

## ЛЕЧЕНИЕ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКОЙ ПУРПУРЫ У ВЗРОСЛЫХ

*Перевод аспиранта кафедры гематологии и интенсивной терапии РМАПО  
А.О. Туаева*

Douglas B. Cines and Robert McMillan

*1Departments of Pathology and Laboratory Medicine and Medicine, Hospital of the  
University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania 19104;  
email: dcines@mail.med.upenn.edu*

*2The Scripps Research Institute, La Jolla, California 92037; email: mac.mcmillan@att.net*

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА** тромбоцит, кровотечение, аутоантитела, спленэктомия.

**АБСТРАКТ** Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) является гематологической патологией, которая проявляется иммуно-опосредованной тромбоцитопенией. Данный диагноз является правомерным, если на основании сбора анамнеза, физикальных и лабораторных исследований исключены все другие состояния, приводящие к тромбоцитопении. Лечение преследует цель поднять уровень тромбоцитов до уровня, обеспечивающего адекватный гемостаз. Течение заболевания, как правило, хроническое, однако встречаются различные варианты, и большинство пациентов со временем достигают приемлемого уровня тромбоцитов даже без лечения. Тем не менее, у части больных заболевание протекает тяжело и бывает рефрактерным к лечению, приводя к высокой смертности.

Данная статья сфокусирована на лечении первичной ИТП у взрослых. Мы обсуждаем критерии лечения, роль спленэктомии и терапевтических подходов, рассматриваем их побочные эффекты, а также лечение ИТП во время беременности.

**ВВЕДЕНИЕ** Идиопатическая (иммунная) тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) – это заболевание, манифестирующее иммуно-опосредованной тромбоцитопенией<sup>[1-3]</sup>. Точная инцидентность неизвестна, однако ежегодно в США и Европе регистрируется около 50-100 новых случаев на миллион человек, дети и взрослые составляют примерно одинаковое количество<sup>[2,4]</sup>. ИТП детского возраста отличается от ИТП взрослых по патогенезу, дифференциальной диагностике и лечению. Также существенные различия существуют между изолированным заболеванием (первичная ИТП) и заболеванием, развившимся на фоне предрасполагающих состояний (вторичная ИТП). В этом разделе мы фокусируем внимание на первичной ИТП взрослых. Обзоры, посвященные вторичной и детской ИТП, читатель может найти в других источниках<sup>[1,2,5]</sup>. Практические рекомендации, касающиеся ИТП, могут публиковаться Американским Обществом Гематологии (the American Society of Hematology)<sup>[6]</sup> и британским комитетом стандартов в гематологии (British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force)<sup>[7]</sup>.

**ПАТОГЕНЕЗ** У 50-60% пациентов с ИТП тромбоциты связаны антителами-иммуноглобулинами класса G (IgG), которые распознают один из многих гликопротеинов (GP) поверхности мембраны тромбоцитов, включая GPIIb-IIIa, GPIb-IX и GPIa-IIIa<sup>[8]</sup>. Связанные с антителами тромбоциты опознаются Fcγ рецепторами тканевых макрофагов, в которых в результате фагоцитируются. Основные причины, приводящие к продукции аутоантител, неизвестны. Т- и В-лимфоциты, реагирующие с тромбоцитарными аутоантигенами могут быть

обнаружены в периферической крови и селезенке пациентов с ИТП<sup>[9,10]</sup>, также была продемонстрирована продукция аутоантител клетками селезенки, крови и костного мозга<sup>[10,11]</sup>. К тому же очевидно нарушение продукции цитокинов в сочетании с активацией Th0/Th1 клеток (возрастание IL-2 и IFN $\gamma$ , снижение вплоть до отсутствия IL-10) и редукция Th3 ответа<sup>[12-14]</sup>.

Нормальный уровень тромбопоэтина может свидетельствовать о нормальном либо повышенном количестве мегакариоцитов<sup>[15]</sup>. Однако изучение жизненного цикла тромбоцитов у пациентов с ИТП чаще показывает нормальную или редуцированную, чем повышенную, как ожидалось, продукцию тромбоцитов<sup>[16,17]</sup>. Это свидетельствует как об угнетении продукции, так и о повышении деструкции тромбоцитов. Недавние исследования *in vitro* показали снижение продукции и созревания мегакариоцитов в присутствии плазмы большого ИТП, что заставляет думать об индуцированной антителами супрессии мегакариоцитов<sup>[18,19]</sup>.

Отсутствие определяемых антиген-специфичных аутоантител на тромбоцитах у ряда больных с ИТП может означать присутствие антител к другим поверхностным мембранным антигенам тромбоцитов, обнаружение которых лимитировано чувствительностью методов определения, или наличие других механизмов. Недавние исследования показали, что деструкции тромбоцитов может содействовать индуцированный Т-лимфоцитами лизис<sup>[20]</sup>.

**ПРЕЗЕНТАЦИЯ** Чаще всего ИТП развивается у женщин во второй и третьей жизненной декаде<sup>[21]</sup>, однако встречается у лиц обоих полов в любом возрасте<sup>[4,22]</sup>. Обычно у больных в течение нескольких дней развивается петехиальная сыпь или пурпура, что сопровождается понижением количества тромбоцитов до  $10 \times 10^3 - 20 \times 10^3$  ч/мкл. Спонтанные интракраниальные геморрагии или другие внутренние кровотечения в отсутствии глубокой тромбоцитопении ( $< 5 \times 10^3$ /мкл) возникают редко. При уровне тромбоцитов  $30 \times 10^3 - 50 \times 10^3$ /мкл может наблюдаться легкая кровоточивость; уровень тромбоцитов свыше  $50 \times 10^3$ /мкл обычно выявляется случайно. В некоторых случаях симптомы кровоточивости не соответствуют уровню тромбоцитов в крови, т.к. связанные с антителами тромбоциты нефункциональны<sup>[23]</sup>. Большинство пациентов с ИТП по-разному относятся к состоянию своего здоровья, даже при наличии жалоб и недомогания.

**ДИАГНОСТИКА** Диагноз первичной ИТП устанавливается путем исключения. При тщательном сборе анамнеза необходимо исключить прием препаратов, которые могли бы вызвать тромбоцитопению<sup>[22]</sup>, в т.ч. наследственную тромбоцитопению<sup>[24]</sup>, посттрансфузионную пурпуру, или нарушения, сопровождающие вторичную тромбоцитопению (см. ниже). При физикальном исследовании выявляются признаки кровоточивости. Наличие аденопатии или спленомегалии должно наводить на мысль о другом диагнозе. Показатели гемограммы, за исключением уровня тромбоцитов, должны быть нормальными, кроме случаев с выраженной кровоточивостью или иммунным гемолизом. Исследование мазка периферической крови важно для исключения псевдотромбоцитопении<sup>[25]</sup> и других гематологических состояний. Тромбоциты обычно крупные, однако приближение размеров тромбоцитов к размерам эритроцитов или обнаружение необычно мелких тромбоцитов должно сразу навести на мысль о наследственной тромбоцитопении<sup>[24]</sup>. Изучение костного мозга не является обязательным для постановки диагноза, если проявления заболевания типичны, однако оно рекомендовано при выявлении у пациента других гематологических нарушений и для больных старше 60 лет<sup>[6]</sup>. Если пункция костного мозга произведена, в миелограмме при световой микроскопии выявляется нормальное или повышенное количество мегакариоцитов без признаков дисплазии. В типичном случае ИТП дополнительных методов диагностики не требуется<sup>[6,7]</sup>. Ответ на терапию является дополнительным критерием диагностики.

Обследование лиц, инфицированных ВИЧ и/или вирусом гепатита С, выявляет высокий риск тромбоцитопении, целесообразность тестирования на *Helicobacter pylori* в настоящее время является спорной (см. ниже). ИТП может развиваться у больных с системным эритематозным люпусом, антифосфолипидным синдромом, В-клеточными опухолями, иммунными нарушениями в щитовидной железе, либо на фоне различных гипогаммаглобулинемий, а также у пациентов,

перенесших аутологичную трансплантацию костного мозга или стволовых клеток. Перечисленные состояния, за исключением субклинических вариантов заболеваний щитовидной железы, обычно бывает очевидным. Серологические и другие тесты при отсутствии характерных признаков или симптомов имеют ограниченную информативность, за исключением тестов на антифосфолипидные антитела<sup>[28]</sup>. Приблизительно в 1% пациенты с ИТП страдают сопутствующей гемолитической анемией (синдром Эванса), еще меньший процент имеет сопутствующую иммунную нейтропению; все это снижает вероятность благоприятного прогноза заболевания. В отношении полезности и необходимости определения количества антитромбоцитарных антител существуют различные мнения. Используемые для обнаружения антитромбоцитарных антител антигенспецифичные методы имеют чувствительность приблизительно 49%-66%, специфичность 78%-92% и диагностическую ценность 80%-83%<sup>[29-31]</sup> при сравнении пациентов с ИТП и здоровых лиц. Межлабораторное совпадение составляет 55%-67%<sup>[32]</sup>. Положительный антиген-специфичный анализ однозначно подтверждает диагноз иммунной тромбоцитопении, однако отрицательный тест не может быть его опровержением<sup>[31]</sup>. Ни в одном исследовании результаты данного анализа не явились критерием для пересмотра диагноза или подбора терапии.

**ЛЕЧЕНИЕ** Терапевтические подходы зависят от выраженности кровоточивости. Цель лечения заключается в поддержании адекватного гемостатического уровня тромбоцитов ( $>20 \times 10^3 - 30 \times 10^3$ /мл), при этом максимально снизить токсичность препаратов. Рисунок 1 демонстрирует алгоритм лечения хронической ИТП взрослых, в табл. 1 указаны дозы препаратов, время ожидаемого ответа и возможные побочные эффекты.

**Таблица 1.** Программы, используемые при рефратерной хронической ИТП.

Терапия	Дозы	Время ответа	Побочные эффекты
Преднизолон	1-1,5 мг/кг/д внутрь	1-4-недели	Гипокалиемия, желудочные расстройства, задержка натрия и жидкости, миопатия, остеопороз, риск инфекции, психозы
Дексаметазон	40 мг/день	1-4-недели	Те же, что у преднизолона
Ритуксимаб	375 мг/м <sup>2</sup> в/в	3-4 недели	Лихорадка, озноб, головная боль, бронхоспазм, глубокая редукция В-клеток и склонность к инфекциям
Даназол	200 мг внутрь 4 раза в день	3-4 месяца	Прибавка в весе, задержка жидкости, себорея, гирсутизм, изменения голоса, акне, аменарей, головная боль, гепатотоксичность, тромбоцитопения.
Колхицин	0,6 мг внутрь 3 раза в день	4-8 недель	Диарея, тошнота, рвота
Дапсон	75-100 мг внутрь в день	4-8 недель	Гемолиз, агранулоцитоз, апластическая анемия, эксфолиативный дерматит, токсический гепатит, холестатическая желтуха, периферическая нейропатия.
Циклофосфамид	150 мг внутрь в день	2-10 месяцев	Цитопении, геморрагический цистит, желудочно-кишечные симптомы, стерилизация, вторичная онкогенность <sup>1</sup> .
Азатиоприн	150 мг внутрь в день	2-10 месяцев	Цитопении, желудочно-кишечные симптомы, вторичная онкогенность <sup>1</sup> .
Циклоспорин	1,25-2,5 мг/кг внутри 2 р/день	Различно	Почечная недостаточность, гепатотоксичность, гипертензия, тремор, гирсутизм, гиперплазия десен, гипомагниемия, вторичная онкогенность <sup>1</sup> .
Мукофенолат мофетил	0,5-1,0 г внутри 2 р/день	3-4 недели	Диарея, лейкопения, головная боль, вторичная онкогенность <sup>1</sup> .

Высокие дозы циклофосфана	1,0-1,5 г/м <sup>2</sup> в\в	1-4 недели	Цитопении, геморрагический цистит, гастроинтестинальные симптомы, стерилизация, кардиомиопатия, мукозиты, вторичная онкогенность <sup>1</sup> .
Комбинированная химиотерапия	Различные комбинации <sup>[64]</sup>	1-4 недели	Цитопении, геморрагический цистит, алоpecia, дерматиты, анафилаксия, гастроинтестинальные симптомы, стерилизация, кардиомиопатия, мукозиты, вторичная онкогенность <sup>1</sup> .
Винкристин	1-2 мг в\в за неделю	7-10 дней	Периферическая нейропатия, алоpecia, запор, местное повреждение тканей в месте инъекции при экстравазальном попадании.
Винбластин	5-10 мг в\в за неделю	7-10 дней	Лейкопения, алоpecia, запор, местное повреждение тканей в месте инъекции при экстравазальном попадании.
Колонии стафилакока «А»		1-2 недели	Генирализованный болевой синдром, лихорадка, озноб, сыпь, тошнота, рвота, респираторный дистресс-синдром, локальные васкулиты.

1. Лимфопролиферативные нарушения, а также острый лейкоз могут развиваться при применении данных препаратов.

**ГОСПИТАЛИЗАЦИЯ И ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ** Госпитализация должна быть обоснована рядом причин:

- а) пациенты, у которых впервые выявлен уровень тромбоцитов  $<10 \times 10^3 - 20 \times 10^3$ /мл и нет реакции на терапию;
- б) больные с уже установленным диагнозом ИТП, чей уровень тромбоцитов ниже  $5 \times 10^3$ /мл;
- с) больные с выраженными слизисто-кожными, внутренними кровотечениями, а также геморрагиями в ЦНС.

Терапия включает в себя мероприятия, направленные на снижение риска кровотечения, такие как исключение препаратов, ухудшающих функцию тромбоцитов, контроль кровяного давления, минимизация травматизации, использование местных кровоостанавливающих препаратов ( $\epsilon$ -аминокапроновая кислота при носовых кровотечениях, прогестерон при вагинальных кровотечениях). Лечение начинают незамедлительно с введения внутривенного иммуноглобулина (в/в Ig) в дозе 1 г/кг/д 1-3 дня подряд и/или внутривенного метилпреднизолона (1-2 г/д – 3 дня подряд) до достижения уровня тромбоцитов  $50 \times 10^3$ /мл<sup>[1,33,34]</sup>. В/в иммуноглобулин, как правило, переносится хорошо, однако в редких случаях может развиваться асептический менингит, острая почечная недостаточность, легочная недостаточность или гемолиз. Анти-D-антитела в дозе 75 мг/кг могут быть рассмотрены как альтернатива в/в Ig, однако опыт применения его в экстренных ситуациях небольшой<sup>[35]</sup>. Трансфузии тромбоцитов производятся при кровотечениях, угрожающих жизни или какому-либо органу<sup>[36]</sup>. Рекомбинантный фактор VII может быть эффективным у пациентов, не отвечающих на стандартную терапию<sup>[37]</sup>.

**НАЧАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ** Большинству пациентов на начальных этапах лечения назначается преднизолон (1 мг/кг/д). Анти-D-антитела (50-75 мг/кг/д) могут быть использованы у Rh<sup>+</sup> лиц, которые не переносят кортикостероиды либо имеют противопоказания к их использованию<sup>[38,35]</sup>. Анти-D может привести к невыраженной гемолитической анемии, которая обычно переносится хорошо, однако было доложено и о исключительно редких случаях тяжелого интраваскулярного гемолиза<sup>[39]</sup>. Дополнительная терапия в/в Ig (1г/кг/д в течение двух дней) присоединяется, если уровень тромбоцитов сохраняется в пределах  $20 \times 10^3 - 30 \times 10^3$ /мл несмотря на несколько дней применения кортикостероидов либо при выраженной кровоточивости. В ряде случаев оправдано дополнительное назначение в/в метилпреднизолона (30 мг/кг – до 1 г). Терапия обычно не назначается пациентам с уровнем тромбоцитов выше  $30 \times 10^3$ /мл, при условии отсутствия признаков кровоточивости и таких сопутствующих состояний, как неконтролируемая

гипертензия, язвенная болезнь в фазе обострения, недавние хирургические вмешательства, травмы головы<sup>[6]</sup>.

По поводу продолжительности терапии не существует единого мнения. Мы обычно проводим терапию кортикостероидами в течение минимум 3-4 недель, либо до достижения желаемого ответа. Степень ответа 50%-90%.

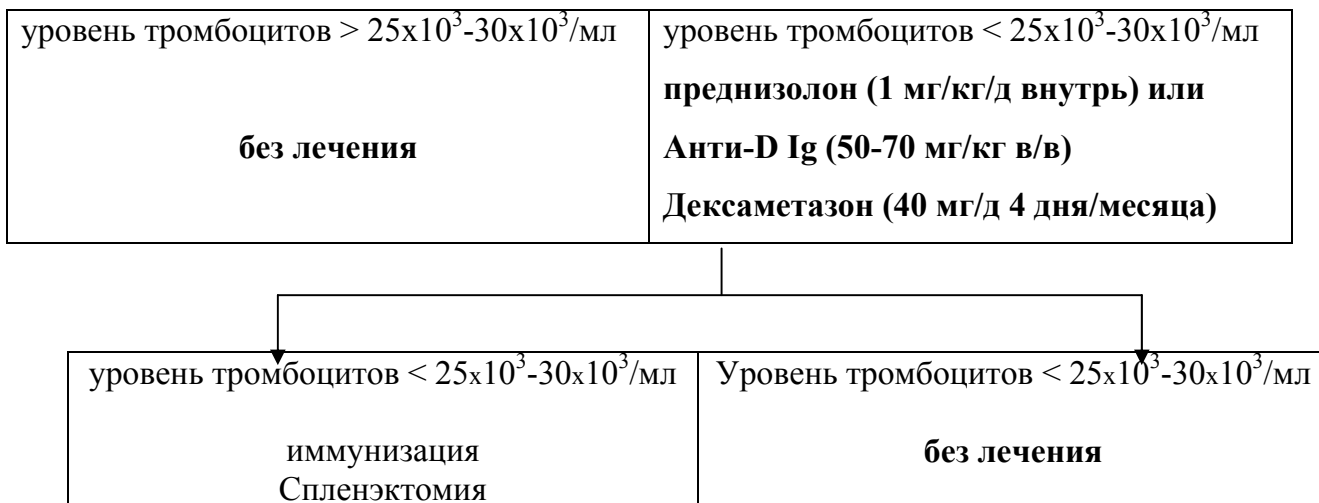
**РОЛЬ HELICOBACTER PYLORI** Ранние исследования в Италии и Японии<sup>[45,46]</sup> доложили о повышенной инфицированности больных с ИТП *H.Pylori*, а также поддержание частичной или полной ремиссии у многих пациентов после иррадикации данного микроорганизма. Однако недавние проспективные исследования в США не выявили повышенной встречаемости *H.Pylori* у пациентов с ИТП. Между тем, не существует обоснованных рекомендаций о необходимости тестирования и /или лечения *H.Pylori* у больных с хронической ИТП.

**СПЛЕНЭКТОМИЯ** Спленэктомия является основным резервным методом лечения ИТП у взрослых. Время проведения оперативного вмешательства зависит от тяжести заболевания, выраженности побочных эффектов первичной терапии, степени физической активности пациента и его согласия. Большинство гематологов рекомендуют проводить спленэктомию, если спустя 3-6 месяцев лечения больному требуется более 10-20 мг/д преднизолона, другие – более длительное внимательное наблюдение за больным. В/в Ig, анти-D Ig или пульс-терапия кортикостероидами используются для поднятия уровня тромбоцитов перед операцией, однако спленэктомия может быть безопасно проведена и при достаточно низком уровне тромбоцитов. В профилактических трансфузиях тромбоцитов чаще всего необходимости нет. Приблизительно 75%-85% пациентов достигают гемостатического ответа после спленэктомии<sup>[6,40,48,49]</sup>; из них у 25%-40% спустя 5-10 лет может наступить рецидив<sup>[40,50]</sup>. Вероятность ответа не может быть определена доступными методами, однако, если пациент был тотально рефрактерен к предыдущей терапии, прогноз хорошего результата невысок, особенно у пожилых<sup>[48]</sup>, больных с вторичными формами ИТП<sup>[5]</sup> и, возможно, у тех, чей клиренс разрушения тромбоцитов в печени высок<sup>[51]</sup>. Результаты лапараскопических и традиционных трасабдоминальных хирургических подходов сопоставимы<sup>[52]</sup>, однако после лапараскопических вмешательств восстановление проходит быстрее. Облучение селезенки является резервным методом при наличии показаний к спленэктомии, но высоком хирургическом риске<sup>[53]</sup>. Наибольший риск при спленэктомии – это тяжелый бактериальный сепсис, который развивается менее чем у 1% больных с неосложненной ИТП<sup>[54]</sup>. Возможность иммунизации поливалентной пневмококковой, *Haemophilus influenzae* тип В, и квадριвалентной менингококковой полисахаридной вакциной зависит от возраста и иммунного анамнеза и может назначаться как минимум за 2 недели до спленэктомии<sup>[55,56]</sup>. Пожизненный прием 250-500 мг 2 р/д внутрь феноксиметилпенициллина или 500 мг внутрь 2 р/д эритромицина был недавно рекомендован в Великобритании, но не применяется в США. Рекомендована ревакцинация от пневмококка каждые 5-10 лет. В дальнейшем все заболевания, сопровождающиеся подъемом температуры тела, требуют тщательного наблюдения, профилактическое назначения в/в антибиотиков обосновано при различных системных заболеваниях при температуре  $\geq 101^{\circ}\text{F}$ , для предотвращения развития сепсиса.

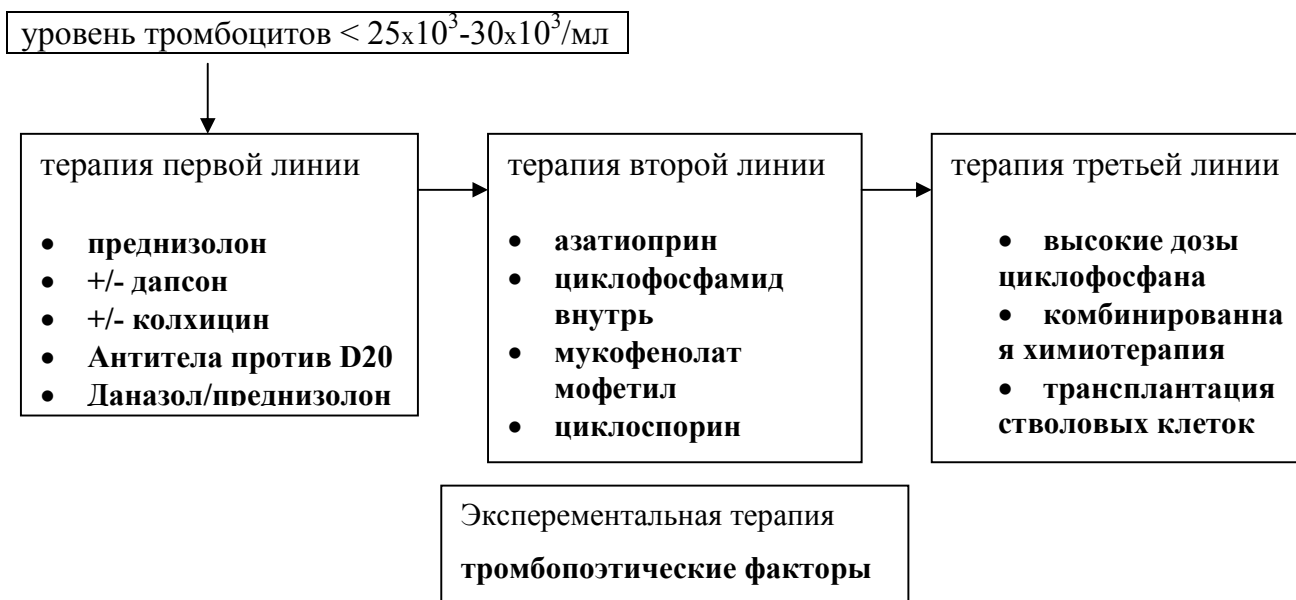
## ЭКСТРЕННАЯ ТЕРАПИЯ

**в/в Ig (1,0 г/кг/д 2-3дня) и/или  
метилпреднизолон (1,0 г/д 3 дня)  
+/- трасфузия тромбоцитов  
+/- фактор VIa**

## НАЧАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ



## ТЕРАПИЯ ПРИ ОТСУТСТВИИ ЭФФЕКТА ПОСЛЕ СПЛЕНЭКТОМИИ



**Рисунок 1.** Лечение ИТП взрослых (другие формы заболевания лечатся иначе, следовательно, требуют уточнения). Неотложная терапия назначается при критически низком уровне тромбоцитов ( $< 10 \times 10^3$ /мл) или активной кровоточивости (кровотечении). Начальная (инициальная) терапия обычно начинается с назначения преднизолона, однако некоторые клиницисты предпочитают анти-D-Ig (антитела против RhD эритроцитарных антигенов) или пульс-терапию дексаметазоном. Лечение рефрактерных форм обычно протекает в показанном порядке; экспериментальная терапия, вероятно, будет применяться со временем, с учетом токсичности по сравнению со стандартной терапией.

**ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ, РЕФРАКТЕРНЫХ К СПЛЕНЭКТОМИИ** Около 40%-50% пациентов с ИТП не отвечают на спленэктомию либо отвечают очень коротко и требуют дополнительной терапии – они характеризуются как рефрактерные. Рефрактерные пациенты обычно медленно отвечают на последующее лечение, в значительной степени подвержены проявлениям ИТП и побочным эффектам от терапии. Смертность в этой группе составляет приблизительно 8%-15%<sup>[57-59]</sup>. К настоящему времени проведено мало рандомизированных исследований, изучавших эффективность терапии рефрактерной ИТП<sup>[60]</sup>, терапевтические рекомендации основываются на небольших неконтролируемых исследованиях и клиническом опыте авторов.

Недавно был продемонстрирован<sup>[59]</sup> длительно сохраняющийся (медиана 110 месяцев) эффект у 105 взрослых пациентов с ИТП, среди которых 75 в конечном счете достигли стабильной ремиссии. Стабильная ремиссия подтверждалась, если достигался уровень тромбоцитов  $>30 \times 10^3/\text{мл}$  (51 пациент) либо этот уровень сохранялся на поддерживающей терапии (24 пациента). Остается неясным, достигнуты ли описанные ремиссии благодаря терапии или они были следствием естественного течения заболевания. В среднем ремиссии достигались медленно и длились максимально 4 года.

**КРИТЕРИИ ТЕРАПИИ** Малоподвижные пациенты со стабильным уровнем тромбоцитов  $>20 \times 10^3 - 30 \times 10^3$  чаще всего не нуждаются в терапии. Пациенты с активным стилем жизни нуждаются в пристальном контроле. Лечение необходимо тем, у кого низок уровень тромбоцитов и/или имеются признаки активной кровоточивости. Терапия должна быть индивидуализирована, зависеть от уровня активности пациента и сопутствующих факторов риска, которые могут приводить к кровотечениям. Также терапия должна изменяться в зависимости от клинической ситуации. Например, по возможности следует избегать использования алкилирующих агентов у молодых людей и тех, кто планирует иметь детей в будущем, исключать препараты, имеющих сопутствующие патологические эффекты (заболевания костей, сердца, предстательной железы и т.д.). Пожилые пациенты чаще страдают тяжелыми кровотечениями и у них более выражены побочные эффекты терапии. Прежде чем начать дополнительное лечение, рефрактерные пациенты должны быть исследованы на предмет наличия добавочной селезенки при помощи МРТ или методов сканирования (например, радиоизотопный метод с мечеными эритроцитами). При наличии добавочной селезенки необходимо серьезно обсудить ее удаление, однако вероятность ответа при этом – менее 25%.

**ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ТАКТИКА** Необходимо соотнести ущерб, наносимый болезнью пациенту, возможный риск, связанный с побочными эффектами препаратов, и вероятность их успешного применения. Наличие тяжелых слизистых геморрагий, кровоизлияний в ЦНС и других внутренних кровотечений говорит о необходимости экстренной терапии (см. выше), которую следует повторять так часто, как это необходимо, пока тромбоцитопения не будет контролироваться стандартными формами терапии. Рекомендуется дальнейшее продолжение лечения, однако различные клинические ситуации требуют индивидуальной модификации. В большинстве случаев для стабилизации уровня тромбоцитов на ранних этапах терапии требуется дополнительное назначение кортикостероидов. Данные, касающиеся индивидуальных схем терапии, можно получить в опубликованных обзорах<sup>[1,6,40]</sup>.

**ТЕРАПИЯ ПЕРВОЙ ЛИНИИ** К препаратам терапии первой линии относятся преднизолон, ритуксимаб и даназол. Данные средства имеют умеренный риск побочных эффектов и могут применяться в описанном ниже порядке.

Преднизолон в дозе 1,0 мг/кг/д является препаратом выбора у рефрактерных пациентов. Во избежание развития побочных эффектов безопасный уровень тромбоцитов должно поддерживать, используя дозу кортикостероидов, допустимую для длительного использования

( $\leq 10$  мг/д). Больные могут быть успешно переведены на колхицин (0,6 мг внутрь 2-3 р/д)<sup>[61]</sup> или дапсон (75 мг внутрь)<sup>[62]</sup>. Исходно эти препараты назначаются параллельно с преднизолоном, доза которого постепенно снижается вплоть до полной отмены. Пациенты должны быть защищены от дефицита глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы, вызванного применением дапсона, который может привести к тяжелому гемолизу. Ряд клиницистов использует пульс-терапию дексаметазоном (40 мг/д 4 дня каждые 4 недели – 4-6 циклов) как альтернативу преднизолону<sup>[63]</sup>. В данном случае ответ, как правило, быстрый, однако более выражены побочные эффекты.

Ритуксимаб (химерные анти-CD20 моноклональные антитела), назначается пациентам, потерпевшим неудачу при использовании кортикостероидов либо требующим доз кортикостероидов, неприемлемых для длительного использования. Ответ при использовании ритуксимаба (375 мг/м<sup>2</sup> в/в 1 р/нед №4) обычно достигается спустя 3-4 недели после первой инфузии, в редких случаях требуется до 3-4 месяцев. Стабильная полная или частичная ремиссия достигается у одной трети пациентов, однако длительный безрецидивный период пока не достигался<sup>[64]</sup>. Наибольшие побочные эффекты чаще всего развиваются во время первой инфузии (лихорадка, озноб, гипотензия, бронхоспазм и др.). Может развиваться сильное и длительное истощение В-клеток, но серьезные инфекции развиваются редко. Тяжелые побочные эффекты после инфузии (в т.ч. и заканчивающиеся смертью пациента) были отмечены при использовании ритуксимаба для лечения других заболеваний. Опыт показал, что пациенты, у которых развился рецидив после терапии ритуксимабом, обычно нечувствительны к повторным курсам.

Даназол (200 мг внутрь 2 р/д) назначается вначале параллельно с полной дозой преднизолона (1 мг/кг/д)<sup>[65]</sup>. Ответ достигается медленно, и терапия должна продолжаться 3-6 месяцев. Отвечающим на данную терапию пациентам дозу преднизолона постепенно снижают и, по возможности, полностью отменяют. Даназол необходимо принимать в полной дозе в течение 1 года, затем постепенно снижать дозу до 50 мг/д каждые 4 месяца. Функция печени должна контролироваться ежемесячно. Некоторые пациенты нуждаются в непрерывном лечении  $\pm$  использовании небольших доз преднизолона для поддержания ремиссии.

**ТЕРАПИЯ ВТОРОЙ ЛИНИИ** Далее используются пероральные циклофосфамид или азатиоприн. При использовании циклофосфана эффект достигается быстро, однако выше риск серьезных побочных эффектов. В связи с этим выбор препарата зависит от ургентности клинической ситуации, так как при использовании обоих препаратов ответ достигается примерно в одинаковом проценте случаев (20%-40%). Также могут применяться циклоспорин и мукофенолат мофетил, однако их использование изучено мало.

Стартовая доза циклофосфана, не приводящая к глубокой нейтропении, составляет 150 мг/д внутрь (обзор в ссылке 12). Ответ достигается в течение 8-12 недель, и если уровень тромбоцитов нормализуется, терапию продолжают в полной дозе еще в течение трех месяцев, после чего ее можно прекратить. В случае рецидива потенциальный отдаленный риск (например вторичная онкогенность, миелодисплазия) должен быть строго соотнесен с возможной пользой от возобновления лечения. С целью профилактики геморрагического цистита больные должны употреблять ежедневно как минимум 2 литра жидкости. Показатели гемограммы должны контролироваться еженедельно.

Обычная стартовая доза азатиоприна, не приводящая к глубокой нейтропении, составляет 150 мг/д внутрь (обзор в ссылке 12). Ответ на азатиоприн достигается медленно (приблизительно 3-6 месяцев). При достижении эффекта терапия должна быть продолжена в полной дозе еще 18 месяцев, затем доза препарата постепенно снижается, вплоть до полной отмены. При возникновении рецидива решение о возобновлении терапии азатиоприном необходимо взвесить с теоретическим риском осложнений, связанных с длительным применением. Неизвестны случаи ответа на циклофосфамид или азатиоприн среди пациентов, не ответивших на остальные препараты, используемые при лечении ИТП.

Приблизительная доза циклоспорина составляет 1,25-2,5 мг/кг внутрь; доза скорректирована с учетом действия циклоспорина на функцию почек (уровень креатинина).



Авторы одного из исследований описали 5 полных и 5 частичных ремиссий, достигнутых среди 18 пост-спленэктомированных больных; у 30% пациентов терапию циклоспорином прерывали в связи с развитием побочных эффектов (гипертензия, миалгии, головная боль)<sup>[68]</sup>.

Мукофенолат мофетил<sup>[69]</sup> также может быть использован, однако изучено мало пациентов, применявших данный препарат. В одном из исследований ответ был получен у 15 из 23 пациентов с разбросом в продолжительности лечения от 1 до 39 месяцев. Терапию начинали с 500 мг 2 р/д внутрь, через 2 недели доза увеличивалась до 1000 мг 2 р/д. Получено минимальное количество побочных эффектов.

**ТЕРАПИЯ ТРЕТЬЕЙ ЛИНИИ** Высокие дозы циклофосфана и комбинированная химиотерапия используются как резерв для лечения больных, рефрактерных к вышеописанным препаратам, которые имеют угрожающие жизни симптомы и экстремально низкий уровень тромбоцитов ( $<10 \times 10^3$ /мл). Высокие дозы циклофосфана должны назначаться в первую очередь в связи с простотой использования и невысокой стоимостью. При развитии выраженной нейтропении (нейтрофилы  $<0,5 \times 10^3$ /мл) профилактически должны назначаться антибиотики, вплоть до достижения безопасных цифр нейтрофилов.

Терапия высокими дозами циклофосфана<sup>[70]</sup> назначается в дозе 1,0-1,5 г/м<sup>2</sup> с четырехнедельным интервалом. Терапия должна быть остановлена, если после проведения двух курсов ответ не получен. Ответившие больные должны получить еще минимум три курса. Назначается большое количество жидкости (3-4 литра жидкости ежедневно – в/в либо внутрь, в течение лечения и еще как минимум 3 дня после). Контроль гемограммы следует производить часто в течение первых двух недель лечения и далее еженедельно в связи с угрозой развития нейтропении.

Успешно применяются различные комбинации химиопрепаратов, однако подобным образом было пролечено лишь небольшое количество пациентов<sup>[71]</sup>. В одном из исследований длительное наблюдение 12 пациентов (35-150 месяцев) показало 5 полных и 1 частичную ремиссию<sup>[72]</sup>. Как и при пульс-терапии циклофосфамидом, пациенты должны потреблять как минимум 2 литра жидкости ежедневно, включая 3-4 дня после лечения. Частый контроль гемограммы необходим для контроля нейтропении.

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ** В настоящее время изучаются потенциальные терапевтические подходы, такие как использование ростовых факторов, стволовых клеток и дополнительные модели иммуносупрессии.

В одном из исследований у 2 из 4 пациентов развился временный тромбоцитоз после назначения костномозгового ростового фактора (негликозилированная редуцированная форма человеческого тромбопоэтина)<sup>[73]</sup>. Этот препарат не получил широкого клинического применения в связи с наличием недопустимых побочных эффектов (тромбоцитопения у нормальных реципиентов и пациентов с онкологией). Недавно проводилось исследование по подбору дозировок с использованием AMG 531 – молекулы, которая активизирует тромбопоэтиновые рецепторы. Было показано временное повышение уровня тромбоцитов у 8 из 12 пациентов с ИТП (среди которых пятеро с неэффективной спленэктомией) при использовании дозы  $\geq 3,0$  мг/кг<sup>[74]</sup>.

Другая исследовательская группа доложила о результатах трансплантации стволовых клеток у 14 пациентов с рефрактерной ИТП<sup>[75]</sup>. В этой группе шестеро больных достигли стабильного уровня тромбоцитов  $>100 \times 10^3$ /мл и двое получили частичный ответ (время наблюдения 9-42 мес.). Смертей, ассоциированных с проведением трансплантации, и серьезных осложнений не отмечалось.

Результаты начальных исследований по иммуносупрессивному использованию моноклональных антител CD154, которые блокируют ко-стимулирующую активность В-клеток, продемонстрировали эффективность<sup>[66,67]</sup>, однако со временем использование препарата было прекращено в связи с развитием тромбозов и других нарушений у ряда пациентов.

**ДРУГИЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ** Алкалоиды *Vinca* сейчас используются нечасто, т.к. ответы чаще всего транзиторны и лечение винкристином осложняется периферической нейропатией. Периодически больные могут поддерживаться винбластином, который вызывает нейропатию реже. Иногда отмечаются эффекты после *ex vivo* перфузии плазмы через колонии *стиафиококкового протеина А*, однако использование этого метода ограничено в связи с тяжелыми побочными эффектами.

**НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ ПО КОНТРОЛЮ ЗА КРОВОТОЧИВОСТЬЮ**  $\epsilon$ -аминокапроновая кислота используется при геморрагиях в слизистые. Нагрузочная доза 0,1 г/кг назначается через 30-60 мин followed by 6 g every 6 h. Существует потенциальная возможность развития побочных эффектов, однако два исследования показали небольшое количество осложнений и внушительную эффективность<sup>[76]</sup>. Полоскание рта *Tranexamic acid* с успехом применяется у пациентов с кровоточивостью слизистой полости рта. Прогестиновые агенты могут быть использованы у женщин с меноррагиями.

**ИДИОПАТИЧЕСКАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКАЯ ПУРПУРА И БЕРЕМЕННОСТЬ** ИТП встречается в 0,1-1/1000 беременностей и служит причиной примерно 3% случаев тромбоцитопений в родах<sup>[77]</sup>. Беременность, как правило, не противопоказана женщинам с ИТП, однако при этом могут развиваться осложнения как у матери, так и у плода, в связи с чем необходим дополнительный контроль и терапия. Было опубликовано несколько исчерпывающих обзоров<sup>[7,78,79]</sup>. В дополнение к общей для всех пациентов с возможной ИТП дифференциальной диагностике необходимо исключить специфичные для беременности состояния, которые могут стать причиной тромбоцитопении. Это и гипертония беременных, и HELLP-синдром (гемолиз, повышение печеночных ферментов и снижение уровня тромбоцитов), а также акушерские причины ДВС-синдрома, микроангиопатические гемолитические процессы и гестационная тромбоцитопения<sup>[80]</sup>. Недавно также говорилось о вторичной, мягкой тромбоцитопении беременных, которая выявлена у 5%-8% здоровых женщин с неосложненной беременностью и составляет приблизительно 75% всех случаев тромбоцитопений, возникающих в этот период<sup>[81]</sup>. Чаще всего тромбоцитопения неглубокая (уровень тромбоцитов  $>70 \times 10^3$ /мл в 95% случаев) и не влияет на здоровье матери и плода. Уровень тромбоцитов, как правило, возвращается к нормальному в течение двух месяцев после родов. ИТП должна быть заподозрена, если в начале беременности обнаружена выраженная изолированная тромбоцитопения, однако особенности гестационной тромбоцитопении могут быть проблемой. Уровень тромбоцитов снижается в течение нормальной беременности. У женщин с тромбоцитопенией он должен контролироваться как минимум раз в месяц в течение первых двух триместров, один раз в две недели в третьем и еженедельно при приближении срока родов. Кортикостероиды могут обострять гестационный диабет, остеопороз, гипертензию, и, возможно, прерывание беременности, преждевременные роды<sup>[78]</sup>. От спленэктомии по возможности нужно воздержаться, в случае острой необходимости – выполнять ее во втором триместре. Даназол, циклофосфамид, алкалоиды *vinca* и другие потенциально тератогенные агенты (возможно за исключением азатиоприна) должны быть исключены. Анти-D Ig может применяться и быть эффективным, однако его применение ограничено<sup>[82]</sup>. В/в Ig может применяться с успехом, также как и у других пациентов. В идеале, уровень материнских тромбоцитов должен поддерживаться на уровне, превышающем  $30 \times 10^3$ /мл в течение беременности, и выше  $50 \times 10^3$ /мл ближе к сроку родов, это позволяет минимизировать потребность в трансфузиях тромбоцитов в случае необходимости кесарева сечения<sup>[6,7,83]</sup>.

Кровотечения после вагинальных родов развиваются нечасто, и, как правило, у женщин с глубокой тромбоцитопенией<sup>[78,79]</sup>. Кровопотери во время кесарева сечения обратно пропорциональны количеству тромбоцитов, если оно ниже  $50 \times 10^3$ <sup>[78]</sup>. В отношении того, что при минимальном уровне тромбоцитов  $50 \times 10^3$  –  $100 \times 10^3$  необходима эпидуральная анестезия, существуют различные мнения<sup>[7,84]</sup>. Описаны критерии применения гепаринопрофилактики после кесарева сечения<sup>[7]</sup>. ИТП не является противопоказанием к грудному вскармливанию.

Примерно у 4% новорожденных выявляется выраженная тромбоцитопения (менее  $20 \times 10^3$ ), у некоторых уровень тромбоцитов бывает ниже  $5 \times 10^3$ , если не присутствуют аллоантитела<sup>[85]</sup>. Обычно не бывает существенных различий между уровнем материнских и неонатальных тромбоцитов. Исследования, проведенные антенатально, не могут отразить неонатальный уровень тромбоцитов, и материнский ответ на лечение не может гарантировать благополучный неонатальный ответ. Только первичный неонатальный ответ является показателем ожидаемого уровня неонатальных тромбоцитов при последующих беременностях<sup>[86]</sup>. Риск интракраниальных геморрагий составляет <1%, он, вероятно, ниже, чем риск кровотечений при чрезкожной пункции umbilicalной вены у существенно пораженных новорожденных<sup>[7,77]</sup>. Нет доказательств того, что данный риск снижается при проведении кесарева сечения<sup>[87]</sup> или назначения материнской терапии. Обычно выбор тактики ведения родов базируется исключительно на акушерском опыте<sup>[7,77]</sup>. Уровень пуповинных тромбоцитов должен контролироваться у всех новорожденных на протяжении первой недели жизни, так как атака тяжелой тромбоцитопении может быть отсроченной. Для всех новорожденных с глубокой тромбоцитопенией обосновано проведение ЦНС сонограммы даже при отсутствии патологических симптомов.

**The Annual Review of Medicine is online at <http://med.annualreviews.org>**

#### LITERATURE CITED

1. Cines DB, Blanchette VS. 2002. Immune thrombocytopenic purpura. *N. Engl. J. Med.* 346:995–1008
2. George JN, El-Harake MA, Aster RH. 1995. Thrombocytopenia due to enhanced platelet destruction by immunologic mechanisms. In *Williams Hematology*, ed. E Beutler, MA Lichtman, BS Coller, TJ Kipps, pp. 1315–55. New York: McGraw-Hill
3. McMillan R, Imbach P. 2003. Immune thrombocytopenic purpura. In *Thrombosis and Hemorrhage*, ed. J Loscalzo, AI Schafer, pp. 476–95. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins
4. Frederiksen H, Schmidt K. 1999. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. *Blood* 94:909–13
5. Bussel J, Cines DB. 2000. Idiopathic thrombocytopenic purpura, neonatal alloimmune thrombocytopenia, and posttransfusion purpura. In *Hematology: Basic Principles and Practice*, ed. R Hoffman, EJ Benz Jr, SJ Shattil, et al., pp. 2096–114. Philadelphia: Churchill Livingstone
6. George JN, Woolf SH, Raskob GE, et al. 1996. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 88:3–40
7. Provan D, Newland A, Bolton-Maggs P. 2003. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br. J. Haematol.* 120:574–96
8. McMillan R. 2000. Autoantibodies and autoantigens in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Semin. Hematol.* 37: 239–48
9. Kuwana K, Kaburaki J, Ikeda Y. 1998. Autoreactive T cells to platelet GPIIb-IIIa in immune thrombocytopenic purpura. Role in production of anti-platelet autoantibody. *J. Clin. Invest.* 102:1393–402
10. Kuwana M, Okazaki Y, Kaburaki J, et al. 2003. Spleen is the primary site for activation of platelet-reactive T and B cells in patients with immune thrombocytopenic purpura. *J. Immunol.* 168:3675–82
11. McMillan R, Yelenosky RJ, Longmire RL. 1976. Antiplatelet antibody production by the spleen and bone marrow in immune thrombocytopenic purpura. In *Immunoaspects of the Spleen*, ed. JR Battisto, JW Streinlein, pp. 227–37. Amsterdam: North Holland Biomed.
12. Andersson P-O, Olsson A, Wadenvik H. 2002. Reduced transforming growth factor- $\beta$ 1 production by mononuclear cells from patients with active chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br. J. Haematol.* 116:862–67
13. Semple JW, Milev Y, Cosgrave D, et al. 1996. Differences in serum cytokine levels in acute and chronic autoimmune thrombocytopenic purpura: relationship to platelet phenotype and antiplatelet T-cell reactivity. *Blood* 87:4245–54
14. Mouzaki A, Theodoropoulou M, Gianakopoulos I, et al. 2002. Expression patterns of Th1 and Th2 cytokine genes in childhood idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) at presentation and their modulation by intravenous immunoglobulin G (IVIg) treatment: their role in prognosis. *Blood* 100:1774–79
15. Emmons RVB, Reid DM, Cohen RL, et al. 1996. Human thrombopoietin levels are high when thrombocytopenia is due to megakaryocyte deficiency

- and low when due to increased destruction. *Blood* 87:4068–71
16. Stoll D, Cines DB, Aster RH, et al. 1985. Platelet kinetics in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura and moderate thrombocytopenia. *Blood* 65:584–88
  17. Heyns AP, Badenhorst PN, Lotter MG, et al. 1986. Platelet turnover and kinetics in immune thrombocytopenic purpura: results with autologous <sup>111</sup>In-labeled and homologous <sup>51</sup>Cr-labeled platelets differ. *Blood* 67:86–92
  18. Chang M, Nakagawa PA, Williams SA, et al. 2003. Immune thrombocytopenic purpura (ITP) plasma and purified ITP monoclonal autoantibodies inhibit megakaryocytopoiesis *in vitro*. *Blood* 102:887–95
  19. McMillan R, Wang L, Tomer A, et al. 2004. Suppression of *in vitro* megakaryocyte production by antiplatelet autoantibodies from adult chronic ITP patients. *Blood* 103:1364–69
  20. Olsson B, Andersson P, Jernas M, et al. 2003. T-cell-mediated cytotoxicity toward platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Nat. Med.* 9:1123–24
  21. Doan CA, Bouroncle BA, Wiseman BK. 1960. Idiopathic and secondary thrombocytopenic purpura: clinical study and evaluation of 381 cases over a period of 28 years. *Ann. Intern. Med.* 53:861–76
  22. Neylon AJ, Saunders PWG, Howard MR, et al. 2003. Clinically significant newly presented autoimmune thrombocytopenic purpura in adults: a prospective study of a population-based cohort of 245 patients. *Br. J. Haematol.* 122:966–74
  23. Deckmyn H, De Reys S. 1995. Functional effects of human antiplatelet antibodies. *Semin. Thromb. Hemost.* 21:46–59
  24. Drachman JG. 2004. Inherited thrombocytopenia: when a low platelet count does not mean ITP. *Blood* 103:390–98
  25. Bizzao N. 1995. EDTA-dependent pseudothrombocytopenia: a clinical and epidemiological study of 112 cases, with 10 year followup. *Am. J. Hematol.* 50:103–9
  26. Hoxie JA. 2000. Hematologic manifestations of HIV infection. In *Hematology: Basic Principles and Practice*, ed. R Hoffman, EJ Benz Jr, SJ Shattil, et al., pp. 2430–58. Philadelphia: Churchill Livingstone
  27. Zhang L, Li H, Zhao H, et al. 2004. Hepatitis C virus-related adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: experience from a single Chinese center. *Eur. J. Haematol.* 70:196–97
  28. Diz-Kucukkaya R, Hacihanefioglu A, Yenerl M, et al. 2001. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in patients presenting with immune thrombocytopenic purpura: a prospective cohort study. *Blood* 98:1760–64
  29. Brighton TA, Evans S, Castaldi PA, et al. 1996. Prospective evaluation of the clinical usefulness of an antigen-specific assay (MAIPA) in idiopathic thrombocytopenic purpura and other immune thrombocytopenias. *Blood* 88:194–201
  30. Warner MN, Moore JC, Warkentin TE, et al. 1999. A prospective study of protein-specific assays used to investigate idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br. J. Haematol.* 104:442–47
  31. McMillan R, Wang L, Tani P. 2003. Prospective evaluation of the immunobead assay for the diagnosis of adult chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP). *J. Thrombos. Haemostas.* 1:485–91
  32. Berchtold P, Muller D, Beardsley D, et al. 1997. International study to compare antigen-specific methods used for the measurement of antiplatelet autoantibodies. *Br. J. Haematol.* 96:477–83
  33. Godeau B, Chevret S, Varet B, et al. 2002. Intravenous immunoglobulin or high-dose methylprednisolone, with or without oral prednisone, for adults with untreated severe autoimmune thrombocytopenic purpura: a randomized multicenter trial. *Lancet* 359:23–29
  34. von dem Borne AEG, Vos JJE, Pegels JG, et al. 1988. High dose intravenous methylprednisolone or high dose intravenous gammaglobulin for autoimmune thrombocytopenia. *BMJ* 296:249–50
  35. Newman GC, NovoaMV, Fodero EM, et al. 2001. A dose of 75  $\mu$ g/kg/d of i.v. anti-D increases the platelet count more rapidly and for a longer period of time than 50  $\mu$ g/kg/d in adults with immune thrombocytopenic purpura. *Br. J. Haematol.* 112:1076–78
  36. Baumann MA, Menitove JE, Aster RH, et al. 1986. Urgent treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura with singledose gammaglobulin infusion followed by platelet transfusion. *Ann. Intern. Med.* 104:808
  37. Culic S. 2003. Recombinant factor VIIa for refractory hemorrhage in autoimmune idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br. J. Haematol.* 120:909–10
  38. Scaradavou A, Woo B, Woloski BMR, et al. 1997. Intravenous anti-D treatment of immune thrombocytopenic purpura: experience in 272 patients. *Blood* 89:2689–700
  39. Gaines AR. 2000. Acute onset hemoglobinemia and/or hemoglobinuria and sequelae following Rho(D) immune globulin intravenous administration in

- immune thrombocytopenic purpura patients. *Blood* 95:2523–29
40. McMillan R. 1997. Therapy for adults with refractory chronic immune thrombocytopenic purpura. *Ann. Intern. Med.* 126:307–14
41. DiFino SM, Lachant NA, Kirshner JJ, et al. 1980. Adult idiopathic thrombocytopenic purpura. Clinical findings and response to therapy. *Am. J. Med.* 69:430–42
42. Den Ottolander GJ, Gratama JW, de Koning J, et al. 1984. Long term followup study of 168 patients with immune thrombocytopenia. Implications for therapy. *Scand. J. Haematol.* 32:101–10
43. Cheng Y, Wong RSM, Soo YOY, et al. 2003. Initial treatment of immune thrombocytopenic purpura with high-dose dexamethasone. *N. Engl. J. Med.* 349:831–36
44. Cooper N, Woloski BMR, Fodero EM, et al. 2002. Does treatment with intermittent infusions of intravenous anti-D allow a proportion of adults with recently diagnosed immune thrombocytopenic purpura to avoid splenectomy? *Blood* 99:1922–27 (Abstr.)
45. Emilia G, Longo G, Luppi M, et al. 2001. *Helicobacter pylori* eradication can induce platelet recovery in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 97:812–14
46. Kohda K, Kuga T, Kogawa K, et al. 2002. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on platelet recovery in Japanese patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura and secondary autoimmune thrombocytopenic purpura. *Br. J. Haematol.* 118:584–88
47. Michel M, Cooper N, Frizzera JC, et al. 2003. Does *Helicobacter pylori* initiate or perpetuate immune thrombocytopenic purpura? *Blood* 103:890–96
48. Fabris F, Tassan T, Ramon R, et al. 2001. Age as the major predictive factor of longterm response to splenectomy in immune thrombocytopenic purpura. *Br. J. Haematol.* 112:637–40
49. Radaelli F, Faccini P, Goldaniga M, et al. 2002. Factors predicting response to splenectomy in adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 85:1040–44
50. Stasi R, Stipa E, Masi M, et al. 1995. Longterm observation of 208 adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am. J. Med.* 98:436–42
51. Najean Y, Rain J-D, Billotey C. 1997. The site of destruction of autologous I11Inlabelled platelets and the efficiency of splenectomy in children and adults with idiopathic thrombo-cytopenic purpura: a study of 568 patients with 268 splenectomies. *Br. J. Haematol.* 97:547-50
52. Marcaccio MJ. 2000. Laparoscopic splenectomy in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Semin. Hematol.* 37:267–74
53. Calverley DC, Jones GW, Kelton JG. 1992. Splenic radiation for corticosteroidresistant immune thrombocytopenia. *Ann. Intern. Med.* 116:977–81
54. Lorton JE. 1993. Management of asplenic patients. *Br. J. Haematol.* 84:566–69
55. 1993. Recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP): use of vaccines and immune globulins in persons with altered immunocompetence. *Morbid. Mortal. Wkly. Rep.* 42:1–11
56. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. 2000. Recommendations for the prevention of pneumococcal infections, including the use of pneumococcal conjugate vaccine (Pneumovax), pneumococcal polysaccharide vaccine and antibiotic prophylaxis. *Pediatrics* 106:362–66
57. Berchtold P, McMillan R. 1989. Therapy of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in adults. *Blood* 74:2309–17
58. Bourgeois E, Caulier MT, Delarozee C, et al. 2003. Long-term follow-up of chronic autoimmune thrombocytopenic purpura refractory to splenectomy: a prospective analysis. *Br. J. Haematol.* 120:1079–88
59. McMillan R, Durette C. 2004. The longterm outcome of adult chronic ITP patients who fail splenectomy. *Blood* 104:956–60
60. Vesely SK, Perdue JJ, Rizvi MA, et al. 2004. Management of adult patients with persistent idiopathic thrombocytopenic purpura following splenectomy. *Ann. Intern. Med.* 140:112–20
61. Strother SV, Zuckerman KS, Lo Buglio AF. 1984. Colchicine therapy for refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *Arch. Intern. Med.* 144:2198–200
62. Godeau B, Durand J-M, Roudot-Thoraval F, et al. 1997. Dapsone for chronic autoimmune thrombocytopenic purpura: a report of 66 cases. *Br. J. Haematol.* 97:336–39
63. Caulier MT, Rose C, Roussel MT, et al. 1995. Pulsed high-dose dexamethasone in refractory chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a report on 10 cases. *Br. J. Haematol.* 91:477–79
64. Cooper N, Heddle NM, Haas M, et al. 2004. Intravenous (IV) anti-D and IV immunoglobulin achieve acute platelet increases by different mechanisms: modulation of cytokine and platelet responses to IV anti-D by FcγRIIIa and FcγRIIIa polymorphisms. *Br. J. Haematol.* 124:511–18

65. Ahn YS, Rocha R, Mylvaganam R, et al. 1989. Long-term danazol therapy in autoimmune thrombocytopenia: unmaintained remission and age-dependent response in women. *Ann. Intern. Med.* 111:723–29
66. Vincent J. 1999. <http://www.prnewswire.com>. Nov. 2
67. Kuwana M, Kawakami Y, Ikeda Y. 2003. Suppression of autoreactive T-cell response to glycoprotein IIb/IIIa by blockade of CD40/CD154 interaction: implication for treatment of immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 101:621–23
68. Kappers-Klunne MC, van't Veer MB. 2001. Cyclosporin A for the treatment of patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura refractory to corticosteroids or splenectomy. *Br. J. Haematol.* 114:121–25
69. Howard J, Hoffbrand AV, Prentice HG, et al. 2002. Mycophenolate mofetil for the treatment of refractory auto-immune haemolytic anemia and auto-immune thrombocytopenia purpura. *Br. J. Haematol.* 117:712–15
70. Reiner A, Gernsheimer T, Slichter SJ. 1995. Pulse cyclophosphamide therapy for refractory autoimmune thrombocytopenic purpura. *Blood* 85:351–58
71. Figueroa M, Gehlsen J, Hammond D, et al. 1993. Combination chemotherapy in refractory immune thrombocytopenic purpura. *N. Engl. J. Med.* 328:1226–29
72. McMillan R. 2001. Long-term outcomes after treatment for refractory immune thrombocytopenic purpura. *N. Engl. J. Med.* 344:1402–3
73. Nomura S, Dan K, Hotta T, et al. 2001. Effects of pegylated recombinant human megakaryocyte growth and development factor in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 100:728–30
74. Bussel JB, George JN, Kuter DJ, et al. 2003. An open-label, dose-finding study evaluating the safety and platelet response of a novel thrombopoietic protein (AMG 531) in thrombocytopenic adult patients with immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood* 102:86a (Abstr.)
75. Huhn RD, Fogarty PF, Nakamura R, et al. 2002. High-dose cyclophosphamide with autologous lymphocyte-depleted peripheral blood stem cell (PBSC) support for treatment of refractory chronic autoimmune thrombocytopenia. *Blood* 101:71–77
76. Bartholomew JR, Salgia R, Bell WR. 1989. Control of bleeding in patients with immune and nonimmune thrombocytopenia with aminocaproic acid. *Arch. Intern. Med.* 149:1959–61
77. Gill KK, Kelton JG. 2000. Management of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Semin. Hematol.* 37:275–89
78. Fujimura K, Harada Y, Fujimoto T. 2001. Nationwide study of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnant women and the clinical influence on neonates. *Int. J. Hematol.* 75:426–33
79. Weibert K, Mittal R, Sigouin C, et al. 2003. A retrospective, 11-year analysis of obstetrical patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 4306–11
80. McCrae KR, Samuels P, Schreiber AD. 1992. Pregnancy-associated thrombocytopenia: pathogenesis and management. *Blood* 80:2697–714
81. Burrows RF, Kelton JG. 1993. Fetal thrombocytopenia and its relation to maternal thrombocytopenia. *N. Engl. J. Med.* 329:1463–66
82. Michel M, Novoa MV, Bussel JB. 2003. Intravenous anti-D as a treatment for immune thrombocytopenic purpura (ITP) during pregnancy. *Br. J. Haematol.* 123:142–46
83. Letsky EA, Greaves M. 1996. Guidelines on the investigation and management of thrombocytopenia in pregnancy and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Br. J. Haematol.* 95:21–26
84. Beilin Y, Zahn J, Comerford M. 1997. Safe epidural analgesia in thirty parturients with platelet counts between 69,000 and 98,000 mm<sup>3</sup>. *Anesth. Analg.* 85:385–88
85. Burrows RF, Kelton JG. 1993. Pregnancy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: assessing the risks for the infant at delivery. *Obstet. Gynecol. Surv.* 48:781–88
86. Christiaens GCML, Niewenhuis HK, Bussel JB. 1997. Comparison of platelet counts in first and second newborns of mothers with immune thrombocytopenic purpura. *Obstet. Gynecol.* 97:893–98
87. Payne SD, Resnick R, Moore TR, et al. 1997. Maternal characteristics and risk of severe neonatal thrombocytopenia and intracranial hemorrhage in pregnancies complicated by autoimmune thrombocytopenia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 177:149–55