

Результаты лечения пациентов с впервые диагностированной иммунной тромбоцитопенией: оправдано ли следование клиническим рекомендациям?

И.С. Долгополов^{1,2}, А.М. Мнацаканян¹, А.В. Иванова^{1,2}, А.Д. Волянская¹, Е.А. Находнова¹, М.Ю. Рыков³, А.В. Зайцева¹

¹ГБУЗ Тверской области «Детская областная клиническая больница», Тверь, Россия;

²ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Россия;

³ФГБОУ ВО «Российский государственный социальный университет», Москва, Россия

Results of treatment of patients with newly diagnosed immune thrombocytopenia: is it justified to follow clinical recommendations?

I.S. Dolgoplov^{1,2}, A.M. Mnatsakanian¹, A.V. Ivanova^{1,2}, A.D. Volianskaya¹, E.A. Nakhodnova¹, M.Yu. Rykov³, A.V. Zaitseva¹

¹Children's Regional Clinical Hospital, Tver, Russia;

²Tver State Medical University, Tver, Russia;

³Russian State Social University, Moscow, Russia

Иммунная тромбоцитопения — приобретенное иммуноопосредованное заболевание, характеризующееся изолированной транзиторной или персистирующей тромбоцитопенией $<100 \cdot 10^9/\text{л}$. Заболеваемость иммунной тромбоцитопенией составляет 4–6,4 на 100 тыс. детей в год.

Цель исследования. Анализ результатов лечения впервые диагностированной иммунной тромбоцитопении согласно клиническим рекомендациям ID699, опубликованным на сайте Минздрава России.

Материалы и методы. В анализ включены 13 пациентов (46% девочек, 54% мальчиков, средний возраст 9,5 (4–17) года) с иммунной тромбоцитопенией, поступивших в ДОКБ Тверской области в 2023 г. Инфекция предшествовала в 9 (69%) случаях, а вакцинация против кори — в 1 (8%). Средний период от момента начала инфекции 11 (5–15) дней. Степень кровотечения: I — 4 (31%), II — 3 (23%), III — 6 (46%). Гематурия наблюдалась в 3 (23%), меноррагия — в 1 (8%) случаях. Средний уровень тромбоцитов на момент поступления составил $9,0 (1,0–86) \cdot 10^9/\text{л}$.

Результаты. Заболеваемость составила 5,7 на 100 тыс. детского населения. В качестве дебюта терапии дексаметазон в дозе 20 мг/м², дни 1–3, использовался в 54% случаев; внутривенный иммуноглобулин 1000 мг/кг, день 1 — в 15%, преднизолон 2 мг/кг, 21 день — в 8% и в 23% случаев осуществлялось динамическое наблюдение. В 2 (17%) случаях потребовались прекращение терапии стероидами и переход на внутривенный иммуноглобулин в связи с нарастанием геморрагического синдрома и/или развитием осложнений терапии. Частичный и полный ответы достигнуты в 8 (62%) и 4 (31%) случаях соответственно. В 1 (8%) случае ответ не мог быть оценен. Суммарная эффективность терапии первой линии составила 92%.

Заключение. Применение клинических рекомендаций ID699 показало высокую эффективность для достижения первичного ответа и предупреждения рецидивов иммунной тромбоцитопении у детей.

Ключевые слова: дети, иммунная тромбоцитопения, клинические рекомендации, лечение.

Для цитирования: Долгополов И.С., Мнацаканян А.М., Иванова А.В., Волянская А.Д., Находнова Е.А., Рыков М.Ю., Зайцева А.В. Результаты лечения пациентов с впервые диагностированной иммунной тромбоцитопенией: оправдано ли следование клиническим рекомендациям? Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(2): 72–77. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-2-72-77

Immune thrombocytopenia (ITP) is an acquired immune-mediated disease characterized by isolated transient or persistent thrombocytopenia $< 100 \cdot 10^9/\text{L}$. The incidence of immune thrombocytopenia is 4–6.4 per 105 children/year.

Purpose. To analyze the results of treatment newly diagnosed immune thrombocytopenia according to the clinical guidelines (ID699) published on the website of the Ministry of Health of Russia.

Material and methods. The analysis included 13 patients (F–46%, M–54%, median age — 9.5 (4–17) years) with immune thrombocytopenia admitted to the Tver Regional children hospital in 2023. A history of infection preceding the immune thrombocytopenia was in 69% of cases and measles vaccination in 8%. The median period from the onset of infection was 11 (5–15) days. Degree of bleeding was — 1 gr. — 4 (31%), 2 gr. — 3 (23%), 3 gr. — 6 (46%). Hematuria was observed in 3 (23%), menorrhagia in 1 (8%) case. The mean platelet count at the time of admission was $9,0 (1,0–86) \cdot 10^9/\text{l}$.

Results. The incidence was 5.7 per 105 children/year. Dexamethasone 20 mg/m², days 1–3, was used in 54% of cases; IVIG 1000 mg/kg, day 1 in 15%, prednisolone 2 mg/kg, day 21 in 8% and in 23% of cases dynamic follow-up was performed. In 2 cases (17%), discontinuation of steroid therapy and switching to IVIG was required due to a hemorrhagic syndrome deterioration or/and complication of steroid therapy. Partial and complete responses were achieved in 8 (62%) and 4 (31%) cases respectively. In 1 (8%) case, the response could not be evaluated. The summary efficacy of first-line therapy was 92%.

Conclusion. The clinical guidelines ID699 was highly effective in achieving a primary response and preventing recurrence of immune thrombocytopenia in children.

Key words: children, immune thrombocytopenia, practice guideline, first-line therapy.

For citation: Dolgoplov I.S., Mnatsakanian A.M., Ivanova A.V., Volianskaya A.D., Nakhodnova E.A., Rykov M.Yu., Zaitseva A.V. Results of treatment of patients with newly diagnosed immune thrombocytopenia: is it justified to follow clinical recommendations? Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2024; 69:(2): 72–77 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-2-72-77

Первичная иммунная тромбоцитопения — приобретенное иммуноопосредованное заболевание, характеризующееся изолированной транзиторной или персистирующей тромбоцитопенией, вызванной повышенным разрушением и нарушением выработки тромбоцитов. Иммунная тромбоцитопения сопровождается развитием геморрагического синдрома, выраженность которого, как правило, коррелирует с уровнем тромбоцитов в крови [1–3]. Первичная иммунная тромбоцитопения развивается вследствие повышенной деструкции и относительной недостаточности продукции тромбоцитов в отсутствие признаков вторичной тромбоцитопении. В дополнение к опосредованному антителами разрушению тромбоцитов, которое признано с 50-х годов XX века, наблюдаются опосредованный Т-клетками апоптоз мегакариоцитов, ингибирование продукции тромбоцитов и разрушение тромбоцитов Т-клетками [2, 3]. Первичная иммунная тромбоцитопения — наиболее распространенная причина тромбоцитопении у детей, частота развития которой, по разным оценкам, колеблется от 2 до 6,4 случая на 100 тыс. детей в год [1, 4, 5].

Окончательного диагностического теста для иммунной тромбоцитопении не существует; следовательно, первичная иммунная тромбоцитопения диагностируется после исключения любых причин тромбоцитопении, которые могут ее инициировать [6]. Иммунная тромбоцитопения обычно имеет хроническое течение у взрослых, в то время как примерно у 80–90% детей наблюдается спонтанная ремиссия в течение нескольких недель или месяцев после начала заболевания [7]. Целью лечения иммунной тромбоцитопении служит прекращение любого

активного кровотечения с достижением количества тромбоцитов, связанного с адекватным гемостазом, а не «нормализация» их уровня в крови. Общепринятые терапевтические подходы первой линии включают терапию стероидами в различных дозах и режимах и введение внутривенного иммуноглобулина человека, которые обеспечивают излечение не менее 85–90% педиатрических пациентов с иммунной тромбоцитопенией в срок до 6 мес.

Статьями Федерального закона от 21 ноября 2011 г. №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», Постановлением Правительства Российской Федерации от 17 ноября 2021 г. №1968 и другими законодательными актами определен порядок написания, утверждения и внедрения в практику клинических рекомендаций по диагностике и лечению различных нозологий [8, 9]. С 1 января 2023 г. мы внедрили в свою практику клинические рекомендации по лечению иммунной тромбоцитопении ID699, опубликованные на сайте Минздрава России в соответствии с действующим законодательством [4]. В рамках настоящей работы мы проанализировали результат применения клинических рекомендаций для лечения первичной впервые диагностированной иммунной тромбоцитопении в Тверской области у детей.

Характеристика детей и методы исследования

В анализ включены 13 пациентов (46% девочек, 54% мальчиков) с впервые диагностированной первичной иммунной тромбоцитопенией, поступивших в ДОКБ Тверской области за период с 01.01.2023 по 17.12.2023 г. Средний возраст пациентов составил 9,5 (4–17) года. Средний уровень тромбоцитов на момент поступления достигал $17 (1,0–86) \cdot 10^9 / л$. Инфекция предшествовала иммунной тромбоцитопении в 9 (69%) случаях, а вакцинация против кори — в 1 (8%). Средний период от момента начала инфекции составил 11 (5–15) дней. Во всех случаях, кроме одного, иммунной тромбоцитопении предшествовала вирусная инфекция. Все пациенты с острой респираторной вирусной инфекцией получали терапию нестероидными противовоспалительными препаратами по требованию. В одном случае у пациента наблюдалась незначительная инфицированная потеря на животе с увеличением регионарного пахового лимфатического узла. Средний уровень лейкоцитов на момент поступления составил $8,1 (7,2–15,4) \cdot 10^9 / л$, гемоглобина 128 (116–163) г/л и ретикулоцитов 1,3 (1–1,8)%. Средний уровень С-реактивного белка достигал 9 (4–100) мг/дл. Патологии в биохимических анализах крови не выявлено у всех пациентов. Прямая реакция Кумбса отрицательная в 100% случаев. Незначительное увеличение селезенки по данным ультразвукового исследования отмечено у 2 (15%) пациентов. Коэффициент массы селезенки составил 4,3 и 4,5 (норма 2–4) соответственно.

© Коллектив авторов, 2024

Адрес для корреспонденции: Долгополов Игорь Станиславович — д.м.н., зам. гл. врача по лечебной работе Детской областной клинической больницы, зав. кафедрой педиатрии педиатрического факультета Тверского государственного медицинского университета, ORCID: ID0000–0001–9777–1220
Мнацаканян Арсен Мхитарович — врач–детский онколог Детской областной клинической больницы, ORCID: ID0009–0001–4067–2130
Иванова Анна Валерьевна — зав. отделением педиатрии Детской областной клинической больницы, асс. кафедры педиатрии педиатрического факультета Тверского государственного медицинского университета, ORCID: ID0009–0004–9866–1823
Зайцева Анна Васильевна — гл. врач Детской областной клинической больницы, ORCID: ID0000–0003–3372–9925
170100 Тверь, наб. Степана Разина, д. 23
Волянская Анастасия Денисовна — студент VI курса педиатрического факультета Тверского государственного медицинского университета, ORCID: ID0009–0004–1390–2529
Находнова Елена Андреевна — студент VI курса педиатрического факультета Тверского государственного медицинского университета, ORCID: ID0009–0004–1390–2529, ORCID: ID0009–0006–7063–4000
170100, г. Тверь, Советская, д. 4
Рыков Максим Юрьевич — д.м.н., доц., зав. кафедрой педиатрии Российского государственного социального университета, ORCID: ID0000–0002–8398–7001
e-mail: wordex2006@rambler.ru
129226 Москва, ул. Вильгельма Пика, 4, стр. 1

Степень выраженности геморрагического синдрома по шкале кровоточивости для детей была следующей: I — 4 (31%), II — 3 (23%), III — 6 (46%) случаев [4]. Гематурия наблюдалась в 3 (23%), меноррагия в 1 (8%) случаях. У 5 (38%) пациентов в анамнезе отмечались самокупирующиеся носовые необильные кровотечения. Терапия осуществлялась согласно клиническим рекомендациям Минздрава России ID699 [4].

Результаты

Заболеваемость первичной, впервые диагностированной иммунной тромбоцитопенией, составила 5,7 на 100 тыс. детского населения Тверской области. В качестве дебюта терапии дексаметазон в дозе 20 мг/м² дни 1–3, использовался в 54% случаев; внутривенный иммуноглобулин человека 1000 мг/кг, день 1 — в 15%, преднизолон 2 мг/кг, 21 день — в 8%. В 23% ($n=3$) случаев осуществлялось динамическое наблюдение у пациентов с геморрагическим синдромом I степени. Один пациент с геморрагическим синдромом I степени и начальным уровнем тромбоцитов $1,0 \cdot 10^9/\text{л}$ по требованию родителей получил терапию дексаметазоном после 4 дней наблюдения в связи с сохранением тромбоцитопении III степени ($3,0 \cdot 10^9/\text{л}$), постоянным появлением новых петехий на лице. Средний период от момента поступления в стационар до начала терапии составил 1,6 (1–5) дня.

В 2 (17%) случаях потребовалось прекращение терапии стероидами и переход на внутривенный иммуноглобулин в связи с прогрессированием кожно-слизистого геморрагического синдрома и/или развитием осложнений терапии. У 1 пациентки 10 лет с III степенью геморрагического синдрома на 6-й день после окончания терапии дексаметазоном и первичного подъема тромбоцитов с $2,0 \cdot 10^9/\text{л}$ до $39 \cdot 10^9/\text{л}$ наблюдались повторное их снижение до $6,0 \cdot 10^9/\text{л}$, обильная меноррагия с тенденцией к снижению концентрации гемоглобина с 125 до 117 г/л и боли в эпигастрии. При эзофагогастродуоденоскопии обнаружены острые язвы в двенадцатиперстной кишке. В связи с невозможностью повторной терапии стероидами пациентка получила внутривенный иммуноглобулин в дозе 1 г/кг/сут.

Суммарная эффективность терапии первой линии составила 92% ($n=12$). В 1 (8%) случае пациентка с геморрагическим синдромом I степени была выписана по требованию родителей для лечения в другом учреждении на 3-и сутки наблюдения и ответ не мог быть оценен. Частичный и полный ответы достигнуты в 8 (61%) и 4 (31%) случаях соответственно. Средний уровень тромбоцитов на момент выписки составил $70 (20–307) \cdot 10^9/\text{л}$, лейкоцитов — $8,5 (4,4–22) \cdot 10^9/\text{л}$, гемоглобина — 134 (117–162) г/л. Среднее число дней пребывания в стационаре — 10,2 (3,0–23).

Снижение уровня тромбоцитов до I–II степени наблюдалось у 3 (23%) пациентов на день +39,

день +33 (до II степени) и день +40 (I степени) с последующим восстановлением до нормы без лечения на день +65, день +58 и день +45. В 2 из 3 случаев вторичное снижение наблюдалось у пациентов, получивших терапию внутривенным иммуноглобулином. На момент написания статьи у всех пациентов восстановлен уровень тромбоцитов выше $100 \cdot 10^9/\text{л}$ при среднем периоде наблюдения 4,0 (1,2–10,5) мес.

Обсуждение

Первичная иммунная тромбоцитопения обычно поражает детей в возрасте от 1 до 7 лет, и в этом возрасте отличается относительно доброкачественным течением, с лечением или без него, и большим процентом спонтанных ремиссий. В 85–90% случаев пациенты достигают полной ремиссии через 3–6 мес после постановки диагноза [2]. Вероятность спонтанной ремиссии иммунной тромбоцитопении уменьшается по мере увеличения возраста пациентов, а вероятность развития рецидивирующей или хронической иммунной тромбоцитопении возрастает. Частота ремиссий в течение 1 года составляет 74% у детей в возрасте до 1 года, 67% у лиц в возрасте от 1 до 6 лет и 62% у лиц в возрасте от 10 до 20 лет [10, 11]. Общий анализ крови выявляет изолированную тромбоцитопению с нормальным уровнем гемоглобина, лейкоцитов и их субпопуляций. У детей может обнаруживаться микроцитарная, гипохромная анемия с учетом широкого распространения железодефицитной анемии как сопутствующего заболевания. При ее выявлении в анализе крови определение показателей метаболизма железа позволяет быстро разрешить сомнения в диагнозе иммунной тромбоцитопении. В представленной когорте пациентов ни у одного не выявлен уровень гемоглобина ниже возрастной нормы (средний уровень гемоглобина 129 г/л, ретикулоцитов 1,3%).

В 2009 г. Международная рабочая группа (IWG) по итогам Консенсусной конференции в Виченце, Италия (the Vicenza Consensus Conference, октябрь 2007 г.) предложила новую терминологию с целью подчеркнуть аутоиммунный патогенез иммунной тромбоцитопении [1]. Решено сохранить аббревиатуру «ИТП», изменив значение. Под аббревиатурой «ИТП» подразумевается «иммунная тромбоцитопения»: буква «П» в настоящее время означает «Первичная» и заменяет устаревшее «Пурпура», которое считается неподходящим термином для описания клинических проявлений заболевания, поскольку симптомы (подобные пурпуре) в большинстве случаев отсутствуют. Термин «первичная» относится к отсутствию признанной причины заболевания. Наряду с изменением терминологии, касающейся определения заболевания, также изменено определение его различных фаз. Поскольку надежные прогностические клинические и лабораторные признаки продолжительности заболевания еще не определены,

традиционное определение «острая иммунная тромбоцитопения первичная» уступило место термину «впервые диагностированная иммунная тромбоцитопения первичная», который используется для определения всех первичных случаев на момент постановки диагноза [1, 2]. Пороговое значение количества тромбоцитов для установления диагноза определено на новом уровне $100 \cdot 10^9/\text{л}$ вместо прежнего предела в $150 \cdot 10^9/\text{л}$ [1, 4, 10].

Иммунная тромбоцитопения у детей имеет острое внезапное начало, и в 61–71% случаев заболеванию предшествует вирусная инфекция или вакцинация 2–8 нед ранее, например против эпидемического паротита, кори и краснухи [12, 13]. Заболеваемость первичной иммунной тромбоцитопенией характеризуется сезонными колебаниями, как правило, совпадающими с периодом острых вирусных заболеваний [2]. В нашем наблюдении анамнез предшествующей вирусной инфекции или вакцинации против кори в течение ближайших 2 нед обнаружен у 69% и 7% пациентов соответственно. При этом 31% пациентов с первичной иммунной тромбоцитопенией в период пребывания в стационаре получали антибиотикотерапию в связи с сохраняющимися проявлениями инфекции или повышенными воспалительными маркерами в крови (высокий уровень С-реактивного белка).

Цели ведения первичной иммунной тромбоцитопении четко не определены, хотя в последнем отчете Международного консенсуса сделана попытка точнее определить их. Основное направление лечения — предотвращение кровотечений и обеспечение безопасности пациента путем повышения количества тромбоцитов у пациента до $(20–30) \cdot 10^9/\text{л}$, что полностью согласуется с действующими клиническими рекомендациями [4, 6]. Действующие клинические рекомендации ID699 диктуют дифференцированную тактику в отношении детей с впервые диагностированной первичной иммунной тромбоцитопенией в зависимости от степени выраженности геморрагического синдрома и наличия факторов риска. Между тяжестью тромбоцитопении и выраженностью геморрагического синдрома нередко имеется корреляция. Спонтанная кровоточивость редко возникает при количестве тромбоцитов более $50 \cdot 10^9/\text{л}$, а при количестве тромбоцитов менее $20 \cdot 10^9/\text{л}$ риск развития геморрагического синдрома II–IV степени максимален. Следует отметить, что качество жизни пациентов и беспокойство родителей служат не менее значимыми, чем уровень тромбоцитов, факторами для принятия решения о начале медикаментозной терапии. Первоначальные варианты лечения впервые диагностированной первичной иммунной тромбоцитопении у детей включают только наблюдение, использование внутривенного иммуноглобулина или стероидов, каждого отдельно или в комбинации [4, 6, 11]. Выжидательная тактика применяется

в отношении пациентов с геморрагическим синдромом 0–II степени и отсутствием таких факторов риска, как тромбоцитопения III степени, гематурия, сопутствующая лихорадка, головные боли, инфекции, возраст младше 3 лет, активное поведение ребенка, которое невозможно контролировать, предшествующий прием нестероидных противовоспалительных препаратов и т.д. [4, 14]. При развитии геморрагического синдрома III степени, наличии факторов риска, беспокойстве родителей, снижении качества жизни пациента, и особенно в случаях тяжелой первичной иммунной тромбоцитопении рекомендовано начало неотложной терапии. Тяжелая первичная иммунная тромбоцитопения определяется как наличие геморрагического синдрома IV степени вне зависимости от уровня тромбоцитов. Тяжелый геморрагический синдром характеризуют кровотечения со слизистой оболочки, включая меноррагию, не купирующиеся самостоятельно носовые кровотечения, желудочно-кишечное кровотечение, гематурию или, реже, внутричерепное кровоизлияние. Частота внутричерепных кровоизлияний у детей ниже, чем у взрослых, и встречается в 0,1–0,4% случаев первичной иммунной тромбоцитопении, однако является грозным осложнением заболевания с неблагоприятным прогнозом [1, 15]. При прогрессировании симптомов впервые выявленной первичной иммунной тромбоцитопении на фоне терапии предусмотрены опции увеличения доз лекарственных препаратов или введение в схемы дополнительных препаратов первой линии. В нашей работе тактика динамического наблюдения использовалась у 3 из 4 пациентов с геморрагическим синдромом I степени. Все пациенты с геморрагическим синдромом \geq II степени и один с геморрагическим синдромом I степени получили терапию в связи с наличием факторов риска, дальнейшим прогрессированием кровоточивости или в связи с настойчивой позицией родителей, требующих лечения. При этом у 2 из 3 пациентов под наблюдением восстановлены безопасные уровни тромбоцитов без дальнейшего прогрессирования клинической симптоматики. Тенденция к назначению терапии детям с геморрагическим синдромом I–II степени, которым, согласно рекомендациям, может проводиться только динамическое наблюдение, прослеживается во всех мировых публикациях [16, 17].

Все существующие рекомендации поддерживают использование кортикостероидов в первой линии лечения впервые диагностированной первичной иммунной тромбоцитопении [4, 17, 18]. Пероральный преднизолон часто эффективен для индукции ответа у педиатрических пациентов при введении в дозах 1–2 мг/кг в течение 7–14 дней и сохраняет эффективность также при более высоких дозах (4 мг/кг в день) в течение 3–4 дней, повышая количество тромбоцитов до более чем $50 \cdot 10^9/\text{л}$ в первые 72 ч у 72–88% пациентов [10, 18, 19]. Преднизолон

используется в разных дозах и схемах. Ни одна схема не имеет преимуществ перед другой. Обычно преднизолон применяется в дозе 1–2 мг/кг/сут в течение 2 нед и с отменой на 3-й неделе [13, 17]. В опубликованных в 2018 г. рекомендациях совместной рабочей группы (JWG) нескольких европейских гематологических обществ также не рекомендуется длительное применение кортикостероидов [20]. Из-за побочных эффектов длительного лечения кортикостероидами у детей, особенно в подростковом возрасте, таких как увеличение массы тела, появление акне, бессонницы и нарушений психики, наблюдается низкая приверженность длительной терапии при развитии синдрома Кушинга [21]. Мы считаем, что глюкокортикостероиды следует применять только в течение короткого периода времени для поддержания количества тромбоцитов в системе гемостаза. Американское общество гематологов (ASH) также рекомендует очень короткий курс преднизолона (<7 дней), учитывая высокую вероятность спонтанной ремиссии у детей и желание избежать побочных эффектов [10]. В Клинических рекомендациях ID699 предусмотрена возможность назначения дексаметазона внутривенно в дозе 20 мг/м² в течение 3 дней в качестве неотложной терапии. В нашем исследовании дексаметазон по этой схеме назначался в 54% случаев и привел к позитивному ответу в 72% случаев (полный — 14%, частичный — 58%). В 2 случаях после курса дексаметазона потребовалось назначение внутривенного иммуноглобулина в связи с нарастанием геморрагического синдрома на фоне тромбоцитопении <10 · 10⁹/л, а в одном случае — в связи с сохранением меноррагии и появлении острых стероидных язв в двенадцатиперстной кишке, что делало невозможным продолжение терапии стероидами. На фоне терапии коротким курсом дексаметазона мы не наблюдали побочных эффектов в виде нарушения психики, таких как бессонница и агрессивное поведение, описанных ранее [22].

Лечение внутривенным иммуноглобулином вызывает повышение количества тромбоцитов у 80%

педиатрических пациентов, достигая эффекта в первые 48 ч чаще, чем терапия кортикостероидами [23]. В действующих Клинических рекомендациях предусмотрено внутривенное введение иммуноглобулина в курсовой дозе 0,8–1 г/кг с возможностью применения второй дозы в случае неполного ответа. В нашем исследовании внутривенный иммуноглобулин первично вводился в 15% случаев с частичным ответом на день выписки. Еще 15% пациентов получили внутривенный иммуноглобулин после терапии дексаметазоном в связи с ее недостаточной клинико-лабораторной эффективностью или развитием побочных эффектов стероидов. Следует отметить, что именно эти 2 пациента были в числе тех, у кого развилось вторичное снижение уровня тромбоцитов до I–II степени на дни +39 и +40 от момента постановки диагноза с последующим спонтанным восстановлением. Побочных эффектов на введение внутривенного иммуноглобулина в исследовании мы не отмечаем.

Заключение

Заболеваемость впервые диагностированной первичной иммунной тромбоцитопенией в нашем исследовании составила 5,7 на 100 тыс. детей, что укладывается в общепринятые рамки. Таким образом, исследование носило сплошной характер и показало высокую эффективность действующих клинических рекомендаций по лечению первичной иммунной тромбоцитопении у детей с частотой позитивного ответа 92% без формирования персистирующих и хронических форм. Применение внутривенного дексаметазона в предлагаемом клиническими рекомендациями режиме не отличалось по непосредственной и отдаленной эффективности от других режимов терапии и не сопровождалось высокой частотой побочных эффектов. Однако с учетом малой выборки требуются дальнейшие исследования в этом направлении и оценка отдаленных результатов программного лечения с периодом наблюдения за пациентами не менее 6–12 мес.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Rodeghiero F., Stasi R., Gernsheimer T., Michel M., Provan D., Arnold D. 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): 2386–2393. DOI: 10.1182/blood-2008-07-162503
2. Consolini R., Legiitimo A., Caparello M.C. The Centenary of Immune Thrombocytopenia — Part 1: Revising Nomenclature and Pathogenesis. *Front Pediatr* 2016; 4: 102. DOI: 10.3389/fped.2016.00102
3. Provan D., Semple J.W. Recent advances in the mechanisms and treatment of immune thrombocytopenia. *EBioMedicine* 2022; 76: 103820. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.103820
4. Министерство Здравоохранения Российской Федерации, Клинические рекомендации. Иммунная тромбоцитопения. ID699, 2021–2023 г. [Ministry of Health of the Russian Federation, Clinical guidelines. Immune thrombocytopenia. ID699, 2021–2023. (in Russ.)] https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/699_1 / Ссылка активна на 25.12.2023.
5. Schoonen W.M., Kucera G., Coalson J., Li L., Rutstein M., Mowat F. et al. Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database. *Br J Haematol* 2009; 145(2): 235–244. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.07615.x
6. Provan D., Arnold D.M., Bussell J.B., Chong B.H., Cooper N., Gernsheimer T. et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv* 2019; 3: 3780–3817. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000812
7. Heitink-Pollé K.M.J., Uiterwaal C.S.P.M., Porcelijn L., Tamminga R.Y.J., Smiers F.J., Van Woerden N.L. et al. Intra-

- nous immunoglobulin vs. observation in childhood immune thrombocytopenia: A randomized controlled trial. *Blood* 2018; 132: 883–891. DOI: 10.1182/blood-2018-02-830844
8. Постановление Правительства Российской Федерации от 17.11.2021 № 1968 «Об утверждении Правил поэтапного перехода медицинских организаций к оказанию медицинской помощи на основе клинических рекомендаций, разработанных и утвержденных в соответствии с частями 3, 4, 6–9 и 11 статьи 37 Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [Decree of the Government of the Russian Federation of November 17, 2021 No. 1968 "On approval of the Rules for the phased transition of medical organizations to the provision of medical care based on clinical recommendations developed and approved in accordance with parts 3, 4, 6–9 and 11 of Article 37 of the Federal Law" On the basis of protecting the health of citizens in the Russian Federation». (in Russ.)] <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202111190015> / Ссылка активна на 25.12.2023.
 9. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [Federal Law of November 21, 2011 No. 323-FZ "On the fundamentals of protecting the health of citizens in the Russian Federation". (in Russ.)] <http://publication.pravo.gov.ru/document/0001201111220007> / Ссылка активна на 25.12.2023.
 10. Neunert C., Terrell D.R., Arnold D.M., Buchanan G., Cines D.B., Cooper N. et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv* 2019; 3(23): 3829–3866. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000966
 11. Bennett C.M., Neunert C., Grace R.F., Buchanan G., Imbach P., Vesely S.K., Kuhne T. Predictors of remission in children with newly diagnosed immune thrombocytopenia: Data from the Intercontinental Cooperative ITP Study Group Registry II participants. *Pediatr Blood Cancer* 2018; 65(1). DOI: 10.1002/pbc.26736
 12. Hsieh Y.L., Lin L.H. Thrombocytopenic purpura following vaccination in early childhood: experience of a medical center in the past 2 decades. *J Chin Med Assoc* 2010; 73(12): 634–637. DOI: 10.1016/S1726-4901(10)70138-6
 13. Faki Osman M.E. Childhood immune thrombocytopenia: Clinical presentation and management. *Sudan J Paediatr* 2012; 12(1): 27–39
 14. Arnold D.M. Bleeding complications in immune thrombocytopenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2015; 2015: 237–242. DOI: 10.1182/asheducation-2015.1.237
 15. Provan D., Semple J.W. Recent advances in the mechanisms and treatment of immune thrombocytopenia. *EBioMedicine* 2022; 76: 103820. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.103820
 16. Witmer C.M., Lambert M.P., O'Brien S.H., Neunert C. Multicenter Cohort Study Comparing U.S. Management of Inpatient Pediatric Immune Thrombocytopenia to Current Treatment Guidelines. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63(7): 1227–1231. DOI: 10.1002/pbc.25961
 17. Consolini R., Costagliola G., Spatafora D. The Centenary of Immune Thrombocytopenia-Part 2: Revising Diagnostic and Therapeutic Approach. *Front Pediatr* 2017; 5: 179. DOI: 10.3389/fped.2017.00179
 18. Provan D., Stasi R., Newland A.C., Blanchette V.S., Bolton-Maggs P., Bussel J.B. et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115(2): 168–186. DOI: 10.1182/blood-2009-06-225565
 19. Carcao M.D., Zipursky A., Butchart S., Leaker M., Blanchette V.S. Short-course oral prednisone therapy in children presenting with acute immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Acta Paediatr* 1998; 424: 71–74. DOI: 10.1111/j.1651-2227.1998.tb01239.x
 20. Matzdorff A., Meyer O., Ostermann H., Kiefel V., Eberl W., Kühne T. et al. Immune Thrombocytopenia — Current Diagnostics and Therapy: Recommendations of a Joint Working Group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH, and DGTI. *Oncol Res Treat* 2018; 41(5): 1–30. DOI: 10.1159/000492187
 21. Terrell D.R., Neunert C.E., Cooper N., Heitink-Pollé K.M., Kruse C. et al. Immune Thrombocytopenia (ITP): Current Limitations in Patient Management. *Medicina (Kaunas)* 2020; 56(12): 667. DOI: 10.3390/medicina56120667
 22. Kuhne T., Freedman J., Semple J.W., Doyle J., Butchart S., Blanchette V.S. Platelet and immune responses to oral cyclic dexamethasone therapy in childhood chronic immune thrombocytopenic purpura. *J Pediatr* 1997; 130(1): 17–24. DOI: 10.1016/S0022-3476(97)70305-6
 23. Beck C.E., Nathan P.C., Parkin P.C., Blanchette V.S., MacArthur C. Corticosteroids versus intravenous immune globulin for the treatment of acute immune thrombocytopenic purpura in children: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr* 2005; 147(4): 521–527. DOI: 10.1016/j.jpeds.2005.04.032

Поступила: 12.12.23

Received on: 2023.12.12

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.