и распространенность ИТП у взрослых

Заболеваемость⁴	1,6 – 3,9 на 100 000/год
Распространенность^{3,5}	Приблизительно 4 – 50 на 100 000 (~0,04 – 0,05%) ^a
Распространенность по возрастам⁴	
18 – 49 лет	30,09 на 100 000
50 – 64 лет	58,22 на 100 000
≥ 65 лет	93,80 на 100 000
Распространенность по полу⁴	
Мужчины	40,66 на 100 000
Женщины	59,32 на 100 000

Image



^a Расчетное значение распространенности ИТП у взрослых широко варьирует в связи с отсутствием крупных эпидемиологических исследований надлежащего качества.

Заболеваемость ИТП в России

- общая заболеваемость ИТП составляет 14 – 32 человек на 1 000 000 населения в год среди детей и взрослых;
- ~50% — хроническое течение (чаще у взрослых);
- 80% пациентов с хроническим течением имеют длительную ремиссию;
- 20% пациентов имеют рецидивы;
- хроническая ИТП входит в перечень орфанных заболеваний (МКБ D69.3).

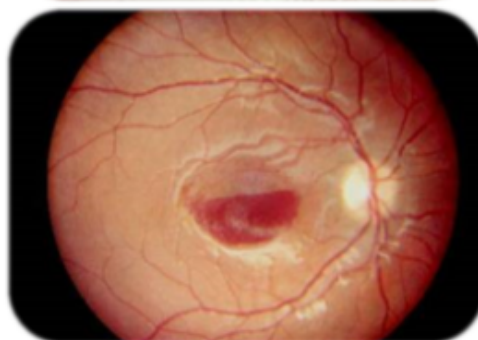
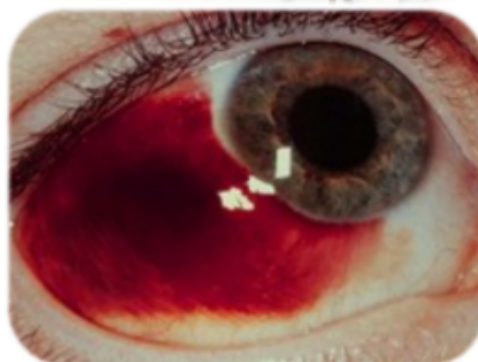
Основное проявление ИТП — повышенная кровоточивость

Image

Лёгкие и умеренные кровотечения

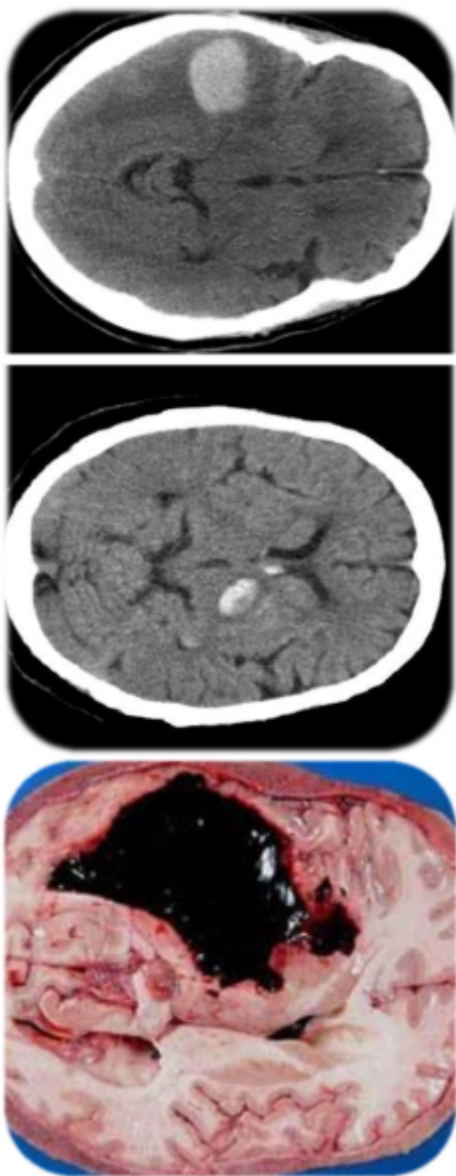


Клинически значимые и настораживающие кровотечения



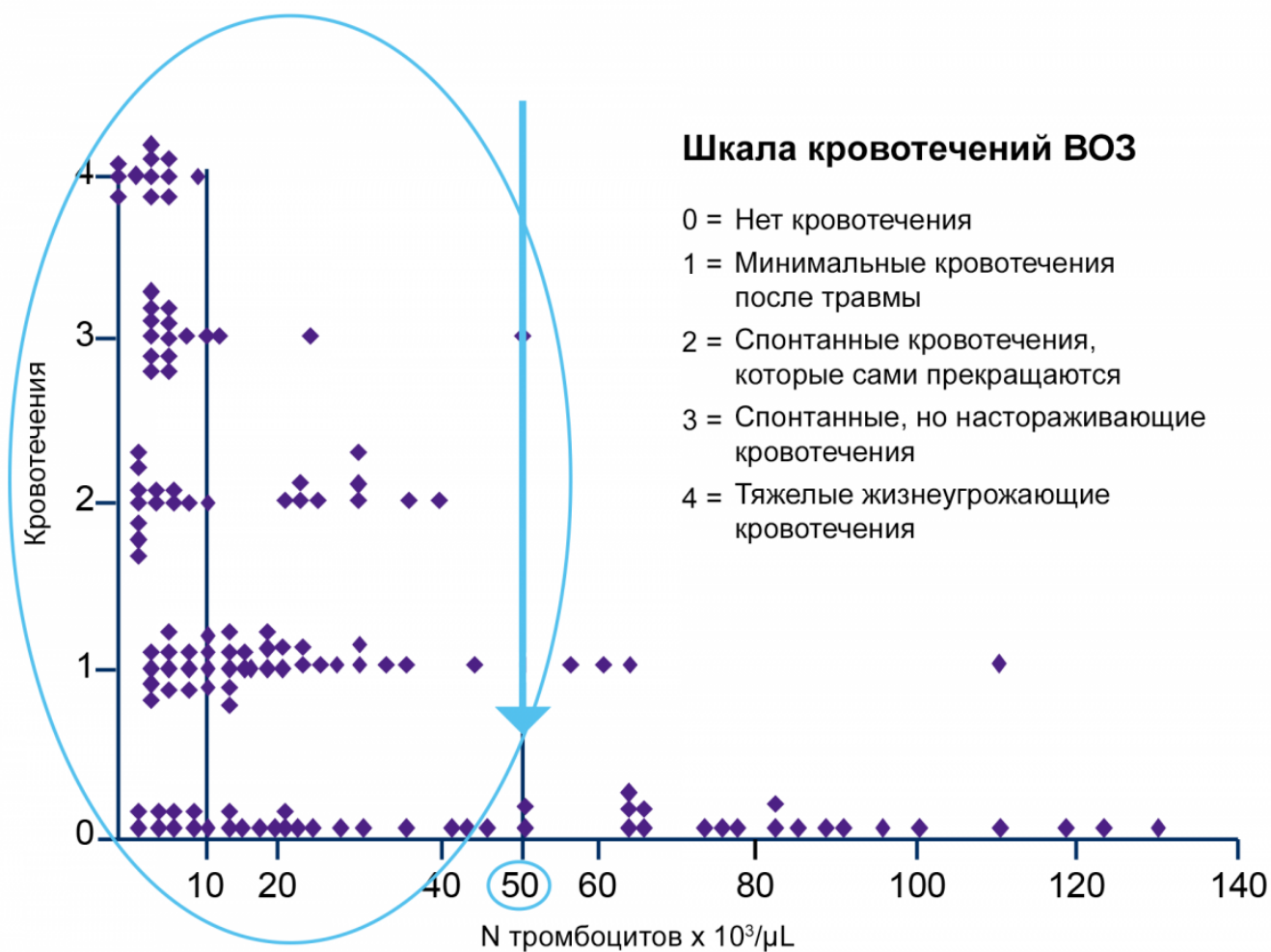
Image

Потенциально фатальные и
фатальные кровотечения



Риск кровотечений возрастает с уровня тромбоцитов менее 50 тыс/мкл⁸

Image



Клинические проявления ИТП

Image

Клинические проявления	Описание	
Кровотечения⁵ Наиболее распространенное проявление ИТП	Со стороны кожи и слизистых оболочек ⁹	• Кровотечения со стороны кожи, ротовой полости и желудочно-кишечного тракта • В частности, избыточная кровопотеря при менструации, носовые кровотечения и кровотечения из десен
	Пурпура ⁹	• Высыпания, как правило, на конечностях
	Внутричерепные кровоизлияния ⁹	• Кровоизлияния в головном мозге • Серьезное осложнение, потенциально приводящее к смертельному исходу • Чаще встречается при уровнях тромбоцитов $<30 \times 10^9/\text{л}$
Утомляемость⁵	Может встречаться у 22 – 39% взрослых пациентов с ИТП	
Тромбоз^{5,10}	• Образование патологических сгустков крови, что может приводить к развитию инсульта или инфаркта миокарда • У пациентов с ИТП возможно повышение риска как венозных, так и артериальных тромбозов	

У взрослых пациентов с ИТП повышена вероятность осложнений и смертельных исходов, по сравнению с общей популяцией, в особенности если не удастся поддержать уровни тромбоцитов выше $30 \times 10^9/\text{л}$

Image

Взрослые	Дети
Хроническое течение у большинства пациентов ¹¹	Как правило, острое течение, транзиторное ¹¹⁻¹³
Отсутствие явных триггеров ^{11,12}	Часто предшествует вирусная инфекция ^{11,12}
Спонтанные ремиссии <10% ^{11,14}	Спонтанные ремиссии >80% ^{11,12}
Тяжелое персистирующее течение ~10 – 35% ¹²	
5%-ный риск смерти от кровотечения в течение жизни, как правило, внутримозгового ^{15,16}	Низкий риск летального исхода и тяжелых кровотечений ¹³
Женщины болеют в 2 раза чаще мужчин ¹⁷	Женский пол = мужской пол ¹⁷

Современная терминология

Рекомендации Международной рабочей группы по стандартизации терминологии и критериев эффективности ИТП (International Working Group-ITP) разработали классификацию болезни.

ИТП определяется как:

- **Первичная:** уровни тромбоцитов $<100 \times 10^9/\text{л}$ в отсутствие прочих причин или нарушений, которые могли бы привести к этому¹.
- **Вторичная:** ИТП в связи с прочими причинами, включая воздействие лекарственных средств или заболевания (например, вторичная ИТП на фоне вирусного гепатита С, СКВ или ВИЧ-инфекции)^{1,5}.

Разграничение между первичной и вторичной ИТП важно, поскольку могут потребоваться различные подходы к лечению¹.

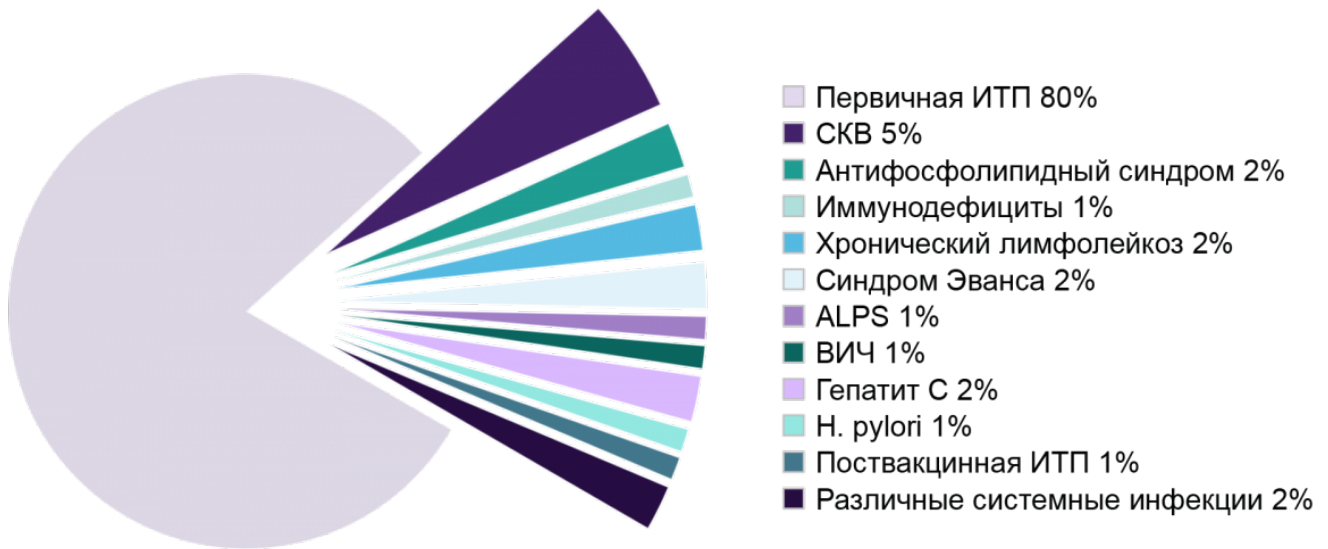
Image

Фазы ИТП ¹	
Впервые диагностированная	В течение 3 месяцев после постановки диагноза
Персистирующая	В течение 3 – 12 месяцев после постановки диагноза
Хроническая	Длительностью более 12 месяцев
Тяжелая	Наличие геморрагических проявлений, тяжесть которых достаточна для того, чтобы потребовалось лечение или дополнительные мероприятия
Рефрактерная	Неэффективность脾эктомии / рецидив, с тяжелым риском кровотечений, по поводу чего требуется терапия
Резистентная форма ИТП	Следует относить случаи отсутствия или потери ответа после 2 и более курсов терапии, требующие возобновления лечения

СКВ — системная красная волчанка; **ВИЧ** — вирус иммунодефицита человека.

Вторичные тромбоцитопении

Image



ИТП — социально значимое заболевание

- Качество жизни страдает сопоставимо с другими тяжелыми хроническими заболеваниями (ревматоидный артрит, сахарный диабет).
- Общий риск летального исхода в 4 раза выше относительно общей популяции при длительно наблюдающейся тромбоцитопении (<30 тыс/мкл) в течение 2 лет после установления диагноза.
- Летальность среди пациентов с ИТП после выполненной спленэктомии может достигать 15%.
- При рефрактерной ИТП летальность за 10 лет болезни достигает 10%.

Три категории пациентов с ИТП

- Пациенты, которые должны получать лечение:
 - активное кровотечение;
 или
 - количество тромбоцитов $<10 \times 10^9/\text{л}$.
- Пациенты, для которых показания к терапии зависят от клинической ситуации:
 - отсутствие кровотечений или склонность к умеренным кровотечениям;
 и
 - количество тромбоцитов $10 - 30 \times 10^9/\text{л}$.
- Пациенты, которым назначается лечение в особых ситуациях (например, операция):
 - отсутствие кровотечений или склонностей к кровотечению;
 и

- количество тромбоцитов $>30 \times 10^9/\text{л}$.

Иммунная тромбоцитопения (ИТП): Дифференциальная диагностика тромбоцитопении

Диагноз ИТП — диагноз исключения

Image

Обязательные тесты	Потенциально полезные тесты	Тесты с недоказанной информативностью
ОАК + ретикулоциты	Антитела к гликопротеинам (антитромбоцитарные)	Ретикулярные тромбоциты
Мазок периферической крови	Антитела к фосфолипидам, в том числе к кардиолипину (IgG и IgM), волчаночный антикоагулянт	Время кровотечения
Иммунохимическое исследование сыворотки крови (количественный анализ)	Антитела к ТПО и гормоны щитовидной железы	Исследование системы комплемента
Биохимический анализ крови	Антинуклеарный фактор	
Исследование костного мозга (цитологическое и гистологическое*)	Антитела к нативной (двуспиральной) ДНК	
Прямая проба Кумбса	Антитела к бета-2-гликопротеину 1 (IgG и IgM)	
Helicobacter pylori**	ПЦР на парвовирус	
	ПЦР на CMV	
ВИЧ	Тест на беременность у женщин детородного возраста	
Вирусы гепатитов В и С		
Герпес-вирусы (антитела и ПЦР***)		
Коагулограмма и агрегация тромбоцитов с АДФ, коллагеном, ристомидином и адреналином		
Маркеры тромбофилии ****		

* Гистологическое исследование костного мозга обязательно у больных старше 60 лет, при частых рецидивах, подозрении на другой диагноз и перед плановой спленэктомией (СЭ).

** У пациентов с отягощенным анамнезом и/или клиническими проявлениями гастрита, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки.

*** ПЦР герпес-вирусов — при подозрении на рецидив, латентную инфекцию или персистенцию вируса.

**** При наличии тромбозов в анамнезе или подозрении на тромбоцитопению потребления.

Image

Приобретенные тромбоцитопении вследствие повышенной деструкции тромбоцитов

- Вторичная иммунная тромбоцитопения;
- Посттрансфузионная пурпура;
- Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, фаза истощения;
- Лекарственно-опосредованная тромбоцитопения;
- Синдром Кассабаха-Меррита у новорожденных;
- Сердечно-сосудистые аномалии и заболевания (аневризмы, пороки сердца, стентирование);
- Инфекционные заболевания;
- Системная красная волчанка;
- Антифосфолипидный синдром;
- Гестационная тромбоцитопения;
- Гемолитико-уремический синдром;
- Вирусная инфекция (герпес-вирусы, хронические вирусные гепатиты).

Приобретенные тромбоцитопении вследствие нарушения продукции тромбоцитов

- Лекарственно-опосредованная тромбоцитопения;
- Инфекционные заболевания;
- Токсическая (алкоголь и др.);
- Синдром Вискотта-Олдрича;
- Метастатическое поражение костного мозга при неоплазмах;
- Заболевания системы кроветворения (острый лейкоз, апластическая анемия, [миелодиспластический синдром](#), лимфопролиферативные заболевания и др.).

Псевдотромбоцитопения

Наследственные тромбоцитопении

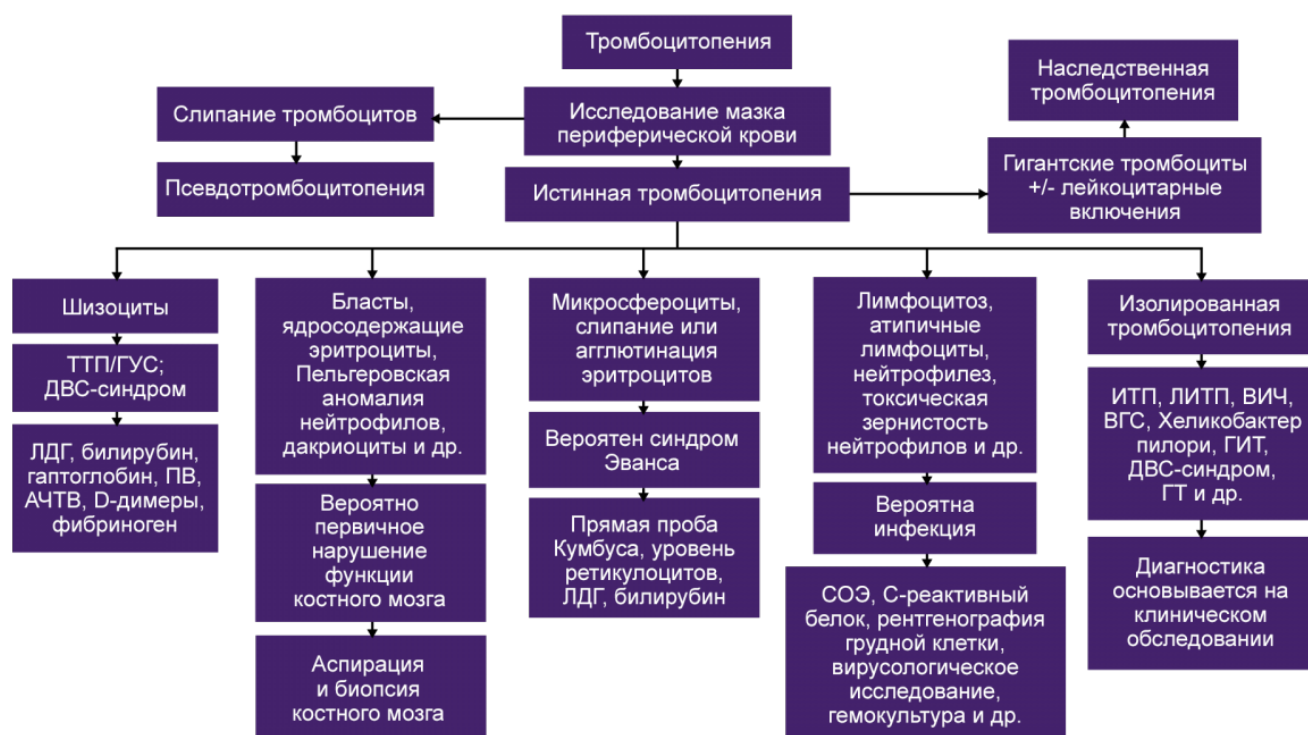
- Тромбастения Гланцмана;
- Синдром Бернара-Сулье;
- Синдром серых тромбоцитов;
- Синдром Вискотта-Олдрича;
- Врожденная амегакариоцитемия;
- Анемия Фанкони и другие.

Этапы диагностики при синдроме тромбоцитопении:

- анамнез заболевания;
- семейный анамнез;
- физикальное обследование;
- общий анализ крови с обязательным оптическим подсчетом числа тромбоцитов («глазами», по мазку, по Фонио), оценкой морфологии тромбоцитов (микроформы и гигантские тромбоциты);
- дополнительные исследования.

Алгоритм диагностики тромбоцитопении, основанный на исследовании мазка периферической крови

Image



Задачи лечения ИТП

Основной задачей лечения ИТП является обеспечение **безопасных** уровней тромбоцитов при минимальной выраженности побочных эффектов.

Безопасный уровень тромбоцитов — уровень, позволяющий предотвратить кровотечения у конкретного пациента.

Задача лечения не состоит в нормализации уровней тромбоцитов

Image

Задачи лечения на различных этапах ИТП

Впервые диагностированная	Быстро добиться безопасных уровней тромбоцитов с целью предотвращения или остановки кровотечений, а также достижения приемлемого качества жизни при минимальной выраженности побочных эффектов
Персистирующая или хроническая	Потенциально — стремиться избегать менее безопасных видов лечения – спленэктомии, иммуносупрессивной терапии и долгосрочного применения кортикостероидов
Рефрактерная	Потенциально — стремиться добиться достаточно высоких уровней тромбоцитов для предотвращения клинически значимых кровотечений при минимальной выраженности побочных эффектов

Факторы, учитываемые в процессе принятия решения о лечении ИТП

- **наличие активных кровотечений;**
- **уровень тромбоцитов;**
- возраст пациента;
- коморбидность;
- образ жизни пациента и связанный с ним риск кровотечений;
- наличие дополнительных факторов риска кровотечений (например, уремии, хронических заболеваний печени);
- предсказуемые нежелательные эффекты предлагаемого метода терапии;
- предпочтения самих пациентов.

Терапию всегда следует подбирать индивидуально для конкретного пациента

До недавнего времени терапия была направлена на **уменьшение разрушения тромбоцитов** за счет влияния на иммунную систему.

С этой целью могут использоваться:

- стероиды;
- иммуноглобулины (в/в Ig) и анти-D Ig;

- ритуксимаб;
- иммуносупрессанты (даназол, азатиоприн, Циклоспорин А);
- спленэктомия.

В настоящее время только **агонисты рецепторов ТРО нацелены на увеличение продукции тромбоцитов:**

- ромиплостим;
- элтромбопаг.

Лечение больных ИТП

Впервые выявленная

1 линия:

- Кортикостероиды;
- Иммуноглобулин в/в.

2 линия:

- Спленэктомия (редко).

Персистирующая

1 линия:

- Кортикостероиды;
- Иммуноглобулин в/в.

2 линия:

- Спленэктомия;
- Агонисты рецепторов тромбопоэтина (**Ромиплостим и Элтромбопаг**).

3 линия:

- Ритуксимаб.

Хроническая

1 линия:

- Кортикостероиды;
- Иммуноглобулин в/в.

2 линия:

- Спленэктомия;
- Агонисты рецепторов тромбопоэтина (**Ромиплостим и Элтромбопаг**).

3 линия:

- Ритуксимаб;
- Иммуносупрессивная терапия.

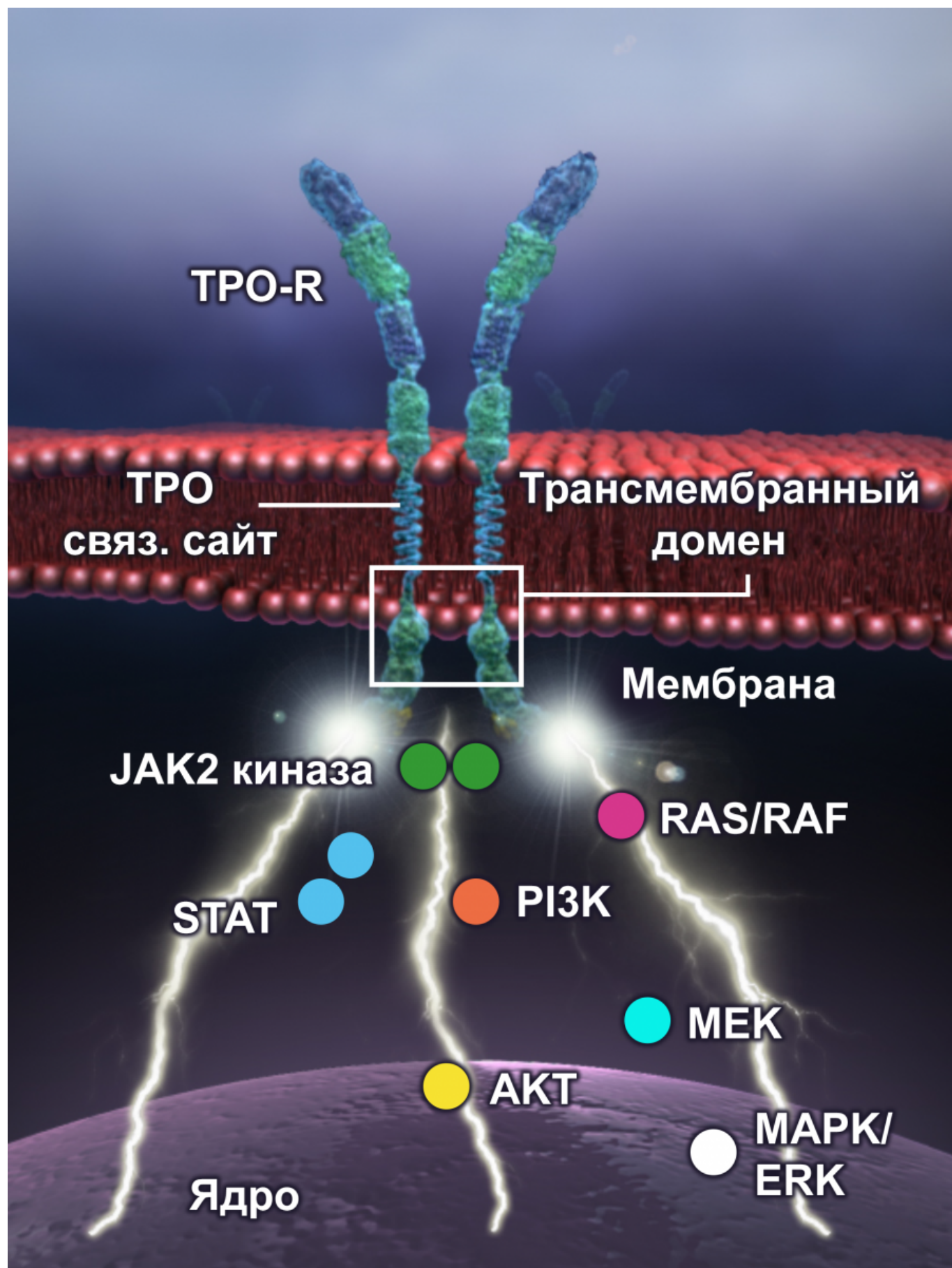
Стимуляторы рецепторов тромбopoэтина (ТПО-миметики, агонисты рецептора тромбopoэтина)

Тромбopoэтические агенты — усиливают продукцию тромбоцитов:

- Связываются с рецептором ТПО и активируют его (стимуляторы ТПО).
- **Стимулируют продукцию тромбоцитов.**
- Не гомологичны молекуле эндогенного ТПО.
 - Элтромбопаг (Револейд, Novartis);
 - Ромиплостим (Энплейт, Amgen).

Новое поколение агонистов ТРО-R

Image



Неиммуногенная молекула, стимулирующая продукцию тромбоцитов путем связывания с TPO-R на уровне одного из двух связывающих участков (сайтов)²⁶:

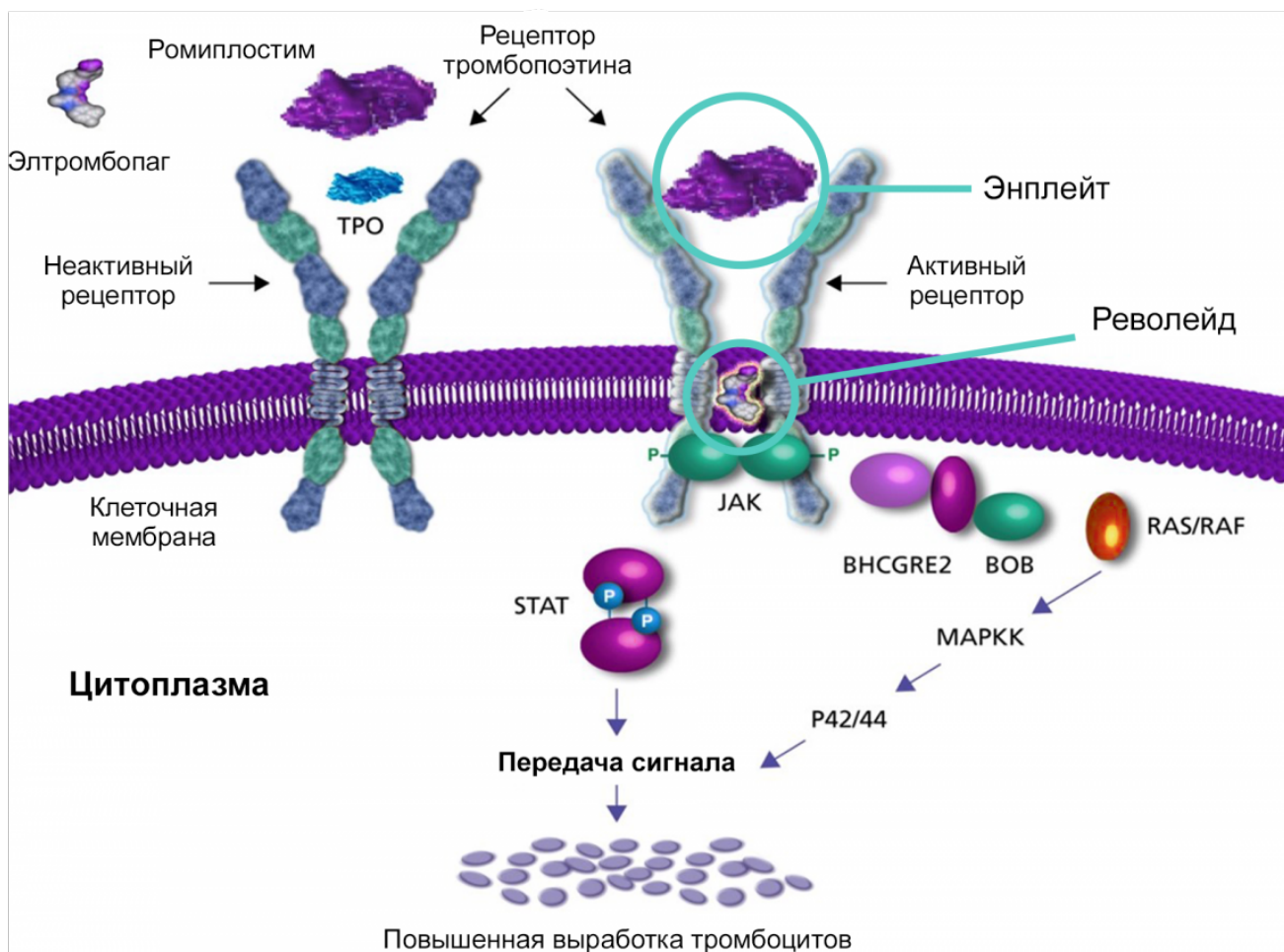
- TPO связывающий участок^{26,27};

- Связывающий участок для пептидных миметиков ТРО и антител к агонисту ТРО.
- **Трансмембранный домен ТРО-R²⁷.**
 - Связывающий участок для orally биодоступных непептидных ТРО-миметиков.
 - Дополняет нативный ТРО, а не конкурирует с ним²⁶.

Агонисты ТРО способны восстанавливать баланс тромбоцитов за счет увеличения их продукции.

Механизм действия ТРО-миметиков

Image



Обзор основных характеристик агонистов ТРО-R

Image

	Револейд	Энплейт
Структура	Непептидная ²⁸	Пептидная ²⁹
Способ применения	Внутрь, раз в сутки ³⁰	П/к, еженедельно ³¹
Начало эффекта	Через 1 неделю Пик — через 2 недели ²⁸	Через 1 – 2 недели ²⁹ Пик — через 2 – 4 недели
Эффективность	60 – 90% ^{27,28,32,33}	60 – 90% ^{29,34}
Уменьшение интенсивности сопутствующей лекарственной терапии по поводу ИТП	На 40 – 60% ³²	На 40 – 60% ²⁹
Уменьшение выраженности кровотечений	На 65 – 80%	На 60 – 80%
Тромбоцитоз	Обратимый ³⁰	Обратимый ²⁸
Тромбоз	6%	6%
Активация тромбоцитов	Нет	Нет
Выработка собственных антител	Нет	Выработки антител к ТРО нет ²⁹ 1 случай выработки антител к ромиплостиму ²⁹
Фиброз костного мозга	Без значимого прогрессирования	Без значимого прогрессирования
Рикошетная тромбоцитопения	Нет	Нет

**Представлено на III Конгрессе Гематологов России, Prof Gregory Cheng,
Апрель 2016, Москва**

Список литературы

1. Rodeghiero F et al. Blood. 2009;113(11):2386-2393;
2. Stasi R et al. Thromb Haemost. 2008;99(1):4-13;
3. Bennett D et al. Adv Ther. 2011;28(12):1096-1104;
4. Terrell DR et al. Am J Hematol. 2010;85(3):174-180;
5. Kistangari G, McCrae KR. Hematol Oncol Clin North Am. 2013;27(3):495-520;
6. <http://www.emedicine.com/emerg/TOPIC282.HTM>;
7. <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=23252>;
8. Lacy et al, Semin Thromb Haemost 3, 160-4 (1977);
9. Dorland's Illustrated Medical Dictionary. 32nd ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2012;
10. Sarpatwari A et al. Haematologica. 2010;95(7):1167-1175;
11. Stasi R, et al. Mayo Clin Proc 2004; 79: 504-22;
12. British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. Br

- J Haematol 2003; 120: 574-96;
13. Kumar M, et al. Am J Hematol 2005; 78: 181-7;
 14. Cines DB, et al. Blood 2005; 106: 2244-51;
 15. George JN, et al. Blood 1996; 88: 3-40;
 16. Cohen YC, et al. Arch Intern Med 2000; 160: 1630-8;
 17. Cines DB, et al. N Engl J Med 2002; 346(13): 995-1008;
 18. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (первичной иммунной тромбоцитопении) у взрослых, 2016;
 19. Cines DB, et al. Blood. 2009;113: 6511-6521;
 20. Benjamin Djulbegovic, Yael Cohen. Blood 20, 01;97:2549-2554;
 21. Tanaka E, Hayashi Sh, Fujimaki K et al. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2006; 108 (11): abstract 1077;
 22. Berchtold P., McMillan R. Blood 1989; 74:2309-17.9;
 23. Bourgeois E., et al. Br. J. Haematol. 2003;120:1079-88.10;
 24. McMillan R., Durette C. Blood 2004;104:956-60;
 25. EHRLICH ET AL. U.S. Food and Drug Administration approval summary: Eltrombopag for the treatment of pediatric patients with chronic immune (idiopathic)thrombocytopenia Pediatr Blood Cancer. 2017;e26657;
 26. Kuter DJ. Blood 2007; 109(11): 4607-16;
 27. Bussel JB, et al. N Engl J Med 2007; 357(22): 2237-47;
 28. Bussel J, et al. Lancet 2009; 373: 641-8
 29. Kuter DJ, et al. Lancet. 2008; 371:395-403
 30. Revolade summary of product characteristics, Nplate summary of product characteristics;
 31. Cheng G, et al. Lancet 2011; 377: 393-402;
 32. Erratum in Lancet 2011; 377: 382;
 33. Saleh M et al. Poster at the 53rd Annual Meeting of the American Society of Hematology, San Diego, USA, December 10-13, 2011;
 34. Kuter DJ, et al. N Engl J Med 2010; 363: 1889-99;
 35. Bussel J, Blood Vol 113, 2009, p 2161-2171;

11213603/REV/WEB/07.24/0

Source URL:

<https://www.pro.novartis.com/ru-ru/therapeutical-areas/hematology/itp-u-vzroslyh>