

Предварительная версия статьи, поступившей в редакцию журнала.
Дата поступления: 23.12.2023

НА ЗАМЕТКУ

Данная статья поступила в редакцию журнала и будет опубликована после прохождения рецензирования, корректуры, редактуры и вёрстки. После этого будет назначен том и номер выпуска журнала, в котором статья будет опубликована в окончательной редакции. После публикации в окончательной редакции статья будет удалена из данного раздела.

Следует обратить внимание на то, что статьи в данном разделе не содержат всех библиографических данных. Они будут присвоены только после включения статьи в тот или иной номер журнала.

Кроме того, в процессе подготовки статьи к публикации, после снятия вопросов с авторами могут произойти изменения в её содержании, текст статьи может измениться перед окончательной публикацией.

Результаты лечения детей с иммунной тромбоцитопенией: анализ эффективности клинических рекомендаций

И.С. Долгополов^{1,2}, М.Ю. Рыков³

¹ ГБУЗ Тверской области «Детская областная клиническая больница», наб. Степана Разина, д. 23, Тверь, Российская Федерация, 170100

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

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

Введение. Иммунная тромбоцитопения (ИТП) - приобретенное иммуноопосредованное заболевание, характеризующееся изолированной транзиторной или персистирующей тромбоцитопенией $<100 \times 10^9/\text{л}$. Различные вирусные инфекции и иногда предшествующие вакцинации определены как триггеры ИТП в детском возрасте. Заболеваемость ИТП составляет 4-6,4 на 100 тыс. детей в год.

Цель. Оценить эффективность лечения детей с иммунной тромбоцитопенией.

Материалы и методы. В анализ включено 13 пациентов (Д - 46%, М - 54%, средний возраст 9,5 (4-17) лет) с ИТП, поступивших в ДОКБ Тверской области в 2023 г. Инфекция предшествовала ИТП в 9 случаях (69%), а вакцинация против кори - в одном случае (8%). Средний период от момента начала инфекции 11 (5-15) дней. Степень кровотечения: 1 ст. - 4 (31%), 2 ст. - 3 (23%), 3 ст. - 6 (46%). Гематурия наблюдалась в 3-х (23%), меноррагия - в 1-м (8%) случаях. Средний уровень тромбоцитов на момент поступления составил $9,0 (1,0-86) \times 10^9/\text{л}$.

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; ВВИГ 1000 мг/кг, день 1 в 15%, преднизолон 2 мг/кг, 21 день в 8% и в 23% случаев осуществлялось динамическое наблюдение. В 2 случаях (17%) потребовалось прекращение терапии стероидами и переход на ВВИГ 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%. Среднее число тромбоцитов при выписке составило $70 (20-307) \times 10^9/\text{л}$, дней госпитализации 10,2 (2-23).

Снижение уровня тромбоцитов до 1-2 степени наблюдалось у 23% в первые 6 недель со спонтанным полным выздоровлением в течение последующих 1-2 недель.

Заключение. Применение клинических рекомендаций показало свою высокую эффективность для достижения первичного ответа и предупреждения рецидивов ИТП у детей. Суммарная частота использования ВВИГ (31%) обусловлена медленным ответом на стероиды, нарастанием геморрагического синдрома, наличием факторов риска, а также беспокойством родителей.

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

Для переписки:

Максим Юрьевич Рыков – д.м.н., доцент, зав. кафедрой педиатрии ФГБОУ ВО «Российский государственный социальный университет», Вильгельма Пика, д. 4, стр. 1, Москва, Российская Федерация, 129226, ORCID: [org/0000-0002-8398-7001](https://orcid.org/0000-0002-8398-7001), E-mail: wordex2006@rambler.ru

I.S. Dolgoplov¹, M.Yu. Rykov²

Results of treatment of children with newly diagnosed immune thrombocytopenia: analysis of the effectiveness of clinical recommendations

¹Children's Regional Clinical Hospital, Stepana Razina, 23, Tver, Russia, 170100

²Tver State Medical University, Sovetskaya, 4, Tver, Russia, 170100

³Russian State Social University, Vilgelma Pika, 4, Moscow, Russia, 129226

Introduction. Immune thrombocytopenia (ITP) is an acquired immune-mediated disease characterized by isolated transient or persistent thrombocytopenia $< 100 \times 10^9/L$. Various viral infections and sometimes prior vaccinations have been identified as triggers of ITP in childhood. The incidence of ITP is 4-6,4 per 10^5 children/year.

Aim. To evaluate the effectiveness of treatment of children with immune thrombocytopenia.

Materials and methods. The analysis included 13 patients (F-46%, M-54%, median age - 9.5 (4-17) years) with ITP admitted to the Tver Regional children hospital in 2023. A history of infection preceding the ITP 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 $9,0 (1.0-86) \times 10^9/l$.

Results. The incidence was 5.7 per 10^5 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 answer cannot be evaluated. The summary efficacy of first-line therapy was 92%. The median platelet count at discharge was $70 (20-307) \times 10^9/L$ and hospitalization days was 10.2 (2-23). A decrease in the amount of PLT to 1-2 degrees was observed in 23% in the first 6 weeks with spontaneous complete recovery during the next 1-2 weeks.

Conclusion. The clinical guidelines ID699 was highly effective in achieving a primary response and preventing recurrence of ITP in children. The combined frequency of IVIG use (31%) in our study is due to a slow response to steroids, an increase in hemorrhagic syndrome, the presence of risk factors, as well as parental anxiety.

Key words: immune thrombocytopenia (ITP), practice guideline, first-line therapy, child.

For correspondence:

Введение. Первичная иммунная тромбоцитопения (ИТП) – приобретенное иммуноопосредованное заболевание, характеризующееся изолированной транзиторной или персистирующей тромбоцитопенией, вызванной повышенным разрушением тромбоцитов и нарушением выработки тромбоцитов. ИТП сопровождается развитием геморрагического синдрома, выраженность которого, как правило, коррелирует с уровнем тромбоцитов 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 1950-х годов, имеет место опосредованный Т-клетками апоптоз мегакариоцитов, ингибирование продукции тромбоцитов и разрушение тромбоцитов Т-клетками [2-3]. Первичный ИТП является наиболее распространенной причиной тромбоцитопении у детей, частота которой, по разным оценкам, колеблется от 2 до 6,4 случаев на 100 000 детей в год [4-5].

Окончательного диагностического теста для ИТП не существует; следовательно, первичная ИТП диагностируется после исключения любых причин тромбоцитопении, могущих 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 с достижением количества тромбоцитов, связанного с адекватным гемостазом, а не "нормализация" их уровня в крови. Общепринятые терапевтические подходы первой линии включают в себя терапию стероидами в различных дозах и режимах и введение внутривенного иммуноглобулина человека (ВВИГ), которые обеспечивают излечение не менее 85-90% педиатрических пациентов с ИТП в срок до 6 месяцев.

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

Материалы и методы. В анализ включено 13 пациентов (Д - 46%, М - 54%) с впервые диагностированной первичной ИТП, поступивших в ДОКБ Тверской области за период с 01.01.2023 по 17.12.2023 г. Средний возраст пациентов - 9,5 (4-17) лет. Средний уровень тромбоцитов на момент поступления составил $17 (1,0-86) \times 10^9/\text{л}$. Инфекция предшествовала ИТП в 9 случаях (69%), а вакцинация против кори - в одном (8%) случае. Средний период от момента начала инфекции 11 (5-15) дней. Во всех случаях, кроме одного, ИТП предшествовала вирусная инфекция. Все пациенты с ОРВИ получали терапию нестероидными противовоспалительными препаратами по требованию. В одном случае у пациента наблюдалась незначительная инфицированная потертость на животе с увеличением регионарного пахового лимфатического узла. Средний уровень лейкоцитов на момент поступления составил $8,1 (7,2-15,4) \times 10^9/\text{л}$, гемоглобина - 128 (116-163) г/л и ретикулоцитов - 1,3 (1-1,8)%. Средний уровень СРБ - 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 УЗИ отмечено у 2 (15%) пациентов. Коэффициент массы селезенки составил 4,3 и 4,5 (норма 2-4) соответственно.

Степень выраженности геморрагического синдрома по шкале кровоточивости для детей составил: 1 степень - 4 (31%), 2 степень - 3 (23%), 3 степень - 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 ИТП 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 человеческий (ВВИГ) 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 1 степени. Один пациент с геморрагическим синдромом 1 степени и начальным уровнем тромбоцитов $1,0 \times 10^9/\text{л}$ получил терапию дексаметазоном после четырех дней наблюдения в связи с сохранением тромбоцитопении 3 степени ($3,0 \times 10^9/\text{л}$), постоянным появлением новых петехий на лице по требованию родителей. Средний период от момента поступления в стационар до начала терапии составил 1,6 (1-5) дней.

В 2 случаях (17%) потребовалось прекращение терапии стероидами и переход на ВВИГ в связи с нарастанием кожно-слизистого геморрагического синдрома и/или развитием осложнений терапии. У одной пациентки 10 лет с 3 степенью геморрагического синдрома на 6 день после окончания терапии дексаметазоном и первичного подъема тромбоцитов с $2,0$ до $39 \times 10^9/\text{л}$ наблюдалось повторное их снижение до $6,0 \times 10^9/\text{л}$, обильная меноррагия с тенденцией к снижению гемоглобина с 125 г/л до 117 г/л и боли в эпигастрии. На ЭГДС обнаружены острые язвы в 12-перстной кишке. В связи с невозможностью повторной терапии стероидами пациентка получила ВВИГ в дозе 1 г/кг/сутки.

Суммарная эффективность терапии первой линии составила 92% ($n=12$). В 1 (8%) случае пациентка с геморрагическим синдромом 1 степени выписана по требованию родителей для лечения в другом учреждении на третьи 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 ($20-307$) $\times 10^9/\text{л}$, лейкоцитов - $8,5$ ($4,4-22$) $\times 10^9/\text{л}$, гемоглобина - 134 ($117-162$) г/л. Среднее количество дней госпитализации - $10,2$ ($3,0-23$).

Снижение уровня тромбоцитов до 1-2 степени наблюдалось у 3 (23%) пациентов на д+39, д+ 33 (до 2 степени) и д+40 (1 степени) с последующим восстановлением до нормы без лечения на д +65 , д+58 и д+45. В двух из трех случаев вторичное снижение наблюдалось у пациентов, получивших терапию ВВИГ. На момент написания статьи все пациенты восстановили уровень тромбоцитов выше $100 \times 10^9/\text{л}$ при среднем периоде наблюдения $4,0$ ($1,2-10,5$) месяцев.

Обсуждение. Первичная ИТП обычно поражает детей в возрасте от одного до семи лет и в этом возрасте отличается относительно доброкачественным течением, с лечением или без него, и большим процентом спонтанных ремиссий. В большинстве случаев (85-90%) пациенты достигают полной ремиссии через 3-6 месяцев после постановки диагноза [2]. Вероятность спонтанной ремиссии ИТП уменьшается по мере увеличения возраста пациентов, а вероятность развития рецидивирующей или хронической ИТП 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 ИТП. В представленной когорте пациентов ни у одного не выявлено снижение уровня гемоглобина ниже возрастной нормы (средний уровень гемоглобина - 129 г/л, ретикулоцитов - 1,3%).

В 2009 году Международная рабочая группа (IWG) по итогам Консенсусной конференции в Виченце, Италия (2007) предложила новую терминологию с целью подчеркнуть аутоиммунный патогенез ИТР [1]. Решено сохранить аббревиатуру ИТП, изменив значение. Под аббревиатурой ИТП подразумевается "иммунная тромбоцитопения": Буква "П" сегодня означает "Первичная" и заменяет устаревшее "Пурпура", которое считается неподходящим термином для описания клиники 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 ИТП" уступило место термину "впервые диагностированная ИТП", который используется для определения всех первичных случаев

на момент постановки диагноза [1, 2]. Пороговое значение количества тромбоцитов для установления диагноза установлено на новом уровне в $100 \times 10^9/\text{л}$ вместо прежнего предела в $150 \times 10^9/\text{л}$ [1, 4, 10].

ИТП у детей имеет острое внезапное начало, и в 61-71% заболеванию предшествует вирусная инфекция или вакцинация 2-8 неделями ранее, например против эпидемического паротита, кори и краснухи [12, 13]. Заболеваемость ИТП 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 недель обнаружен у 69% и 7% пациентов соответственно. При этом 31% пациентов с ИТП в период нахождения в стационаре получали антибиотикотерапию в связи с сохраняющимися проявлениями инфекции или повышенными воспалительными маркерами в крови (высокий СРБ).

Цели ведения ИТП четко не определены, хотя в последнем отчете Международного консенсуса сделана попытка лучше определить их. Основным направлением лечения является предотвращение кровотечений и обеспечение безопасности пациента путем повышения количества тромбоцитов у пациента до $20-30 \times 10^9/\text{л}$, что полностью согласуется с действующими клиническими рекомендациями [4, 6]. Действующие клинические рекомендации диктуют дифференцированную тактику в отношении детей с впервые диагностированной ИТП 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 $50 \times 10^9/\text{л}$, а при количестве тромбоцитов менее $20 \times 10^9/\text{л}$ риск развития геморрагического синдрома 3-4 степени максимален. 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 внутривенного иммуноглобулина (внутривенно) или стероидов, каждого отдельно или в комбинации [4, 6, 11]. Выжидательная тактика применяется в отношении пациентов с геморрагическим синдромом 0-2 степени и отсутствием таких факторов риска, как тромбопения 3 степени, гематурия, наличие сопутствующей лихорадки, головных болей, 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 3 степени, факторах риска, беспокойстве родителей, снижении качества жизни пациента, а, особенно, в случаях тяжелой ИТП рекомендовано начало неотложной терапии. Тяжелая ИТП определяется как наличие геморрагического синдрома 4 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 (ВЧК). Частота ВЧК у детей ниже, чем у взрослых, и встречается в 0,1%-0,4% случаев ИТП, однако является грозным осложнением заболевания с плохим прогнозом [1, 15]. При прогрессировании симптомов впервые выявленной ИТП 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 1 степени. Все пациенты с геморрагическим синдромом ≥ 2 степени и один с геморрагическим синдромом 1 степени получили терапию в связи с наличием факторов риска, дальнейшим прогрессированием кровоточивости или в связи с агрессивной позицией родителей, требующих лечения. При этом 2 из 3 пациентов под наблюдением восстановили безопасные уровни тромбоцитов без дальнейшей прогрессирования клинической симптоматики. Тенденция к назначению терапии детям с геморрагическим синдромом 1-2 степеней, 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 ИТП [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 $50 \times 10^9/\text{л}$ в первые 72 часа 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 недель и с отменой на третьей неделе [13, 17]. В опубликованных в 2018 году 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: набор веса, появление акне, бессонницы и нарушений психики, наблюдается низкая приверженность длительной терапии при развитии синдрома Кушинга [20]. 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 [8]. В клинических рекомендациях предусмотрена возможность назначения дексаметазона внутривенно в дозе 20 мг/м² в течение трех 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 двух случаях после курса дексаметазона потребовалось назначение ВВИГ в связи с нарастанием геморрагического синдрома на фоне тромбоцитопении $<10 \times 10^9/\text{л}$, 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 со стороны психики, таких как бессонница и агрессивное поведение, описанных ранее [19].

Лечение ВВИГ вызывает повышение количества тромбоцитов у 80% педиатрических пациентов, достигая эффекта в первые 48 часов чаще, чем терапия кортикостероидами [20]. 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 ВВИГ первично вводился в 15% случаев с частичным ответом на день выписки. Еще 15% пациентов получили ВВИГ после проведенной терапии дексаметазоном в связи с ее недостаточной клинико-лабораторной эффективностью или развитием побочных эффектов стероидов. Интересно, что именно эти двое пациентов были в числе тех, у кого развилось вторичное снижение уровня тромбоцитов до 1-2 степени на день +39 и +40 от момента диагноза с последующим спонтанным восстановлением. Побочных эффектов на введение ВВИГ в нашем исследовании не отмечалось.

Заключение. Заболеваемость впервые диагностированной первичной ИТП составила 5,7 на 100 тыс. детей, что укладывается в общепринятые рамки. Таким образом, исследование носило сплошной характер и показало высокую эффективность протокола по лечению ИТП у детей с частотой позитивного ответа 92% без формирования персистирующих и хронических форм. Применение внутривенного дексаметазона 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 месяцев.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Финансирование. Исследование проводилось без внешнего финансирования

Литература

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 Oct 19;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 Feb;76:103820. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.103820. Epub 2022 Jan 21.
4. Schoonen WM, Kucera G, Coalson J, Li L, Rutstein M, Mowat F, Fryzek J, Kaye JA. Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database. *Br J Haematol*. 2009 Apr;145(2):235-44. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07615.x. Epub 2009 Feb 24. Erratum in: *Br J Haematol*. 2009 Sep;147(1):157.
5. Provan D., Arnold D.M., Bussel 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.
6. Heitink-Pollé K.M.J., Uiterwaal C.S.P.M., Porcelijn L., Tamminga R.Y.J., Smiers F.J., Van Woerden N.L., Wesseling J., Vidarsson G., Laarhoven A.G., De Haas M., et al. Intravenous immunoglobulin vs. observation in childhood immune thrombocytopenia: A randomized controlled trial. *Blood*. 2018;132:883–891. doi: 10.1182/blood-2018-02-830844.
7. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019 Dec 10;3(23):3829-3866. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000966. Erratum in: *Blood Adv*. 2020 Jan 28;4(2):252.
8. Bennett CM, Neunert C, Grace RF, Buchanan G, Imbach P, Vesely SK, 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 Jan;65(1). doi: 10.1002/pbc.26736. Epub 2017 Aug 9.
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 Dec;73(12):634-7. doi: 10.1016/S1726-4901(10)70138-6. PMID: 21145511.
10. Faki Osman ME. Childhood immune thrombocytopenia: Clinical presentation and management. *Sudan J Paediatr*. 2012;12(1):27-39. PMID: 27493327; PMCID: PMC4949815.
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. PMID: 26637728, international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019 Nov 26;3(22):3780-3817. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000812.
12. Provan D, Semple JW. Recent advances in the mechanisms and treatment of immune thrombocytopenia. *EBioMedicine*. 2022 Feb;76:103820. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.103820. Epub 2022 Jan 21.
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 Jul;63(7):1227-31. doi: 10.1002/pbc.25961. Epub 2016 Feb 29. PMID: 26929009.
14. Consolini R, Costagliola G, Spatafora D. The Centenary of Immune Thrombocytopenia-Part 2: Revising Diagnostic and Therapeutic Approach. *Front Pediatr*. 2017 Aug 21;5:179. doi: 10.3389/fped.2017.00179. PMID: 28871277; PMCID: PMC5566994.
15. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, 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, Leaker M, Blanchette VS. Short-course oral prednisone therapy in children presenting with acute immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Acta Paediatr Suppl*. 1998 Jun;424:71-4. doi: 10.1111/j.1651-2227.1998.tb01239.x. PMID: 9736224.
17. Matzdorff A, Meyer O, Ostermann H, Kiefel V, Eberl W, Kühne T, Pabinger I, Rummel M. Immune Thrombocytopenia - Current Diagnostics and Therapy: Recommendations of a Joint Working Group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH, and DGTI. *Oncol Res Treat*. 2018;41 Suppl 5:1-30. doi: 10.1159/000492187. Epub 2018 Sep 19. PMID: 30235458.
18. Terrell DR, Neunert CE, Cooper N, Heitink-Pollé KM, Kruse C, Imbach P, Kühne T, Ghanima W. Immune Thrombocytopenia (ITP): Current Limitations in Patient Management.

Medicina (Kaunas). 2020 Nov 30;56(12):667. doi: 10.3390/medicina56120667. PMID: 33266286; PMCID: PMC7761470.

19. Kuhne T, Freedman J, Semple JW, Doyle J, Butchart S, Blanchette VS. Platelet and immune responses to oral cyclic dexamethasone therapy in childhood chronic immune thrombocytopenic purpura. *J Pediatr* (1997) 130(1):17–24. 10.1016/S0022-3476(97)70305-6.

20. Beck CE, Nathan PC, Parkin PC, Blanchette VS, 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):521–7. 10.1016/j.jpeds.2005.04.032.

Адрес для корреспонденции:

Долгополов Игорь Станиславович – д.м.н., зам. глав. врача по лечебной работе ГБУЗ Тверской области «Детская областная клиническая больница», зав. кафедрой педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-9777-1220, E-mail: irdolgopolov@gmail.com, адрес: 170100, г. Тверь, наб. Степана Разина, д. 23

Рыков Максим Юрьевич (автор, ответственный за переписку) – д.м.н., доцент, зав. кафедрой педиатрии ФГБОУ ВО «Российский государственный социальный университет», ORCID: org/0000-0002-8398-7001, E-mail: wordex2006@rambler.ru, адрес: 129226, г. Москва, ул. Вильгельма Пика, 4, стр. 1.

Предварительная версия статьи