

## АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

<https://doi.org/10.21320/2500-2139-2024-17-3-285-290>

### Первичная иммунная тромбоцитопения у детей: анализ эффективности лечения в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями

И.С. Долгополов<sup>1,2</sup>, М.Ю. Рыков<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ ТО «Детская областная клиническая больница», наб. Степана Разина, д. 23, Тверь, Российская Федерация, 170100

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Советская, д. 4, Тверь, Российская Федерация, 170100

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Российский государственный социальный университет», ул. Вильгельма Пика, д. 4, стр. 1, Москва, Российская Федерация, 129226

## РЕФЕРАТ

**ЦЕЛЬ.** Оценить эффективность лечения детей с первичной иммунной тромбоцитопенией (ИТП).

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** В анализ включено 13 пациентов с ИТП (6 девочек и 7 мальчиков), средний возраст 9,5 года (диапазон 4–17 лет), поступивших в ДОКБ Тверской области в 2023 г. Инфекция предшествовала первичной ИТП у 9 (69 %) детей, а вакцинация против кори — у 1 (8 %). Средний срок от начала инфекции составил 11 дней (диапазон 5–15 дней). Степень выраженности геморрагического синдрома по шкале кровоточивости для детей: I степень — у 4 (31 %) больных, II — у 3 (23 %), III — у 6 (46 %). Гематурия наблюдалась у 3 (23 %) пациентов, меноррагия — у 1 (8 %). Средний уровень тромбоцитов ко времени поступления больных в стационар составил  $9 \times 10^9/\text{л}$  (диапазон  $1\text{--}86 \times 10^9/\text{л}$ ).

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Заболеваемость впервые диагностированной первичной ИТП составила 5,7 случая на 100 000 детского населения Тверской области. В качестве дебюта терапии дексаметазон в дозе  $20 \text{ мг}/\text{м}^2$  в/в в 1–3-й день использовался у 7 (54 %) детей, ВВИГ  $1000 \text{ мг}/\text{кг}$  в 1-й день — у 2 (15 %), преднизолон  $2 \text{ мг}/\text{кг}$  внутрь в течение 21 дня — у 1 (8 %). Под динамическим наблюдением находилось 3 (23 %) больных. У 2 (17 %) пациентов потребовались прекращение терапии кортикостероидами и переход на ВВИГ в связи с нарастанием геморрагического синдрома и/или развитием осложнений кортикостероидной терапии. Частичный

## AUTOIMMUNE DISEASES

<https://doi.org/10.21320/2500-2139-2024-17-3-285-290>

### Primary Immune Thrombocytopenia in Children: An Analysis of the Therapy Efficacy in Compliance with the National Clinical Guidelines

I.S. Dolgoplov<sup>1,2</sup>, M.Yu. Rykov<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Pediatric Regional Clinical Hospital, 23 Stepana Razina nab., Tver, Russian Federation, 170100

<sup>2</sup> Tver State Medical University, 4 Sovetskaya ul., Tver, Russian Federation, 170100

<sup>3</sup> Russian State Social University, 4 korp. 1, Vilgelma Pika ul., Moscow, Russian Federation, 129226

## ABSTRACT

**AIM.** To assess the treatment efficacy in children with primary immune thrombocytopenia (ITP).

**MATERIALS & METHODS.** The analysis included 13 ITP patients (6 girls and 7 boys) with the mean age of 9.5 years (range 4–17 years) admitted to the Pediatric Hospital of the Tver region in 2023. Primary ITP was preceded by infection in 9 (69 %) children and by measles vaccination in 1 (8 %) child. The mean time after infection onset was 11 days (range 5–15 days). As assessed by the pediatric bleeding score, hemorrhage severity was of grade 1 in 4 (31 %), grade 2 in 3 (23 %), and grade 3 in 6 (46 %) patients. Hematuria was identified in 3 (23 %) patients, and menorrhagia was detected in 1 (8 %) patient. The mean platelet count by the time of admission to the hospital was  $9 \times 10^9/\text{L}$  (range  $1\text{--}86 \times 10^9/\text{L}$ ).

**RESULTS.** The incidence of newly diagnosed primary ITP appeared to be 5.7 cases per 100,000 children in the Tver region. Treatment started with  $20 \text{ mg}/\text{m}^2$  IV dexamethasone on Day 1–3 in 7 (54 %) children,  $1000 \text{ mg}/\text{kg}$  IVIG on Day 1 in 2 (15 %) children, and  $2 \text{ mg}/\text{kg}$  prednisolone per os during 21 days in 1 (8 %) child. Dynamic follow-up was conducted on 3 (23 %) patients. In 2 (17 %) patients, steroid therapy had to be discontinued and IVIG was started due to increased hemorrhage and/or developing corticosteroid complications. Partial and complete responses were achieved in 8 (62 %) and 4 (31 %) patients, respectively. In 1 (8 %) case, the response was not assessed. The overall response rate to the first-line

и полный ответы достигнуты у 8 (62 %) и 4 (31 %) больных соответственно. В 1 (8 %) наблюдении ответ не оценен. Суммарная эффективность терапии первой линии составила 92 %. Среднее число тромбоцитов при выписке было  $107 \times 10^9/\text{л}$  (диапазон  $20\text{--}307 \times 10^9/\text{л}$ ), дней госпитализации — 10,2 (диапазон 2–23). Снижение уровня тромбоцитов до I–II степени наблюдалось у 3 (23 %) детей в первые 6 нед. со спонтанным полным выздоровлением в течение последующих 1–2 нед.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** При первичной ИТП у детей лечение в строгом соответствии с Национальными клиническими рекомендациями показало высокую эффективность с точки зрения достижения первичного ответа и предупреждения рецидивов болезни. Относительно высокая суммарная частота использования ВВИГ обусловлена медленным ответом на кортикостероиды, нарастанием геморрагического синдрома, наличием факторов риска, а также беспокойством родителей.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** первичная иммунная тромбоцитопения, клинические рекомендации, лечение, дети.

**Получено:** 23 декабря 2023 г.

**Принято в печать:** 20 мая 2024 г.

*Для переписки:* Максим Юрьевич Рыков, д-р мед. наук, ул. Вильгельма Пика, д. 4, стр. 1, Москва, Российская Федерация, 129226; e-mail: wordex2006@rambler.ru

*Для цитирования:* Долгополов И.С., Рыков М.Ю. Первичная иммунная тромбоцитопения у детей: анализ эффективности лечения в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями. Клиническая онкогематология. 2024;17(3):285–90. doi: 10.21320/2500-2139-2024-17-3-285-290.

therapy was 92 %. The mean platelet count at hospital discharge was  $107 \times 10^9/\text{L}$  (range  $20\text{--}307 \times 10^9/\text{L}$ ), and the mean number of hospital days was 10.2 (range 2–23). The platelet count decrease to grade 1/2 was observed in 3 (23 %) children during the first 6 weeks followed by spontaneous complete recovery during the subsequent 1–2 weeks.

**CONCLUSION.** The treatment of pediatric primary ITP in full compliance with the National Clinical Guidelines showed very high efficacy in terms of achieving primary response and preventing relapses. The relatively high overall IVIG use rate was accounted for by a slow response to corticosteroids, increased hemorrhage, risk factors, and parental concern.

**KEYWORDS:** primary immune thrombocytopenia, clinical guidelines, therapy, children.

**Received:** December 23, 2023

**Accepted:** May 20, 2024

*For correspondence:* Maksim Yurevich Rykov, MD, PhD, 4 korp. 1, Vilgelma Pika ul., Moscow, Russian Federation, 129226; e-mail: wordex2006@rambler.ru

*For citation:* Dolgoplov I.S., Rykov M.Yu. Primary Immune Thrombocytopenia in Children: An Analysis of the Therapy Efficacy in Compliance with the National Clinical Guidelines. Clinical oncohematology. 2024;17(3):285–90. doi: 10.21320/2500-2139-2024-17-3-285-290. (In Russ).

## ВВЕДЕНИЕ

Первичная иммунная тромбоцитопения (ИТП) — приобретенное иммуноопосредованное заболевание, характеризующееся изолированной транзиторной или персистирующей тромбоцитопенией, вызванной повышенным разрушением тромбоцитов и нарушением их выработки. ИТП сопровождается развитием геморрагического синдрома, выраженность которого, как правило, коррелирует с уровнем тромбоцитов в крови [1–3]. ИТП развивается вследствие повышенной деструкции и относительной недостаточности продукции тромбоцитов при отсутствии признаков вторичной тромбоцитопении. В дополнение к опосредованному антителами разрушению тромбоцитов, которое признано с 50-х годов прошлого столетия, имеет место обусловленный Т-клетками апоптоз мегакариоцитов, ингибирование продукции тромбоцитов и разрушение их Т-клетками [2, 3]. Первичная ИТП является наиболее распространенной причиной тромбоцитопении у детей, частота которой, по разным оценкам, колеблется от 2 до 6,4 случая на 100 000 детей в год [4, 5].

Универсального диагностического теста для ИТП не существует. Следовательно, первичная ИТП диа-

гностируется после исключения любых причин тромбоцитопении, которые могут ее инициировать [6]. ИТП 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 ИТП является прекращение любого активного кровотечения путем достижения количества тромбоцитов, достаточного для адекватного гемостаза, а не «нормализация» их уровня в крови. общепринятые подходы первой линии включают в себя терапию кортикостероидами в различных дозах/режимах и введение внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ), которые обеспечивают излечение не менее 85–90 % пациентов с первичной ИТП в срок до 6 мес.

В рамках настоящей работы мы проанализировали результаты лечения детей с впервые диагностированной ИТП.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В анализ включено 13 пациентов (6 девочек и 7 мальчиков) с впервые диагностированной первичной ИТП, поступивших в ДОКБ Тверской области с 01.01.2023 г.

по 17.12.2023 г. Средний возраст пациентов составил 9,5 года (диапазон 4–17 лет). Средний уровень тромбоцитов ко времени поступления больных в стационар был  $17 \times 10^9/\text{л}$  (диапазон  $1\text{--}86 \times 10^9/\text{л}$ ). Инфекция предшествовала ИТП у 9 (69 %) детей, а вакцинация против кори — у 1 (8 %). Средний срок от начала инфекции составил 11 дней (диапазон 5–15 дней). Во всех наблюдениях, кроме одного, ИТП предшествовала вирусная инфекция. Все пациенты с ОРВИ получали терапию нестероидными противовоспалительными препаратами по требованию. У 1 пациента наблюдалась незначительная инфицированная потертость на коже живота с увеличением регионарного пахового лимфатического узла. Средний уровень лейкоцитов ко времени поступления в стационар составил  $8,1 \times 10^9/\text{л}$  (диапазон  $7,2\text{--}15,4 \times 10^9/\text{л}$ ), концентрация гемоглобина — 128 г/л (диапазон 116–163 г/л), число ретикулоцитов — 1,3 % (диапазон 1,0–1,8 %). Средний уровень С-реактивного белка (СРБ) был 9 мг/дл (диапазон 4–100 мг/дл). Изменений в биохимических анализах крови не выявлено ни у одного пациента. Прямая реакция Кумбса была отрицательной в 100 % случаев. Незначительное увеличение селезенки по данным УЗИ отмечалось у 2 (15 %) пациентов. Коэффициент массы селезенки составил 4,3 и 4,5 (норма 2–4) у них соответственно.

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

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Заболеваемость ИТП, рассчитанная на 223 366 детей до 18 лет, проживавших в Тверской области на 01.01.2023 г., согласно данным Территориального органа Федеральной службы государственной статистики (<https://69.rosstat.gov.ru/>), составила 5,8 случая на 100 000 детского населения. В качестве дебюта терапии дексаметазон в дозе  $20 \text{ мг}/\text{м}^2$  в/в в 1–3-й день использовался у 7 (54 %) больных, ВВИГ  $1000 \text{ мг}/\text{кг}$  в/в в 1-й день — у 2 (15 %), преднизолон  $2 \text{ мг}/\text{кг}$  внутрь в течение 21 дня — у 1 (8 %). У 3 (23 %) больных с геморрагическим синдромом I степени осуществлялось динамическое наблюдение. 1 пациент с геморрагическим синдромом I степени и исходным уровнем тромбоцитов  $1 \times 10^9/\text{л}$  получал дексаметазон после 4 дней наблюдения. Терапия назначена по требованию родителей в связи с сохранением тромбоцитопении на уровне  $3 \times 10^9/\text{л}$  и постоянным появлением новых петехий на лице. Средний срок от времени поступления в стационар до начала лечения составил 1,6 дня (диапазон 1–5 дней).

У 2 (17 %) пациентов потребовались прекращение терапии кортикостероидами и переход на ВВИГ в связи с нарастанием кожно-слизистого геморрагического синдрома и/или развитием осложнений

кортикостероидной терапии. У 1 пациентки 10 лет с III степенью геморрагического синдрома на 6-й день после окончания терапии дексаметазоном и первичного подъема числа тромбоцитов с 2 до  $39 \times 10^9/\text{л}$  наблюдалось повторное их снижение до  $6 \times 10^9/\text{л}$ , появилась обильная меноррагия с тенденцией к снижению концентрации гемоглобина со 125 до 117 г/л и боль в эпигастрии. При эзофагогастродуоденоскопии обнаружены острые язвы в двенадцатиперстной кишке. В связи с невозможностью повторной терапии кортикостероидами пациентка получала ВВИГ в дозе  $1 \text{ г}/\text{кг}$  массы тела в сутки.

Суммарная эффективность терапии первой линии составила 92 % ( $n = 12$ ). 1 (8 %) пациентка с геморрагическим синдромом I степени выписана по требованию родителей для лечения в другом учреждении на 3-й день наблюдения, ответ у нее не оценен. Частичный и полный ответы достигнуты у 8 и 4 из 12 больных с эффективным лечением соответственно. Средний уровень тромбоцитов ко времени выписки из стационара составил  $107 \times 10^9/\text{л}$  (диапазон  $20\text{--}307 \times 10^9/\text{л}$ ), лейкоцитов —  $8,5 \times 10^9/\text{л}$  (диапазон  $4,4\text{--}22 \times 10^9/\text{л}$ ), концентрация гемоглобина — 134 г/л (диапазон 117–162 г/л). Среднее количество дней госпитализации было 10,2 (диапазон 3–23).

Повторное снижение уровня тромбоцитов до I–II степени без кровоточивости наблюдалось у 3 (23 %) пациентов на Д+39, Д+33 и Д+40 от начала лечения с последующим восстановлением до нормы без лечения на Д+65, Д+58 и Д+45 соответственно. В 2 из 3 клинических наблюдений вторичное снижение числа тромбоцитов наблюдалось у пациентов, получавших ВВИГ. Ко времени подготовки статьи у всех пациентов уровень тромбоцитов восстановился выше  $100 \times 10^9/\text{л}$  при среднем периоде наблюдения 4 мес. (диапазон 1,2–10,5 мес.).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Первичная ИТП обычно диагностируется у детей в возрасте 1–7 лет. В этом возрасте заболевание отличается относительно доброкачественным течением с лечением или без него и большей частотой спонтанных ремиссий. В большинстве случаев (85–90 %) удается достичь полной ремиссии через 3–6 мес. после постановки диагноза первичной ИТП [2]. По мере увеличения возраста пациентов вероятность спонтанной ремиссии ИТП уменьшается, а вероятность развития рецидивов или хронической ИТП возрастает. Частота ремиссий в течение 1 года составляет 74 % у детей в возрасте до 1 года, 67 % — в возрасте 1–6 лет и 62 % — в возрасте 10–20 лет [10, 11]. В общем анализе крови выявляется изолированная тромбоцитопения 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 определение показателей метаболизма железа позволяет быстро разрешить сомнения в диагнозе ИТП. В представленной нами когорте пациентов ни у одного не выявлено снижения уровня 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 (2007) предложила новую терминологию с целью подчеркнуть аутоиммунный характер ИТП [1]. Решено сохранить аббревиатуру ИТП, изменив ее значение. Под аббревиатурой ИТП подразумевается «иммунная тромбоцитопения». Буква «П» сегодня означает «первичная» и заменяет устаревшее слово «пурпура», которое считается неподходящим термином для описания клиники заболевания, поскольку симптомы (подобные пурпуре) в большинстве случаев отсутствуют. Термин «первичная» указывает на отсутствие достоверно установленной причины заболевания. Наряду с изменением терминологии, касающейся названия заболевания, также изменено определение его различных форм. Поскольку надежные прогностические клинические и лабораторные признаки продолжительности заболевания еще не установлены, традиционное определение «острая ИТП» уступило место термину «впервые диагностированная ИТП», который используется для обозначения всех первичных случаев ко времени постановки диагноза [1, 2]. Пороговое значение количества тромбоцитов для постановки диагноза установлено на новом уровне  $100 \times 10^9/\text{л}$  вместо прежнего предела  $150 \times 10^9/\text{л}$  [1, 4, 10].

ИТП у детей имеет острое внезапное начало. В 61–71 % случаев заболеванию предшествует вирусная инфекция или вакцинация на 2–8 нед. ранее, например, против эпидемического паротита, кори и краснухи [12, 13]. Заболеваемость ИТП характеризуется сезонными колебаниями, как правило совпадающими с периодом острых вирусных инфекций [2]. В нашем исследовании анамнез предшествующей вирусной инфекции или вакцинации против кори в течение ближайших 2 нед. обнаружен у 8 (69 %) и 1 (7 %) пациентов соответственно. При этом 31 % больных ИТП в период нахождения в стационаре получали антибиотики в связи с сохранявшимися проявлениями инфекции или повышенным уровнем маркеров воспаления в крови (высокий СРБ).

Цели терапии первичной ИТП четко не определены, хотя в последнем Международном консенсусном отчете предпринята попытка это сделать. Основным направлением лечения является предотвращение кровотечений и обеспечение безопасности у пациента путем увеличения количества тромбоцитов в крови до  $20\text{--}30 \times 10^9/\text{л}$ , что полностью согласуется с действующими национальными и международными клиническими рекомендациями [4, 6]. В этих рекомендациях предлагается дифференцированная тактика в отношении детей с впервые диагностированной ИТП в зависимости от степени выраженности геморрагического синдрома и наличия факторов риска. Между глубиной тромбоцитопении и выраженностью геморрагического синдрома обычно имеется корреляция. Спонтанная кровоточивость редко возникает при количестве тромбоцитов более  $50 \times 10^9/\text{л}$ , а при их уровне менее  $20 \times 10^9/\text{л}$  риск развития геморрагического синдрома III–IV степени максимальный. Следует отметить, что качество жизни пациентов и

беспокойство родителей являются не менее значимыми факторами для принятия решения о начале медикаментозной терапии, чем уровень тромбоцитов.

Первоначальные варианты лечения впервые диагностированной ИТП у детей включают только наблюдение, использование ВВИГ или кортикостероидов, каждого отдельно или в комбинации [4, 6, 11]. Выжидательная тактика применяется у пациентов с геморрагическим синдромом 0–II степени и отсутствием таких факторов риска, как тромбоцитопения III степени, гематурия, наличие сопутствующей лихорадки, головной 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 ИТП рекомендуется начинать неотложную терапию. Тяжелая ИТП характеризуется наличием геморрагического синдрома IV степени вне зависимости от уровня тромбоцитов. Тяжесть геморрагического синдрома определяют кровотечения со слизистых оболочек, включая меноррагию, не купирующиеся самостоятельно носовые кровотечения, желудочно-кишечное кровотечение, гематурию или, реже, внутричерепное кровоизлияние (ВЧК). Частота ВЧК у детей ниже, чем у взрослых, и встречается в 0,1–0,4 % случаев ИТП, однако является грозным осложнением заболевания с крайне неблагоприятным прогнозом [1, 15]. При прогрессировании впервые выявленной ИТП на фоне терапии предусмотрены опции с увеличением дозы лекарственных средств или введением в схемы дополнительных препаратов первой линии.

В настоящей работе тактика динамического наблюдения использовалась у 3 из 4 пациентов с геморрагическим синдромом I степени. Все пациенты с геморрагическим синдромом II степени и выше и 1 больной с геморрагическим синдромом I степени получали терапию в связи с наличием факторов риска, дальнейшим усилением кровоточивости или агрессивной позицией родителей, требовавших немедленного начала лечения. При этом у 2 из 3 пациентов, находившихся под наблюдением, восстановился безопасный уровень тромбоцитов без дальнейшего ухудшения клинической симптоматики. Тенденция к назначению терапии детям с геморрагическим синдромом I–II степени, которые могут находиться только под динамическим наблюдением, прослеживается во всех мировых публикациях [16, 17].

Во всех существующих клинических рекомендациях поддерживается использование кортикостероидов в первой линии терапии впервые диагностированной первичной ИТП у детей [17, 18]. Преднизолон для приема внутрь часто эффективен у педиатрических пациентов при использовании в дозе 1–2 мг/кг в течение 7–14 дней. Препарат эффективен также в более высоких дозах (4 мг/кг внутрь в сутки) в течение 3–4 дней, повышая уровень тромбоцитов до более  $50 \times 10^9/\text{л}$  в первые 72 ч у 72–88 % пациентов с ИТП [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 внутрь в течение 2 нед. и с постепенной отменой на 3-й неделе [13, 17]. В опубликованных в 2018 г. руководствах 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 (увеличения массы тела, появления акне, бессонницы и нарушений психики), наблюдается низкая приверженность к длительной терапии, в частности, при развитии синдрома Кушинга [20]. Мы считаем, что глюкокортикостероиды следует применять только в течение короткого периода времени для поддержания количества тромбоцитов на уровне, обеспечивающем системный гемостаз. Американское общество гематологов (ASH) также рекомендует очень короткий курс преднизолона (< 7 дней), учитывая высокую вероятность спонтанной ремиссии у детей и желание избежать побочных эффектов [8].

В клинических рекомендациях предусмотрена возможность назначения дексаметазона в дозе 20 мг/м<sup>2</sup> в/в в течение 3 дней в качестве неотложной терапии. В нашем исследовании дексаметазон по этой схеме назначался 7 (54 %) больным и привел к положительному ответу в 72 % случаев (полному — у 14 %, частичному — у 58 %). У 2 пациентов после курса дексаметазона потребовалось назначение ВВИГ в связи с нарастанием геморрагического синдрома на фоне тромбоцитопении (< 10 × 10<sup>9</sup>/л), а у 1 — в связи с сохранением меноррагии и появлением острых язв в двенадцатиперстной кишке, что делало невозможным продолжение терапии кортикостероидами. На фоне короткого курса дексаметазона мы не наблюдали побочных эффектов со стороны психики, таких как бессонница и агрессивное поведение, описанных ранее [19].

Лечение ВВИГ вызывает увеличение количества тромбоцитов у 80 % педиатрических пациентов, причем эффект достигается в первые 48 ч чаще, чем при терапии кортикостероидами [20]. В существующих клинических рекомендациях предусмотрено введение ВВИГ в курсовой дозе 0,8–1 г/кг с возможностью применения второй дозы в случае неполного ответа. В нашем исследовании ВВИГ первично вводился 2 (15 %) пациентам с частичным ответом на день выписки. Другие 2 (15 %) пациента получали ВВИГ после терапии дексаметазоном в связи с ее недостаточной клинико-лабораторной эффективностью или развитием побочных эффектов кортикостероидов. Интересно отметить, что именно эти 2 больных были в числе тех, у кого развилось вторичное снижение уровня тромбоцитов до I–II степени на Д+39 и Д+40 от времени постановки диагноза с последующим спонтанным восстановлением их количества. Побочных эффектов на введение ВВИГ в нашем исследовании не отмечалось.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее региональное исследование носило сплошной характер и показало высокую эффектив-

ность лечения первичной ИТП у детей в строгом соответствии с Национальными клиническими рекомендациями МЗ РФ. Общий ответ составил 92 %. Применение дексаметазона для в/в введения 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.

## УВЕДОМЛЕНИЯ/ACKNOWLEDGMENT

### ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

**DISCLOSURE.** The authors declare no conflicts of interest.

**ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**FUNDING.** This study received no external financial support.

**ВКЛАД АВТОРОВ.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE. При этом наибольший вклад распределен следующим образом.

**Концепция и дизайн:** все авторы.

**Сбор и обработка данных:** И.С. Долгополов.

**Предоставление материалов исследования:** И.С. Долгополов.

**Анализ и интерпретация данных:** все авторы.

**Подготовка рукописи:** все авторы.

**Окончательное одобрение рукописи:** все авторы.

**AUTHOR CONTRIBUTION.** All authors meet the ICMJE criteria for authorship and declare their special contribution as follows:

**Conception and design:** all authors.

**Data collection and processing:** I.S. Dolgoplov.

**Research materials provision:** I.S. Dolgoplov.

**Data analysis and interpretation:** all authors.

**Manuscript writing:** all authors.

**Final approval of manuscript:** all authors.

**СОГЛАСИЕ НА ПУБЛИКАЦИЮ.** От всех пациентов получено письменное информированное согласие на публикацию.

**CONSENT FOR PUBLICATION.** Written informed consent for publication was obtained from all patients.

**ЭТИЧЕСКОЕ ОДОБРЕНИЕ.** Не требуется.

**ETHICS APPROVAL.** Not required.

## ORCID

И.С. Долгополов — <https://orcid.org/0000-0001-9777-1220>

М.Ю. Рыков — <https://orcid.org/0000-0002-8398-7001>

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. 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.
2. Consolini R, Legitimo A, Caparello MC. 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 JW. Recent advances in the mechanisms and treatment of immune thrombocytopenia. *EBioMedicine*. 2022;76:103820. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.103820.
4. Schoonen WM, Kucera G, Coalson J, et al. Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database. *Br J Haematol*. 2009;145(2):235–44. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07615.x.
5. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019;3(22):3780–817. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000812.
6. Heitink-Polle KMJ, Uiterwaal CSPM, Porcelijn L, et al. Intravenous immunoglobulin vs. observation in childhood immune thrombocytopenia: A randomized controlled trial. *Blood*. 2018;132(9):883–91. doi: 10.1182/blood-2018-02-830844.
7. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019;3(23):3829–66. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000966.
8. Bennett CM, Neunert C, Grace RF, et al. 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.
9. Hsieh YL, Lin LH. Thrombocytopenic purpura following vaccination in early childhood: experience of a medical center in the past 2 decades. *J Chin Med Assoc*. 2010;73(12):634–7. doi: 10.1016/S1726-4901(10)70138-6.
10. Faki Osman ME. Childhood immune thrombocytopenia: Clinical presentation and management. *Sudan J Paediatr*. 2012;12(1):27–39.
11. Arnold DM. Bleeding complications in immune thrombocytopenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015;2015:237–42. doi: 10.1182/asheducation-2015.1.237.
12. Provan D, Semple JW. Recent advances in the mechanisms and treatment of immune thrombocytopenia. *EBioMedicine*. 2022;76:103820. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.103820.
13. Witmer CM, Lambert MP, O'Brien SH, Neunert C. Multicenter Cohort Study Comparing U.S. Management of Inpatient Pediatric Immune Thrombocytopenia to Current Treatment Guidelines. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63(7):1227–31. doi: 10.1002/pbc.25961.
14. 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.
15. Provan D, Stasi R, Newland AC, 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.
16. Carcao MD, Zipursky A, Butchart S, et al. Short-course oral prednisone therapy in children presenting with acute immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Acta Paediatr Suppl*. 1998;424:71–4. doi: 10.1111/j.1651-2227.1998.tb01239.x.
17. Matzdorff A, Meyer O, Ostermann H, et al. Immune Thrombocytopenia – Current Diagnostics and Therapy: Recommendations of a Joint Working Group of DGHO, OGHO, SGH, GPOH, and DGTI. *Oncol Res Treat*. 2018;41(Suppl 5):1–30. doi: 10.1159/000492187.
18. Terrell DR, Neunert CE, Cooper N, et al. Immune Thrombocytopenia (ITP): Current Limitations in Patient Management. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(12):667. doi: 10.3390/medicina56120667.
19. Kuhne T, Freedman J, Semple JW, et al. 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.
20. Beck CE, Nathan PC, Parkin PC, et al. 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):521–7. doi: 10.1016/j.jpeds.2005.04.032.

