

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр гематологии»
Министерства Здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Соболева Ольга Алексеевна

**Эффективность и риски выполнения спленэктомии у взрослых больных
первичной иммунной тромбоцитопенией**

3.1.28. — Гематология и переливание крови

3.1.9. — Хирургия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, Меликян Анаит Левоновна

доктор медицинских наук, Данишян Карен Исмаилович

Москва, 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1. Эволюция представлений о патогенезе ИТП.....	13
1.2. Современные представления о патогенезе ИТП	15
1.3. Т-клеточный иммунный ответ при иммунной тромбоцитопении.....	19
1.4. Роль селезенки в патогенезе иммунной тромбоцитопении.....	21
1.5. Диагностика ИТП	22
1.6. Классификация и критерии ответа на терапию	23
1.7. Клинические проявления иммунной тромбоцитопении	25
1.8. Лечение ИТП. Медикаментозная терапия.....	28
1.9. Спленэктомия.....	31
1.10. Качество жизни	43
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	45
2.1. Дизайн исследования.....	45
2.2. Общая характеристика исследованной группы больных	46
2.3. Методы исследования.....	51
2.4. Критерии диагностики и ответа на терапию.....	45
2.5. Техника выполнения оперативного вмешательства	53
2.6. Методы статистической обработки.....	55
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	56
3.1. Эффективность спленэктомии.....	56
3.2. Подготовка к выполнению спленэктомии и интраоперационная гемостатическая терапия.....	64
3.3. Обеспечение интраоперационного гемостаза при глубокой тромбоцитопении	66
3.4. Периоперационные осложнения	68
3.5. Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов и уровня тромбоцитассоциированных антител у пациентов с иммунной тромбоцитопенией	74
3.6. Лапароскопическая спленэктомия у беременных	80
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ	85
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	101

ВЫВОДЫ	102
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	104
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	105
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	107

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Первичная иммунная тромбоцитопения (ИТП) — аутоиммунное заболевание, характеризующееся изолированной тромбоцитопенией, обусловленной выработкой антител к структурам мембраны тромбоцитов и мегакариоцитов, что вызывает повышенную деструкцию тромбоцитов и неадекватный тромбоцитопоз [9]. Группа больных иммунной тромбоцитопенией гетерогенна по патогенетическим механизмам, клиническим проявлениям и результатам ответа на терапию [81]. Выбор метода терапии зависит от выраженности геморрагического синдрома, количества тромбоцитов, возраста и сопутствующих заболеваний пациента, прогнозируемых нежелательных явлений лечения [16, 177]. Широкое использование агонистов тромбопоэтиновых рецепторов (ромиплостима и элтромбопага) и ритуксимаба у взрослых существенно изменили программу лечения ИТП. Согласно последним международным клиническим рекомендациям, спленэктомия рекомендуется выполнять только через 12-24 месяцев от начала заболевания в связи с вероятностью достижения ремиссии [9]. Четкий алгоритм принятия решения о выполнении оперативного вмешательства не разработан [27].

Спленэктомия является одним из наиболее эффективных методов лечения ИТП. Непосредственный эффект после спленэктомии отмечен в 70-90 % случаев, ремиссия в течение более 10 лет достигается у 78 %, 20-летняя безрецидивная выживаемость составляет 67 % [6, 150]. Для сравнения, частота ответа на терапию агонистами тромбопоэтиновых рецепторов составляет около 80 %, однако ответ в течение 2 лет сохраняется только у 65 % пациентов, причем необходим постоянный мониторинг количества тромбоцитов и коррекция дозы препаратов [139]. Первичный ответ на терапию ритуксимабом составляет около 57 %, через год ответ сохраняется у 38 %, а через 5 лет — у 21 % пациентов [109]. При этом

частота выполнения спленэктомии прогрессивно снижается, все чаще операцию используют как резервный метод у пациентов, резистентных к медикаментозной терапии [27].

Выполнение спленэктомии представляет сложности при выраженной тромбоцитопении (менее $20 \times 10^9/\text{л}$). У части пациентов невозможно добиться повышения количества тромбоцитов до «гемостатического» уровня ни одним из методов, и в оперативном вмешательстве отказывают из-за высокого риска геморрагических осложнений [92]. Ряд работ посвящен применению фактора VII активированного для интраоперационного гемостаза при иммунной тромбоцитопении [60]. Четких рекомендаций по обеспечению интраоперационного гемостаза и мониторингу показателей не разработано.

Особой группой пациентов являются беременные с иммунной тромбоцитопенией, поскольку возможности медикаментозной терапии в таких случаях ограничены. У пациенток, рефрактерных к другим методам лечения, выполнение спленэктомии во II триместре позволяет добиться благополучного родоразрешения и минимизировать риски для плода [7, 76].

Много исследований посвящено попытке обнаружения факторов, ассоциированных с эффективностью спленэктомии. В исследованиях Kojouri, Gonzalez-Porrás, Kwon (2005), Ojima (2006), Bussel произведена оценка эффективности спленэктомии в зависимости от возраста, ответа на терапию ГКС, внутривенным иммуноглобулином и количества линий терапии в анамнезе [61, 121, 151]. В исследовании Park (2016) связь эффективности спленэктомии с возрастом не была подтверждена [30]. Единственный метод, позволяющий прогнозировать результат спленэктомии — это определение места секвестрации ^{111}In -меченных аутологичных тромбоцитов. По данным Sarpatwari (2010), если местом секвестрации является селезенка, ответ на спленэктомию составляет 91,4 % (от 87 до 94,8 %), при печеночном или смешанном паттерне — всего 40,9 % [21]. Данная методика доступна далеко не везде, что не позволяет широко ее использовать.

Патогенез иммунной тромбоцитопении не до конца изучен. Ключевым звеном патогенеза является потеря толерантности к аутоантигенам на мембране тромбоцитов. Макрофаги осуществляют презентацию тромбоцитарных антигенов (в основном GPIIb/IIIa и GPIb/IX) CD4+ Т-лимфоцитам, что приводит к активации и экспансии аутореактивных В и Т-клонов. CD4+ Т-лимфоциты экспрессируют CD40, взаимодействующий с CD40 на В-лимфоцитах, что приводит к дифференцировке в плазматические клетки, продуцирующие антитела [183]. У 60 % пациентов выявляют аутоантитела к GPIIb/IIIa и GPIb/IX. Происходит связывание антител с тромбоцитами, опсонизация и клиренс через ретикулоэндотелиальную систему (в основном в селезенке) фагоцитами с Fc-рецепторами, фагоцитоз происходит через SYK-сигнальный путь. Антитела воздействуют на мегакариоциты, индуцируя преапоптотические изменения, что приводит к снижению выработки тромбоцитов. В настоящее время изучается роль рецепторов Эшвелла–Морелла гепатоцитов в клиренсе деспализированных тромбоцитов. Данный механизм может быть значим для пациентов с продукцией антител к GPIb/IX [146, 161].

Исследования Т-клеточного иммунного ответа значительно расширили понимание патогенеза ИТП. В настоящее время хроническая ИТП многими учеными рассматривается как Th-1-заболевание, характеризующееся аккумуляцией олигоклональных Т-лимфоцитов. Значимую роль играют количественные или качественные дефекты CD4+CD25+Foxp3+ Т-лимфоцитов (Treg) [108, 126, 158].

Группа больных хронической ИТП представляется неоднородной. Во многих исследованиях осуществляется попытка выделить прогностические факторы эффективности различных методов терапии. Однако в настоящее время данные доказательных исследований, позволяющие выбрать метод терапии второй линии, отсутствуют.

Таким образом, представляется актуальным многофакторный анализ эффективности脾эктомии, оценка риска выполнения оперативного

вмешательства в зависимости от выраженности тромбоцитопении, анализ эффективности подготовки к спленэктомии, частоты интраоперационных и послеоперационных осложнений и методов обеспечения гемостаза в ходе операции.

Степень разработанности темы исследования

За последние десятилетия опубликовано много научных работ, посвященных эффективности спленэктомии при иммунной тромбоцитопении. В связи с активным внедрением в практику новых методов медикаментозной терапии место спленэктомии в алгоритме лечения требует уточнения. Рандомизированных исследований по сравнению эффективности методов терапии второй линии не проводилось. Количество выполненных операций с каждым годом сокращается, что препятствует адекватному сравнительному анализу эффективности спленэктомии с эффективностью терапии агонистами тромбоцетиновых рецепторов. Группа пациентов с иммунной тромбоцитопенией разнородна. Особенное внимание уделяется индивидуализации терапии на основании патогенетических факторов.

Цель исследования

Оценить эффективность и риски выполнения спленэктомии для пациентов с иммунной тромбоцитопенией

Задачи исследования

1. Изучить и проанализировать эффективность спленэктомии при первичной иммунной тромбоцитопении.
2. Разработать тактику ведения пациента в периоперационном периоде, оценить потребность в интраоперационной гемостатической терапии.
3. Оценить частоту и проанализировать структуру периоперационных

осложнений.

4. Изучить результаты выполнения сочетанных вмешательств у больных первичной иммунной тромбоцитопенией.

5. Охарактеризовать субпопуляционный состав лимфоцитов и уровень фиксированных антитромбоцитарных антител у пациентов с иммунной тромбоцитопенией, изучить связь с эффективностью спленэктомии.

6. Разработать протокол выполнения лапароскопической спленэктомии у беременных.

Научная новизна

Описаны факторы, влияющие на эффективности спленэктомии и оценена их прогностическая значимость. Предложен метод обеспечения интраоперационного гемостаза при глубокой тромбоцитопении. Проведен анализ периоперационных осложнений в зависимости от степени тромбоцитопении. Проанализирован субпопуляционный состав лимфоцитов и уровень фиксированных антитромбоцитарных антител. Оценены отдаленные результаты спленэктомии.

Практическая значимость

Практическая значимость проведенного исследования заключается в определении дополнительных факторов прогноза ответа на спленэктомию у больных первичной иммунной тромбоцитопенией. Описаны методы обеспечения интраоперационного гемостаза, позволяющие проводить оперативное вмешательство безопасно при любом количестве тромбоцитов. Продемонстрирована эффективность и безопасность лапароскопической спленэктомии при беременности. Высокая эффективность и низкая частота периоперационных осложнений позволяют отдать предпочтение лапароскопической спленэктомии по сравнению с длительной медикаментозной терапией.

Методология и методы исследования

Работа выполнена на базе отделения стандартизации методов лечения гематологических заболеваний (заведующая отделением, д.м.н. Меликян А.Л.), отделения гематологии и химиотерапии орфанных заболеваний (заведующая отделением, д.м.н. Лукина Е.А.), хирургического отделения (руководитель отделения, д.м.н. Данишян К.И.), отделения анестезиологии-реанимации с кабинетом общего обезболивания (заведующий отделением, к.м.н. Новиков В.А.) Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, генеральный директор д.м.н. Паровичникова Е.Н.

Проведен ретроспективный анализ данных историй болезни пациентов, которым спленэктомия выполнена с 2008 по 2014 гг. (147 пациентов). В проспективное исследование включено 143 пациента с иммунной тромбоцитопенией, которым выполнена спленэктомия в хирургическом отделении ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с 2015 по 2022 гг. Проанализированы демографические, анамнестические данные, лабораторные показатели до и после спленэктомии, а также методы и эффективность предоперационной подготовки, периоперационные осложнения и отдаленные результаты выполнения спленэктомии.

Проведен многофакторный анализ для оценки прогностических факторов эффективности спленэктомии. Факторы, включенные в многофакторный анализ: пол, возраст, ответ на предшествующие линии терапии, количество линий терапии до спленэктомии, количество тромбоцитов при поступлении и непосредственно перед оперативным вмешательством, степень выраженности геморрагического синдрома, количество тромбоцитов после спленэктомии в динамике. В проспективной группе исследован субпопуляционный состав лимфоцитов, число Т-регуляторных клеток и уровень фиксированных антиромбоцитарных антител до и после спленэктомии для оценки влияния

спленэктомии на иммунный статус и выявления корреляции с эффективностью вмешательства. Произведена оценка отдаленных результатов спленэктомии в проспективной группе пациентов. Лабораторная часть работы проведена на базе лаборатории иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга (заведующая лабораторией, д.м.н. И.В. Гальцева), клинико-диагностической лаборатории (заведующая лабораторией, к.м.н. Двирнык В.Н.).

Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов проведено методом многоцветной проточной цитометрии с использованием 6-цветного проточного цитофлуориметра BD FACSCanto II (Beckton Dickinson, США). Для определения абсолютного количества лимфоцитов и их субпопуляций использован двухплатформенный метод с подсчетом абсолютного количества лейкоцитов с помощью геманализатора Abacus Junior (Diatron, Венгрия).

Определение фиксированных антитромбоцитарных антител произведено на 13-цветном проточном цитометре CytoFlex (Beckman Coulter, США). В качестве отрицательного контроля использован изотипический контроль, на основании которого выставлены границы отрицательной популяции.

Статистический анализ выполнен совместно с сотрудниками информационно-аналитического отдела (руководитель отдела — к.т.н. Куликов С.М.).

Положения, выносимые на защиту

Выделены факторы, снижающие вероятность полного ответа на спленэктомию: возраст более 40 лет (ОШ 0,51, $p=0,02$), число линий терапии до проведения спленэктомии более двух (ОШ 0,42, $p=0,003$), количество тромбоцитов на момент выполнения спленэктомии менее $20 \times 10^9/\text{л}$ (ОШ 6,91, $p<0,0001$).

Количество тромбоцитов интраоперационно не оказывает значимого влияния на частоту периоперационных осложнений, следовательно, спленэктомия может быть выполнена при любом количестве тромбоцитов.

Спленэктомия может быть резервным методом лечения во втором триместре беременности и в третьем триместре одновременно с оперативным родоразрешением. Стойкая ремиссия достигнута в 62,5 % случаев.

Обнаружена выраженная дисперсия субпопуляционного состава лимфоцитов при иммунной тромбоцитопении по сравнению с группой доноров, что свидетельствует о патогенетической неоднородности пациентов, отмечены более низкий индекс $CD4^+/CD8^+$ (1,54 по сравнению с 1,97, $p=0,0231$), значимое снижение NK-клеток ($0,086 \times 10^9/\text{л}$ по сравнению с $0,219 \times 10^9/\text{л}$, $p<0,0001$), несколько более высокое количество Treg ($0,049 \times 10^9/\text{л}$ по сравнению с $0,0294 \times 10^9/\text{л}$, $p=0,0362$), и более высокий уровень С3 компонента комплемента (2,9 г/л по сравнению с 2,36 г/л, $p=0,0087$) по сравнению с группой здоровых доноров.

Степень достоверности и апробации результатов

Достоверность полученных результатов основана на изучении достаточного объема научной литературы и примененной методологии исследования, многоступенчатого статистического анализа данных. Анализ промежуточных результатов представлен в виде статей в журналах «Терапевтический архив» и

«Гематология и трансфузиология». Выводы диссертации были доложены на 2-м Конгрессе гематологов России (Москва, 2014), 3-м Конгрессе гематологов России (Москва, 2016), 4-м Конгрессе гематологов России (Москва, 2018), 5-м Конгрессе гематологов России (Москва, 2020), конгрессе Американской ассоциации гематологов (ASH) (2020) в виде тезисов и постерного доклада.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 130 страницах машинописного текста и включает разделы: Введение, Обзор литературы, Материалы и методы, Результаты, Обсуждение, Практические рекомендации, Заключение и Список литературы. Работа иллюстрирована 20 рисунками, содержит 13 таблиц. Список литературы включает 183 научных источников: 12 отечественных и 171 зарубежный.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Первичная иммунная тромбоцитопения (ИТП) — это заболевание, представляющее собой изолированную иммуноопосредованную тромбоцитопению (количество тромбоцитов в периферической крови менее $100 \times 10^9/\text{л}$), возникающую и/или сохраняющуюся без каких-либо явных причин, с геморрагическим синдромом различной степени выраженности или без него [9].

1.1. Эволюция представлений о патогенезе ИТП

Представления о патогенезе ИТП менялись с течением времени. Иммунную природу заболевания предположил Marino в 1905 году. E. Frank (1915 г.) посчитал, что заболевание вызвано нарушением созревания мегакариоцитов. В 1916 году Kaznelson предложил гипотезу о повышенном разрушении тромбоцитов в селезенке и убедил своего учителя профессора Schloffer выполнить первую спленэктомию у женщины 36 лет. Операция оказалась успешной, количество тромбоцитов повысилось с $2 \times 10^9/\text{л}$ до $500 \times 10^9/\text{л}$. В 1926 г. Whipple описал первую серию из 81 пациентов, которым была выполнена спленэктомия по поводу ИТП. Два года спустя Spence описал еще 23 случая. В 1932 г. Eliason и Ferguson представили опыт уже 213 случаев выполнения спленэктомии.

В 1946 г. W. Dameshik и E. Miller показали, что количество мегакариоцитов при ИТП увеличено, но нарушена отшнуровка тромбоцитов. В 1951 году W. Harrington в эксперименте на себе доказал, что существует гуморальный фактор развития болезни. Ему было выполнено переливание 500 мл крови от пациента с ИТП, в результате чего на третий день зафиксировано снижение тромбоцитов с $250 \times 10^9/\text{л}$ до $10 \times 10^9/\text{л}$ с выраженным геморрагическим синдромом. Количество тромбоцитов восстановилось через неделю. Шульман в 1965 г. показал, что гуморальный фактор, вызывающий тромбоцитопению, относится к IgG. В исследованиях в 1970 гг. было продемонстрировано, что повышение IgG

отмечается у 90 % пациентов с хронической ИТП (Dixon 1975) [46]. В 80-е годы в нескольких лабораториях было показано, что при ИТП продуцируются антитела к GPIIb/IIIa. Одновременно проводили исследования кинетики тромбоцитов радиоизотопным методом. У пациентов с ИТП выявлено укорочение времени циркуляции тромбоцитов и повышение продукции тромбоцитов в 4-9 раз по отношению к среднестатистическому. Радиоизотоп ^{111}In больше подходил для исследований при тромбоцитопении по сравнению с ^{59}Cr . Исследования с ^{111}In позволили продемонстрировать, что цикл жизни тромбоцитов значительно отличается у разных пациентов. Было высказано предположение, что тромбоцитопения связана не только с повышенным разрушением тромбоцитов, но и с воздействием антител на мегакариоциты. В работе В.Г. Савченко изучен уровень фиксированных антитромбоцитарных антител при ИТП, представлена модель тромбоцитопоза. Показано, что основным регулирующим фактором при тромбоцитопозе является количество тромбоцитов в периферической крови, но связь не линейная, а система обладает инерционностью (1980 г.) [10]. В исследованиях Rabellino и соавт. (1981 г.), Vinci и соавт., (1984 г.) показано, что антитромбоцитарные антитела могут связываться с мегакариоцитами. В более позднем исследовании Chang и соавт. (2003 г.) и McMillan и соавт. показано, что аутоантитела способны подавлять продукцию мегакариоцитов, их созревание и отшнуровку тромбоцитов. С 1990 г. проводятся исследования, посвященные роли Т-лимфоцитов в патогенезе ИТП. Semple и соавт. (1991 г.) предположили, что аномальные Т-хелперы могут провоцировать возникновение аутоагрессивных В-лимфоцитов [144]. Хроническая ИТП многими учеными рассматривалась как Th1-заболевание, характеризующееся аккумуляцией олигоклональных Т-лимфоцитов [108, 126, 158]. Olsson в 2003 году высказал предположение о поддержании тромбоцитопении за счет цитотоксических Т-лимфоцитов при отсутствии выявления антител [157]. В экспериментах *in vitro* показано, что активированные CD8+ Т-лимфоциты от пациентов с хронической ИТП подавляют апоптоз мегакариоцитов, что ведет к нарушению продукции тромбоцитов (Li 2007) [26]. В

1994 г. впервые был выделен тромбопоэтин, стимулирующий пролиферацию мегакариоцитов и предшественников мегакариоцитов, их дифференцировку и созревание.

1.2. Современные представления о патогенезе ИТП

ИТП — приобретенное иммунное заболевание, характеризующееся нарушением баланса между эффекторными и регуляторными клетками, что приводит к повышенному разрушению тромбоцитов и неэффективному тромбоцитопозу [102].

Заболевание относится к редким, по данным эпидемиологических исследований заболеваемость ИТП в мире составляет 1,6-3,9 на 100000 населения в год. Среди взрослых и детей распространенность колеблется от 4,5 до 20 на 100000 населения [8, 56, 58]. В молодом возрасте заболевание более часто выявляют у женщин, но в возрасте старше 65 лет соотношение мужчин и женщин выравнивается. У детей ИТП часто развивается после вирусной инфекции и протекает остро, более чем в 60 % случаев в течение 6 месяцев без специфической терапии наступает спонтанная ремиссия. У взрослых более распространена хроническая форма ИТП, спонтанная ремиссия наступает всего в 9 % случаев [8, 177].

Продукция тромбоцитов — это сложный процесс, который изучен лишь частично. Ежедневно у здорового человека вырабатывается 10^{11} тромбоцитов. При увеличении потребности продукция может возрасти приблизительно в 10 раз. Источником тромбоцитов являются мегакариоциты, при терминальной дифференцировке мегакариоцит разделяется на деградирующее ядро и 10-20 протромбоцитов, при фрагментации которых образуется 2000-5000 тромбоцитов (Hartwig & Italiano, 2003) [68].

Процесс тромбоцитопоза регулируется тромбопоэтином, синтез которого происходит в основном в печени и стромальных клетках костного мозга. При

тромбоцитопениях, связанных с гипоплазией кроветворения, уровень свободного тромбопоэтина в плазме значительно повышен. При ИТП уровень тромбопоэтина нормальный либо снижен. Тромбопоэтин связывается с рецептором с-Mpl на мембране клеток-предшественников мегакариоцитов. Внутриклеточный сигнал приводит к росту клеток-предшественников, созреванию, дифференцировке, стабилизации клеточной мембраны, образованию тромбоцитарных гранул и демаркации цитоплазмы на области, предназначенные для «отшнуровки». Претромбоцитарные области затем фрагментируются в зрелые тромбоциты. В экспериментах *in vitro* показано, что последний этап тромбоцитопоэза независим от стимуляции тромбопоэтином. В циркуляции тромбоциты располагаются ближе к периферии, что позволяет немедленно реагировать на повреждение сосудистой стенки [2].

Ключевым звеном патогенеза иммунной тромбоцитопении является потеря толерантности к аутоантигенам на мембране тромбоцитов. Макрофаги осуществляют презентацию тромбоцитарных антигенов (в основном GPIIb/IIIa и GPIb/IX) CD4⁺ Т-лимфоцитам, что приводит к активации и экспансии аутореактивных В и Т-клонов. CD4⁺ Т-лимфоциты экспрессируют CD40, взаимодействующий с CD40 на В-лимфоцитах, что приводит к дифференцировке в плазматические клетки, продуцирующие антитела [183]. У 60 % пациентов выявляют аутоантитела к GPIIb/IIIa и GPIb/IX. Антитела опсонизируют тромбоциты и вызывают их эндофагоцитоз макрофагами с Fc-рецепторами. Fc-рецепторы, участвующие в данном процессе, относятся к низкоаффинным, в основном — FcγRIIa и FcγRIIIa, внутриклеточный домен содержит активирующий тирозиновый мотив ITAM. Помимо активирующих рецепторов, существуют ингибирующие, например, FcγRIIb, несущие ингибирующий тирозиновый внутриклеточный мотив. Следствием воздействия на данные рецепторы является подавление фагоцитоза и высвобождение провоспалительных цитокинов макрофагами и дендритными клетками. Существуют данные об изменении баланса FcR на поверхности моноцитов, что влияет на FcR —зависимый клиренс

комплексов антиген-антитело[11]. В исследованиях показано, что полиморфизм FcR может детерминировать ответ на некоторые методы лечения, например анти-D иммуноглобулин и ритуксимаб [110]. Соотношение между активирующими и ингибирующими FcγR — это один из механизмов регуляции гуморального иммунного ответа [102].

Антитела могут запускать комплемент-зависимый лизис тромбоцитов по классическому пути активации комплемента. Процесс активации комплемента запускается при присоединении антител к поверхности тромбоцитов, в основном к GPIIb/IIIa и GPIb/IX [111]. В исследованиях показаны альтернативные пути, независимые от Fc-фрагмента антител. При ИТП антитела способны модифицировать гликан поверхностных гликопротеинов тромбоцитов. За клиренс тромбоцитов с измененными гликопротеинами ответственны клетки печени, экспрессирующие рецепторы Эшвелла–Морелла [42]. Данный механизм может быть значим для пациентов с продукцией антител к GPIb/IX [146, 161].

В исследовании Singh и соавт. показано, что подгруппа антител вызывает отщепление сиаловой кислоты от тромбоцитов и мегакариоцитов и нарушению адгезии тромбоцитов и дифференцировки мегакариоцитов [19]. У рефрактерных пациентов с ИТП выявлены антитела к лиганд-связывающему домену GPIb/IX, присоединение антител ведет к активации GPIb/IX с последующей деструкцией тромбоцитов [62].

Мегакариоциты являются мишенью для антител и цитотоксических T-лимфоцитов, так как экспрессируют те же гликопротеины, что и тромбоциты. Характерно повышение апоптоза мегакариоцитов и снижение пролиферации [104]. Описана выработка антител к рецептору тромбопоэтина [20].

Вариабельность естественного течения, ответа на терапию, выраженности геморрагического синдрома позволяют предположить, что ИТП объединяет гетерогенную группу заболеваний с разными аутоиммунными механизмами. Многие авторы считают, что детальное изучение патогенеза в каждом конкретном случае позволяет индивидуализировать подходы к терапии [102, 138].

Тромбоциты сохраняются в циркуляции около 7-10 дней. Удаление тромбоцитов из циркуляции осуществляется в селезенке и печени. В норме большая часть «старых» тромбоцитов разрушается в печени путем распознавания десалирированных структур рецепторами Эшвелла-Моррелла гепатоцитов [42, 161].

Антитромбоцитарные антитела выявляют приблизительно в 60 % случаев. Вероятно, это связано с ограничениями в методиках исследования, быстрым клиренсом некоторых иммунных комплексов и снижением титра антител ниже порогового. Возможно отсутствие идентификации антител к редким антигенам, локализующимся преимущественно на мегакариоцитах. Наличие антитромбоцитарных антител не является достаточно чувствительным и специфичным диагностическим методом [83].

Хотя у большинства пациентов определяется продукция антител, являющаяся стержнем патогенеза ИТП, существует значимая гетерогенность в типе, титрах и происхождении антител. Первичный фактор, вызывающий продукцию антител к тромбоцитам, обычно неизвестен. Комплексы антиген-антитело подвергаются фагоцитозу макрофагами и дендритными клетками ретикулоэндотелиальной системы, затем происходит опсонизация антиген-презентирующими клетками, внутриклеточный процессинг и презентация Т-клеткам через МНС II. Таким образом, происходит усиление иммунного ответа и распространения эпитопов дополнительных тромбоцитарных антигенов [102].

Наиболее часто выявляют антитела к GPIIb-IIIa и GPIb-IX. Происходит связывание антител с тромбоцитами, опсонизация и клиренс через ретикулоэндотелиальную систему (в основном в селезенке) фагоцитами с FcR. Тип эпитопа, к которому вырабатываются антитела, оказывает влияние течение заболевания. По данным Y. Mehta и соавт., при выявлении антител к GPIb-IX отмечается более выраженный геморрагический синдром, более рефрактерное течение, а также плохой ответ на терапию глюкокортикоидами и ВВИГ [79, 147]. Антитела могут изменять клиренс тромбоцитов, подавлять мегакариопоэз

или индуцировать апоптоз тромбоцитов. Кроме того, наличие антитромбоцитарных антител коррелирует с повышенным риском тромбозов. [75, 156].

Антитела могут вызывать комплемент-зависимый лизис тромбоцитов по классическому пути активации комплемента [35]. Проводится исследование молекулярных механизмов развития ИТП и формирования резистентных вариантов заболевания. Все больше внимания уделяется молекулярно-генетическим характеристикам. В исследовании Зотовой И.И. (2018 г) показано, что у больных иммунной тромбоцитопенией генотип *GPIIb* 2622TG ассоциирован с развитием стойкого ответа на терапию глюкокортикостероидами в первой линии. Генотип *GPIa* 1648AA ассоциирован со стойким ответом на спленэктомию и ответом на агонисты рецептора тромбопоэтина во второй линии терапии [5, 67].

1.3. Т-клеточный иммунный ответ при иммунной тромбоцитопении

Исследования Т-клеточного иммунного ответа значительно расширили понимание патогенеза ИТП.

В норме существует баланс между иммунным ответом 1 типа (IFN гамма, IL-2, TNF α , TNF β) и 2 типа (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13). Тип 1 считается характерным для ответа на внутриклеточные антигены, а тип 2 — на внеклеточные антигены. При любой воспалительной реакции доминантным является тип 1 или 2, так как доминантный тип посредством отрицательной обратной связи подавляет другие типы Т-клеток. При регрессе воспаления происходит подавление доминантного типа и восстановление соотношения Т-лимфоцитов 1 и 2 типа [73].

При ИТП отмечается дисбаланс ответа 1 и 2 типа. При хронической ИТП отмечается высокое соотношение Th1/Th2 (CD4+) и Tc1/Tc2 (CD8+), профиль цитокинов, характерный для Th-1 иммунного ответа (повышение IL-2 и IFN γ). Дисбаланс Th1/Th2 коррелирует с количеством тромбоцитов. У пациентов с ИТП

также отмечается снижение количества Treg CD4⁺CD25⁺, ингибирующих T-клеточный ответ. Степень снижения коррелирует с тяжестью заболевания. При ИТП снижается соотношение CD4/CD8, восстанавливающееся при ремиссии заболевания [112]. В настоящее время хроническая ИТП многими учеными рассматривается как Th-1-заболевание, характеризующееся аккумуляцией олигоклональных T-лимфоцитов (Shimomura 1996, Fogarty 2003, Stasi 2007) [108, 126, 158]. Выявлена обратная корреляция уровня TGF- β с активностью ИТП [17]. Значимую роль играют количественные или качественные дефекты CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ T-лимфоцитов (Treg). [17, 157].

Olsson и соавт. в 2003 г. высказали предположение о поддержании тромбоцитопении за счет цитотоксических T-лимфоцитов (Tc) при отсутствии выявления антител [157]. Th-1 стимулируют Tc лимфоциты, макрофаги и NK-клетки. Отмечается повышение продукции интерферона- γ , IL-2R β , перфорина, гранзима А, гранзима В и Apo-1/Fas (медиаторов Tc-индуцированного апоптоза). При высокой активности аутоиммунного процесса в периферической крови отмечается выявление Tc лимфоцитов, которые *in vitro* связываются с тромбоцитами, а в ремиссии наблюдается низкая реактивность Tc [22]. В экспериментах *in vitro* показано, что активированные CD8⁺ T-лимфоциты от пациентов с хронической ИТП оказывают влияние на апоптоз мегакариоцитов, что ведет к нарушению продукции тромбоцитов (Li 2007) [26]. Продемонстрирована возможность цитотоксического воздействия CD8⁺ T-лимфоцитов на тромбоциты и мегакариоциты. Однако роль данного механизма в патогенезе ИТП окончательно не установлена [73].

В последние годы выделяют другие типы T-лимфоцитов, оказывающие влияние на течение ИТП. Их определяют по профилю секретируемых цитокинов. T-лимфоциты, секретирующие IL-17, относятся к провоспалительным и представляют интерес при изучении ИТП. Отмечается повышение как Th17, так и Tc17. Описано повышение количества Th22 (CD4⁺ INF γ -IL17-IL22⁺), коррелирующее с повышением числа Th1 и Th17 [115]. IL-17 и IL-22 повышаются

при высокой активности заболевания. Показано, что IL-22 снижается при наличии ответа на терапию дексаметазоном [52].

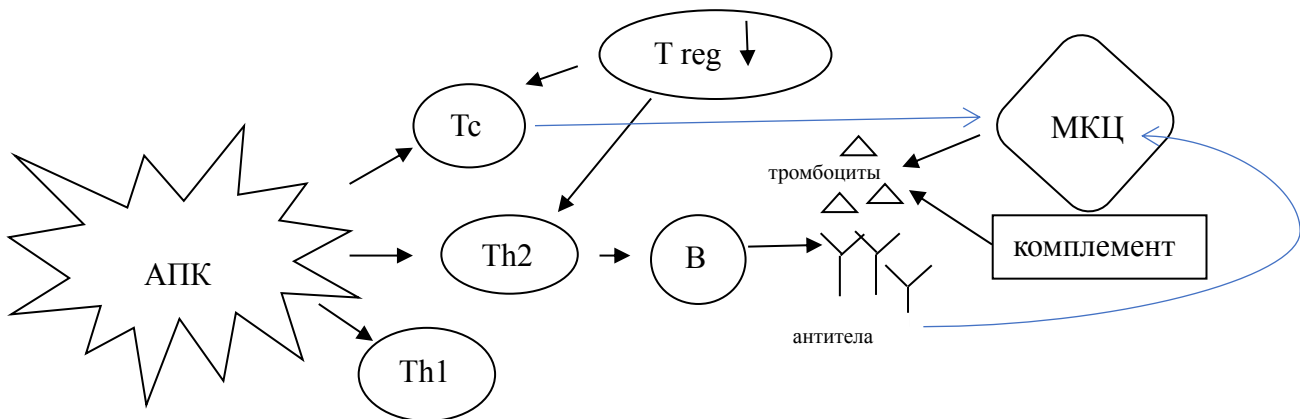
Другой цитокин IL21, который продуцируется CD4+ клетками и NK-клетками, стимулирует выработку Th17 и В-клеток. При ИТП отмечено повышение экспрессии IL21 на Т-клетках у первичных нелеченых пациентов, но циркулирующий IL21 не повышен [168].

При ИТП описано повышение количества Th17, снижение Treg и дисфункция фолликулярных Т-хелперов [85, 166]. Появились данные о стимуляции продукции антител В-клетками под влиянием клональных Т-хелперов, выходящих из-под влияния Treg (CD4+ FOXP3+ Treg). При активной ИТП отмечается снижение количества иммуносупрессивных Treg. При наличии ответа на терапию ритуксимабом, глюкокортикоидами и агонистами тромбопоэтиновых рецепторов количество Treg нормализуется [107].

1.4. Роль селезенки в патогенезе иммунной тромбоцитопении

У большинства пациентов селезенка является основным местом разрушения тромбоцитов. Макрофаги в селезенке осуществляют захват комплекса тромбоцит-антитело, фагоцитоз происходит через SYK-сигнальный путь. Селезенка является также резервуаром для стимуляции выработки антитромбоцитарных антител. Макрофаги селезенки осуществляют презентацию тромбоцитарных антигенов (в основном GPIIa/IIIb или GPIb/IX) CD4+ Т-лимфоцитам, что приводит к активации и экспансии аутореактивных В и Т-клонов. CD4+ Т-лимфоциты экспрессируют CD40, взаимодействующий с CD 40 на В-лимфоцитах, что приводит к дифференцировке в плазматические клетки, продуцирующие антитела (Рисунок 1). Селезенка также является резервуаром клеток памяти [148, 152].

Рисунок 1 - Схема патогенеза иммунной тромбоцитопении



Антиген-презентирующая клетка презентрует антигены тромбоцитов аутореактивным T-клеткам, что запускает каскад событий, приводящий к выработке антител и активации цитотоксических T-лимфоцитов. Эти два механизма приводят к разрушению тромбоцитов и нарушению тромбоцитопоэза в костном мозге. В лизисе опсонизированных тромбоцитов может принимать участие система комплемента.

1.5. Диагностика ИТП

Диагноз иммунной тромбоцитопении остается диагнозом исключения. Специфические методы диагностики отсутствуют [177].

Критерии диагноза первичной иммунной тромбоцитопении на основании Национальных клинических рекомендаций:

- изолированная тромбоцитопения менее $100,0 \times 10^9/\text{л}$, зарегистрированная минимум в двух последовательных анализах крови;
- отсутствие морфологических и функциональных аномалий тромбоцитов;
- отсутствие патологии лимфоцитов, гранулоцитов и эритроцитов;
- нормальные показатели гемоглобина, эритроцитов и ретикулоцитов, если не было существенной кровопотери;

- повышенное или нормальное количество мегакариоцитов в миелограмме;
- нормальные размеры селезенки;
- отсутствие других патологических состояний, вызывающих тромбоцитопению;
- наличие тромбоцитассоциированных антител.

Отсутствие тромбоцитассоциированных антител не исключает диагноз иммунной тромбоцитопении, данный тест не является обязательным, но позволяет дополнительно подтвердить диагноз [9].

Если пациент рефрактерен к стандартным методам терапии, необходимо проводить более тщательную диагностику, включая гистологическое, цитогенетическое исследование костного мозга, определение функциональной активности тромбоцитов. Гистологическое исследование костного мозга показано при рецидивирующих и резистентных формах ИТП, у пациентов старше 60 лет, при малом числе мегакариоцитов в миелограмме, подозрении на вторичный генез тромбоцитопении [9, 177]. Согласно Национальным клиническим рекомендациям, дифференциально-диагностический поиск должен включать наследственные тромбоцитопении, лекарственно-индуцированные тромбоцитопении, дебют апластической анемии с тромбоцитопенией, миелодиспластический синдром [9].

1.6. Классификация и критерии ответа на терапию

В 2009 г. опубликованы рекомендации Международной рабочей группы, направленные на стандартизацию определений и терминологии относительно ИТП [154]. В 2010-2011 гг. опубликованы рекомендации ASH и Международные консенсусные рекомендации по диагностике и лечению ИТП [160]. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура была переименована в иммунную тромбоцитопению с сохранением аббревиатуры ИТП. Был отменен термин «острая» ИТП, так как такой диагноз возможно установить только ретроспективно, после выздоровления пациента. С 2009 года первичную

иммунную тромбоцитопению разделяют на впервые диагностированную (от 0 до 3 месяцев с момента установления диагноза), персистирующую (3-12 месяцев) и хроническую (более 12 месяцев) [154]. В 2018-2019 годах рекомендации ASH и Международные консенсусные рекомендации пересмотрены с учетом опыта активного применения агонистов тромбоцетиновых рецепторов и ритуксимаба [106, 177].

Международная рабочая группа ввела следующие определения для анализа результатов лечения:

Полный ответ: количество тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ при отсутствии кровотечений.

Ответ на терапию: количество тромбоцитов $\geq 30,0 \times 10^9/\text{л}$ или по крайней мере двукратное повышение от исходного уровня при отсутствии кровотечений.

Отсутствие ответа на терапию: количество тромбоцитов $< 30,0 \times 10^9/\text{л}$ или ниже двукратного повышения от исходного уровня, либо развитие кровотечений.

Время до ответа: срок от начала лечения до получения ответа на терапию.

Потеря ответа на терапию (полного ответа или ответа): число тромбоцитов $< 100 \times 10^9/\text{л}$, либо возникновение кровотечения (при условии предшествующего полного ответа) или число тромбоцитов $< 30 \times 10^9/\text{л}$, либо ниже двукратного повышение их базального уровня, либо развитие кровотечений (при условии предшествующего ответа)

Длительность ответа: время, прошедшее от достижения ответа на лечение до его потери.

Кортикостероидная зависимость: необходимость постоянного или многократного введения кортикостероидов по крайней мере в течение 2 месяцев для поддержания числа тромбоцитов на уровне $> 30,0 \times 10^9/\text{л}$ и/или для купирования кровоточивости.

Зависимость от кортикостероидов или зависимость от другого вида терапии интерпретируется как отсутствие ответа [154].

Диагноз рефрактерной ИТП устанавливается при наличии следующих

критериев: невозможность получения ответа или полного ответа на терапию после спленэктомии или потеря ответа после спленэктомии, а также необходимость медикаментозного лечения с целью минимизации клинически значимых кровотечений. При этом обязательно повторное обследование для исключения других причин тромбоцитопении и подтверждения диагноза ИТП [154].

1.7. Клинические проявления иммунной тромбоцитопении

Клинически заболевание характеризуется геморрагическим синдромом, спонтанным или посттравматическим, с преимущественной локализацией на коже и слизистых (петехии и экхимозы, носовые и десневые кровотечения). В редких случаях, при глубокой тромбоцитопении, возможно развитие менометроррагий, желудочно-кишечных кровотечений, гематурии и субарахноидальные кровоизлияния [9, 105].

Многие авторы предпринимали попытки разработать шкалу для оценки геморрагического синдрома и индивидуального риска кровотечений. Одна из ранних шкал разработана Godeau и соавт. [173]. Оценивали следующие геморрагические проявления: кожная геморрагическая сыпь, геморрагические проявления со стороны слизистой рта и носа, гематурия, мено- и метроррагия, желудочно-кишечное кровотечения, кровоизлияния в глазное дно, учитывался возраст более 60 лет. Затем данную шкалу модифицировали для оценки риска значимых кровотечений, большее значение уделяли возрасту более 60 лет. Page и соавт. предложили специальную шкалу для оценки кровотечений при ИТП, включавшую 11 градаций [164].

В 2013 г. Международная рабочая группа разработала методику оценки выраженности геморрагического синдрома по шкале ИТР-ВАГ. Оценивают три основных локализации геморрагических проявлений: кожа (S), видимые слизистые (M) и органы (O) с указанием градации (G). Каждый эпизод

кровотечения описывают на момент осмотра, градация составляет от 1 до 4, 5 — в случае фатального кровотечения, недокументированному кровотечению присваивают градацию 1. Система оценки разработана для использования в клинических исследованиях, так как позволяет детально описать геморрагический синдром [44].

Для обозначения выраженности геморрагического синдрома используют классификацию ВОЗ [143]:

Градация 0 — отсутствие кровоточивости;

Градация 1 — единичные петехии и единичные экхимозы;

Градация 2 — умеренная кровоточивость (диффузные петехии, а также >2 экхимозов в 1 регионе (туловище, голова и шея, верхние или нижние конечности);

Градация 3 — выраженная кровоточивость (кровоточивость слизистых оболочек и другие виды);

Градация 4 — изнуряющая кровопотеря.

Основные определения, классификация

Выделяют 3 степени тяжести ИТП:

Легкая форма — без тромбоцитопенических геморрагических проявлений или с ними, но не чаще 1 раза в год (градация 0 или 1 по ВОЗ);

Средней тяжести — выраженный геморрагический синдром 1-2 раза в год, быстро купирующийся терапией (градация 2 по ВОЗ);

Тяжелая форма — 3 и более обострений в год, приводящих к инвалидизации пациента (градации 3-4 по ВОЗ) [9].

По рекомендациям Международной рабочей группы, ИТП следует отнести к тяжелой при наличии геморрагического синдрома, потребовавшего назначения терапии, вне зависимости от количества тромбоцитов [153].

У многих пациентов заболевание протекает бессимптомно, отмечается утомляемость и частое появление синячковых высыпаний. Наиболее опасными являются петехиальные проявления на коже лица, шеи и слизистых полости рта, так как увеличивается вероятность появления петехиальной сыпи на мозговых

оболочках. Маточные, желудочно-кишечные кровотечения и гематурия встречаются реже и, как правило, имеют место при глубокой тромбоцитопении. Частота жизнеугрожающих кровотечений (субарахноидальные кровоизлияния) при ИТП не превышает 0,5 %. Внутрочерепные кровоизлияния в 37 % случаев развиваются в течение первых 3 месяцев после установления диагноза ИТП (исследование Melboucy-Belkhir 2016) [128]. Авторами установлено, что у пациентов с внутрочерепными кровоизлияниями более выражен геморрагический синдром, более часто отмечается гематурия, гинекологические и желудочно-кишечные кровотечения. Сходные данные получены Cortelazzo и соавт. [71]. Терапия до развития кровоизлияния проводилась в 74 % случаев. Если таковые развиваются при количестве тромбоцитов более $30 \times 10^9/\text{л}$, необходим поиск дополнительных причин кровоточивости (коагулопатия, патология сосудов) [71].

Altomare и соавт. провели исследование по определению риска кровотечений у взрослых с первичной ИТП, когорта включала 6651 пациентов, наблюдавшихся 13046 пациенто-лет. Было показано, что большинство геморрагических событий выявлено в первые 3 месяца от момента установления диагноза. Общая частота геморрагических событий составила 1,08 на пациенто-год (2,67 в первые 3 месяца от дебюта заболевания и 0,73 — при хронической ИТП). Показано, что факторами риска кровотечений являются возраст старше 60 лет, особенно при наличии признаков кровоточивости в анамнезе, и применение лекарственных препаратов по другим показаниям [122].

По данным Cohen и соавт., ежегодный риск кровотечений с летальным исходом составляет 1,6-3,9 %. Отмечено значительное снижение качества жизни у пациентов с выраженным геморрагическим синдромом [162].

В настоящее время при оценке риска кровотечений особое внимание уделяют функциональной активности тромбоцитов. Корреляция функциональной активности тромбоцитов с выраженностью геморрагического синдрома выявлена при тромбоцитопении $<30 \times 10^9/\text{л}$. Повышение активности тромбоцитов связано с уменьшением риска кровотечения [114, 115].

1.8. Лечение ИТП. Медикаментозная терапия

В настоящее время основной целью терапии ИТП считается достижение безопасного предупреждающего или купирующего геморрагический синдром уровня тромбоцитов, а не коррекция числа тромбоцитов до нормальных показателей [106, 177]. Критическим, т.е. опасным в плане развития тяжелого геморрагического синдрома является уровень тромбоцитов ниже $10,0 \times 10^9/\text{л}$. Безопасным считается уровень тромбоцитов выше $30-50,0 \times 10^9/\text{л}$, что обеспечивает нормальное существование больного без спонтанной кровоточивости и не снижает качества жизни пациента. Если наблюдается спонтанная кровоточивость, то следует искать дополнительный фактор, провоцирующий кровотечение [153]. Терапия больных с ИТП должна быть основана на индивидуальном подходе, определяющемся не только уровнем тромбоцитов, но и выраженностью геморрагического синдрома, коморбидностью, образом жизни пациента, осложнениями от ранее проводимого лечения, планируемыми хирургическими вмешательствами и др. При количестве тромбоцитов $>30-50,0 \times 10^9/\text{л}$ и отсутствии геморрагического синдрома специфическую патогенетическую терапию проводить не рекомендуется. Назначение лечения при таком уровне тромбоцитов возможно в виде исключения при травмах, в качестве подготовки к оперативным вмешательствам, при необходимости в антикоагулянтной терапии, профессии или образе жизни, связанным с травматизацией. Показаниями к назначению лечения при впервые диагностированной ИТП являются геморрагический синдром и тромбоцитопения $< 10-20,0 \times 10^9/\text{л}$ [106, 177].

При назначении терапии необходимо взвесить риск осложнений, который в определенных случаях может превышать риск кровотечений. Например, при использовании в качестве первой линии терапии глюкокортикоидов, а затем назначении иммуносупрессивных препаратов риск инфекций может превышать риск кровотечений, особенно у пациентов пожилого возраста [96, 105].

Терапия первой линии

К первой линии терапии относят глюкокортикоиды и внутривенный иммуноглобулин. Применение глюкокортикоидов при иммунной тромбоцитопении было начато в 1951 г. (Wintrobe 1951) [48]. Непосредственный эффект наблюдается в 85 % случаев, но далее отмечается частая утрата ответа. Механизм действия состоит в системном подавлении иммунного ответа, включая воздействие на Т и В-лимфоциты, макрофаги, дендритные клетки. Однако стойкий длительный ответ сохраняется всего в 14-20 % случаев [6].

С 1981 года для лечения ИТП у детей применяется ВВИГ. Эффективность была подтверждена также у взрослых и при беременности (Newland 1983, 1984). Для объяснения механизма действия предложены следующие гипотезы: насыщение Fc рецепторов макрофагов, стимуляция низкоаффинных IgG — рецепторов Fcγ IIRB, регуляторный потенциал антиидиотипических антител, стимуляция функции Т-супрессоров и снижение продукции антител (Lasarus & Crow 2003) [95]. Применение анти-D IgG основано на исследованиях A.Salama (1983) [174]. Было отмечено повышение количества тромбоцитов после введения анти-D IgG и предложена концепция блокирования макрофагов. Дальнейшее развитие данный метод получил в работах J.Bussel [83].

Агонисты тромбопоэтиновых рецепторов

Разработка агонистов тромбопоэтиновых рецепторов значительно расширила возможности лечения хронической ИТП. Ромиплостим и элтромбопаг одобрены FDA к применению при ИТП в 2008 г. Механизм действия основан на стимуляции мегакариоцитопоэза путем воздействия на рецепторы тромбопоэтина (TPO-R). Ромиплостим представляет собой пептидный, а элтромбопаг — синтетический непептидный агонист тромбопоэтиновых рецепторов. Препараты воздействуют на разные части рецептора, ромиплостим связывается с внеклеточным, а элтромбопаг — с трансмембранным доменом. По данным рандомизированных плацебо-контролируемых исследований препараты являются высокоэффективными при ИТП вне зависимости от предшествующей терапии и

выполнения спленэктомии. Частота ответа составляет около 80 %, однако полный ответ в течение 2 лет сохраняется у 65 % пациентов [139]. В некоторых случаях отмечается выраженное колебание количества тромбоцитов. Частота стойкой ремиссии после прекращения терапии по данным литературы составляет 10-30 %. При отсутствии ответа на один из агонистов возможна смена препарата. Некоторое опасение вызывает отложение ретикулина в костном мозге (в 5-10 % случаев). При терапии элтромбопагом у 15% пациентов регистрируется повышение трансаминаз, обычно слабовыраженное и обратимое. У 9 % пациентов при применении элтромбопага отмечается развитие катаракты [65]. Получены данные о повышении частоты артериальных и венозных тромбозов на фоне терапии агонистами TPO-R до 5-9 % с ежегодной частотой 3-5,5 на 100 пациентов, что в 3-4 раза выше, чем в контрольной группе с соответствием по заболеванию. Следует отметить, что по данным Cines (2015), частота тромбозов в группе спленэктомизированных и неспленэктомизированных пациентов не отличалась [80]. В проспективном исследовании ромиплостима 42 % пациентов прекратили терапию до окончания 2-летнего периода по различным причинам (Steurer 2017) [14]. Отсутствуют данные по уменьшению утомляемости при применении агонистов TPO-R, данные по улучшению качества жизни разнородны. Ромиплостим по структуре гомологичен эндогенному тромбопоэтину, его применение может провоцировать синтез нейтрализующих антител [14].

Ритуксимаб

С 1980 г. проводится поиск мишеней для разработки таргетных методов лечения ИТП. Проводилось исследование моноклональных антител к Fc-гамма рецептору, что привело к транзиторному повышению количества тромбоцитов (Clarkson 1986). Сдержанный энтузиазм вызвало появление антитела к CD52, алемтузумаба (Lim 1993, Willis 2001) и более позднего анти-CD40 (CD154) (Patel 2008). Наиболее эффективным было применение ритуксимаба, анти-CD20 моноклонального антитела, вызывающего В-клеточную деплецию (Saleh 2000, Stasi 2001). Препарат представляет собой анти-CD20 моноклональное антитело.

Стандартным является применение ритуксимаба в дозе 375 мкг/м² 4 введения 1 раз в неделю. В исследованиях оценивалась эффективность сниженных доз ритуксимаба (100-200 мкг) и сочетание с пульс-терапией дексаметазоном. Первичный ответ составляет около 57 %, через год ответ сохраняется у 38 %, а через 5 лет — у 21 % пациентов (Patel 2012) [109]. В метаанализе Chugh 2015 показано, что ритуксимаб позволяет несколько увеличить частоту полного ответа через 6 месяцев, но не влияет на сохранение ответа через 12 месяцев [135]. Более высокая частота длительного ответа отмечена в при применении ритуксимаба у молодых женщин в период до 2 лет от момента установления диагноза (Bussel 2014, Marangon 2017) [133, 134]. Не вполне ясно, способен ли ритуксимаб вызывать стойкую ремиссию, или ремиссия в отдаленные сроки — следствие естественного течения заболевания.

В последние годы активно исследуется возможность интенсификации терапии первой линии для повышения частоты ремиссий. Zaja и соавт. и Gudbrandsdottir и соавт. проведено исследование по сравнению комбинированной терапии ритуксимабом и пульс-терапии дексаметазоном с монотерапией дексаметазоном. Показано, что частота ремиссий в течение 6 мес. и 1 года выше при комбинированной терапии (58 по сравнению с 37 % через 6 месяцев, 53 по сравнению с 33 % через 1 год). Но отмечено повышение частоты токсичности 3-4 степени. Проводятся исследования комбинации глюкокортикоидов и ритуксимаба в более низких дозах и сочетания с другими иммуносупрессивными препаратами в попытке повысить частоту стойких ремиссий [44, 132].

1.9. Спленэктомия

Долгое время спленэктомия являлась основным методом лечения иммунной тромбоцитопении при отсутствии эффекта от терапии ГКС. Следующим значимым шагом в хирургическом лечении ИТП была разработка лапароскопической методики выполнения спленэктомии в 1991-1992 гг. [40].

Разработаны передний, передне-боковой и латеральный (боковой) доступы к селезенке. Для обработки ворот селезенки использовался широкий ассортимент инструментов от клип-аппликатора до применения сшивающего аппарата, проведены работы по выполнению спленэктомии с ручным ассистированием. Лапароскопический доступ позволил значительно снизить частоту осложнений, продолжительность госпитализации, уменьшить выраженность боли и улучшить косметический результат. В ряде исследований показано, что визуализация и удаление добавочных долек селезенки и частота спленозов не отличаются от таковых при выполнении вмешательства лапаротомным доступом [145, 181]. Показано, что предоперационные визуализационные методы исследования позволяют выявить наличие добавочных долек селезенки практически во всех случаях [88].

По вопросу спленэктомии в международных рекомендациях существуют определенные различия. Рекомендации ASH относят спленэктомию к терапии второй линии, наряду с ритуксимабом и агонистами TPO-R. Согласно рекомендациям Международной группы экспертов, к терапии второй линии относятся ритуксимаб, агонисты TPO-R, фостаматиниб, азатиоприн, циклофосфамид, циклоспорин А, даназол, дапсон, микофенолата мофетил, винкаалкалоиды и спленэктомия [16, 177].

Долгое время спленэктомия была стандартом терапии ИТП при резистентности к терапии стероидами. В настоящее время в связи с широким применением агонистов TPO-R и ритуксимаба спленэктомия часто откладывается и частота выполнения операции значительно снизилась. В исследовании Palandri и соавт., охватывающем с 1980 по 2015 гг. спленэктомия выполнена у 18,7 % пациентов [69].

Спленэктомия остается методом лечения с наибольшим процентом стойких длительных ремиссий. Непосредственный эффект от выполнения спленэктомии отмечается приблизительно в 80 % случаев, стойкая ремиссия, по разным данным, в 50-70 % случаев. Это терапия выбора для пациентов с активным образом жизни,

которые стремятся освободиться от постоянного применения препаратов и наблюдения [176].

В исследовании Kojouri и соавт. (2004) проанализированы результаты 2463 спленэктомий: полный ответ на спленэктомию через 29 месяцев составил 66 %, а частичный ответ — 88 % [151]. Через 5 лет полный ответ составил 64 %. В исследовании Vianelli (2005) проведен анализ результатов 402 спленэктомий, выполненных в 22 итальянских центрах: первоначальный ответ на спленэктомию составил 85,6 %, 23 % из которых позднее рецидивировали, в 14 % случаев ответа не было. В европейском многоцентровом исследовании Vianelli (2013) проанализированы результаты 233 спленэктомий со сроком наблюдения не менее 10 лет [150]. В 40 % отмечен рецидив или отсутствие ответа. Безрецидивная выживаемость в течение 20 лет составила 67 % у всех пациентов с ответом на спленэктомию (73 % при полном ответе и 27 % при частичном ответе). Только 11 % из всех пациентов потребовали постоянной терапии для поддержания ответа. В одноцентровом исследовании Guan и соавт. (2017) из 174 спленэктомизированных полный ответ отмечен в 72,4 % случаев, а частичный ответ — в 16,1 % случаев, безрецидивная выживаемость у пациентов с полным ответом составило 80 % [99]. По данным Ahmed и соавт. (2016), из 167 пациентов, спленэктомизированных в 1995-2009 гг. у 86,6 % отмечен ответ либо полный ответ и 70 % сохранили ответ за время наблюдения 54,3 месяца [98]. Отмечается недостаток исследований с длительным сроком наблюдения. В ретроспективном исследовании Dutta et al. (2017), отмечено повышение частоты рецидивов в отдаленном периоде. При наблюдении свыше 10 лет безрецидивная выживаемость составила 33,3 %. Ограничением исследования является малое число наблюдений (всего 49 пациентов, наблюдение свыше 10 лет — 23 пациента) [101].

Прогностические факторы эффективности спленэктомии

Многие исследователи предпринимали попытки выявить прогностические факторы ответа на спленэктомию. Получены неоднозначные результаты. В

исследовании Duperier (2004) выделено влияние возраста и предоперационного количества тромбоцитов. Получение ответа более вероятно у пациентов младше 50 лет с количеством тромбоцитов более $70 \times 10^9/\text{л}$ [117]. По данным Kojouri ответ на терапию глюкокортикоидами ассоциирован с ответом на спленэктомия, но результат не подтвержден в многофакторном анализе. Статистически значимой связи с ответом на терапию ВВИГ не выявлено. Показано, что в молодом возрасте достоверно выше частота ответа на спленэктомия [151]. Тем не менее, у пожилых пациентов также возможно получить стойкую ремиссию при выполнении спленэктомии. В исследованиях Gonzalez-Porrás (2013), Park (2016), Guan и соавт. (2017) частота ответа на спленэктомия была ниже у пациентов старше 65 лет, у пациентов, не отвечавших на терапию стероидами и при более 2 линий терапии до операции [30, 99, 142]. В многофакторном анализе данная взаимосвязь не подтверждена. Высказано предположение, что ответ на терапию первой линии является косвенным доказательством правомерности диагноза иммунной тромбоцитопении [45]. В исследовании Bussel и соавт. отмечена корреляция между ответом на анти-D иммуноглобулин и спленэктомия [43]. В исследованиях (Kwon et al., 2005; Ojima et al., 2006) высокий тромбоцитоз после спленэктомии отнесен к прогностическим факторам длительной ремиссии [61, 121]. В работе A. Kwiatkowska (2019) выявлены независимые прогностические факторы эффективности спленэктомии—возраст <41 лет, ИМТ $<24,3$ $\text{кг}/\text{м}^2$, и предоперационное количество тромбоцитов $\geq 97 \times 10^9/\text{л}$ [120].

Одним из методов, позволяющих прогнозировать эффективность спленэктомии является сцинтиграфия. ^{111}In -меченные аутологичные тромбоциты вводят с последующим выполнением сцинтиграфии и выявления места секвестрации тромбоцитов. По данным Sarpatwari (2010) если местом секвестрации является селезенка, ответ на спленэктомия составляет 91,4 % (от 87 до 94,8 %), при печеночном или смешанном паттерне ответ всего 40,9 % [21]. Данная методика сложна и доступна далеко не везде, что не позволяет широко ее использовать.

Разработка лапароскопического доступа к селезенке

Лапароскопическая спленэктомия у пациентов с ИТП заменила спленэктомию лапаротомным доступом, что привело к уменьшению выраженности послеоперационного болевого синдрома, сроков госпитализации и частоты осложнений. Первые данные по лапароскопической спленэктомии при ИТП опубликованы Delaitre & Maignien в 1991 году [39], далее техника стала активно использоваться по всему миру. Проведено множество исследований по сравнительной эффективности и безопасности лапароскопической и открытой спленэктомии. Лапароскопический доступ значительно сокращает продолжительность госпитализации, уменьшает выраженность послеоперационного болевого синдрома и вероятность формирования послеоперационных грыж [87].

В исследовании Kojouri проанализированы непосредственные послеоперационные осложнения спленэктомии [151]. Смертность составила 1 % (48 из 4955 пациентов) при выполнении спленэктомии лапаротомным доступом и 0,2 % (3 из 1301 пациентов) при выполнении операции лапароскопическим доступом. Частота осложнений спленэктомии лапаротомным доступом составила 12,9 % (318 из 2465) по сравнению с 9,6 % (88 из 921) для лапароскопической спленэктомии. Большая часть осложнений при выполнении лапароскопической спленэктомии — это кровотечения у пациентов с очень низким интраоперационным количеством тромбоцитов [3]. По результатам исследований Dolan (2008), Rijcken (2014), лапароскопический доступ позволил снизить количество послеоперационных осложнений (менее 10 %), улучшить косметический результат и снизить кровопотерю. Частота выявления добавочных долек селезенки сходная с таковой при открытом оперативном вмешательстве [3, 4, 47, 91].

Обеспечение гемостаза при глубокой тромбоцитопении

Требования к обеспечению гемостаза зависят от выраженности тромбоцитопении.

Тяжесть тромбоцитопении определяют с учетом выраженности геморрагического синдрома: 1) легкая тромбоцитопения характеризуется содержанием тромбоцитов более $50 \times 10^9/\text{л}$ и отсутствием каких-либо симптомов кровоточивости; 2) умеренная тромбоцитопения характеризуется содержанием тромбоцитов в диапазоне от 20×10^9 до $50 \times 10^9/\text{л}$ и увеличением риска значимых кровотечений при травмах и хирургических операциях, при этом спонтанные кровотечения, как правило, отсутствуют; 3) тяжелая тромбоцитопения характеризуется содержанием тромбоцитов менее $20 \times 10^9/\text{л}$ и увеличением риска больших спонтанных кровотечений, угрожающих жизни пациента [116].

В настоящее время считается, что адекватный гемостаз может быть достигнут при количестве тромбоцитов $20\text{-}30 \times 10^9/\text{л}$ [116]. По рекомендациям American Association of Blood Banks уровень тромбоцитов для выполнения абдоминального хирургического вмешательства составляет $50 \times 10^9/\text{л}$ [116]. В исследовании Keidar (2005) отмечено повышение частоты кровотечений при тромбоцитопении менее $20 \times 10^9/\text{л}$ [86]. Но по данным некоторых авторов, лапароскопическая спленэктомия безопасна даже при тромбоцитопении менее $10 \times 10^9/\text{л}$ (Cai и соавт., 2014) [24].

При необходимости экстренного обеспечения гемостаза применяют трансфузии концентрата тромбоцитов, оптимальной дозы и рекомендаций не разработано [60]. При иммунной тромбоцитопении эффективность трансфузий может быть низкой. Возможными осложнениями являются аллоиммунизация, аллергические реакции, острое повреждение легких и сепсис. Возникает необходимость применять дополнительные методы обеспечения гемостаза [12, 162].

Для экстренного обеспечения гемостаза широко распространено применение рекомбинантного активированного фактора свертывания крови (rFVIIa). rFVIIa был разработан для лечения больных ингибиторной формой гемофилии. Он обладает шунтирующим действием на систему гемостаза. На поверхности эндотелиальных клеток образуется комплекс тканевого фактора с

FVIIa, что приводит к образованию тромбина, который в свою очередь активирует FVIII, FV и тромбоциты. Происходит формирование теназного (FVIIa/FIXa) и протромбиназного (FXa/FVa) комплексов на поверхности активированных тромбоцитов и генерация тромбина. Другой механизм — прямая активация FX, что ведет к генерации тромбина [12, 64].

Другим возможным обходным методом обеспечения гемостаза является применение концентрата фибриногена. В экспериментальном исследовании Velik-Salchner (2007) оценивалось влияние повышения концентрации фибриногена при тромбоцитопении [163]. Larsen и соавт. в 2012 г проведено исследование по оценке гемостатического эффекта на введение rFVIIa и фибриногена *in vitro* и корреляции с количеством тромбоцитов методом тромбоэластометрии [32]. При ИТП отмечено удлинение CT и t, MaxVel. При добавлении одновременно rFVIIa и фибриногена отмечено синергетическое действие и выраженный гемостатический эффект. Монотерапия фибриногеном приводила к удлинению времени генерации тромбина и времени свертывания, так как у пациентов с тромбоцитопенией генерация тромбина недостаточная и дополнительное введение фибриногена не способствует нормализации свертывания [32].

Тромботические осложнения

У пациентов с ИТП по литературным данным отмечается достоверно более высокая частота тромбозов по сравнению с общей популяцией [172]. В исследованиях выявлено несколько механизмов повышения свертываемости крови: циркуляция агрегатов тромбоцитов, лейкоцитов и моноцитов, антитела, приводящие к активации клеток эндотелия, большая доля молодых активированных тромбоцитов и повышенное высвобождение тромбоцитарных микрочастиц, компенсаторная активация плазменного звена гемостаза, активация комплемента [31, 36, 111]. Дополнительными факторами риска является наличие антифосфолипидных антител, применение внутривенного иммуноглобулина [34, 184] и агонистов тромбоцетиновых рецепторов [51, 53]. По результатам

метаанализа Langeberg и соавт. (2016) артериальные тромбозы при ИТП выявляют более часто, по сравнению с венозными. Частота артериальных тромбозов на 100 пациенто-лет при ИТП составила 1,0-2,8, а в общей популяции — 0,7-1,8, частота венозных тромбозов составила 0,4-0,7, а в общей популяции 0,1-0,4 [170]. В работе Kim и соавт. показано, что целесообразно исследовать уровень антигена фактора Виллебранда и проводить тромбоэластографию для оценки риска тромбозов и определения необходимости в профилактической терапии [123].

Терапия ГКС вызывает гиперкоагуляцию за счет повышения фактора VIII, подавления фибринолиза и изменения мультимеров фактора Виллебранда. Тромботические осложнения описывают на терапии внутривенным иммуноглобулином, их связывают с повышением вязкости крови, наличием в составе некоторых препаратов фактора XI, прямым влиянием на эндотелий и вазоспазмом [84].

Garabet и соавт. (2020) исследовали маркеры эндотелиальной активации: ICAM-1, V-CAM, тромбомодулин, P-селектин. При ИТП отмечено повышение уровня ICAM-1, тромбомодулина и H3Cit-DNA по сравнению с контролем. Предположена роль активации эндотелия в повышении риска тромбозов [103]. Efat и соавт. продемонстрировали статистически значимое различие в уровне антигена фактора Виллебранда и V-CAM, данные маркеры могут использоваться для оценки риска кровотечений [54].

При ИТП выявлен дефицит естественных антикоагулянтов, вызванный активацией комплемента [37].

В работе Girolami и соавт. (2013) показано, что применение глюкокортикоидов ведет к развитию приобретенной тромбофилии за счет повышения фактора VIII, подавления фибринолиза и появления аномальных мультимеров фактора Виллебранда. Внутривенный иммуноглобулин влияет на реологию крови и повышает свертываемость [18]. Терапия агонистами тромбопоэтиновых рецепторов вызывает колебание количества тромбоцитов и может увеличивать риск тромбозов. Описывают 2-3-кратное увеличение риска

тромбозов на терапии агонистами тромбопоэтиновых рецепторов по сравнению с пациентами с ИТП, не получавшими агонисты. При сравнении с общей популяцией риск тромбозов еще более высокий [137, 171]. Thai и соавт. проведено проспективное когортное исследование у пациентов с ИТП после выполнения спленэктомии. Частота тромбозов составила 11 % в течение 10 лет, 15 % в течение 20 лет и 21 % в течение 30 лет [97]. Однако при сравнении пациентов, которым спленэктомия выполнена по поводу ИТП с общей группой спленэктомированных пациентов риск тромбозов был несколько ниже. Развитие тромбозов описывают как при высоком, так и при низком количестве тромбоцитов, более часто в первый год от момента начала терапии. Отмечен повышение РАІ-1 при проведении терапии агонистами тромбопоэтиновых рецепторов. Риск тромбозов при применении агонистов тромбопоэтиновых рецепторов составляет 5,9 % для ромиплостима и 5,3 % для элтромбопага (по сравнению с 3,6 % при стандартной терапии) [100, 141].

Инфекционные осложнения

Селезенка является органом, ответственным за иммунный ответ при бактериальной инфекции, особенно вызванной бактериями, формирующими капсулу (*Streptococcus pneumoniae*, *Meningococcus meningitidis*, *Haemophilus influenzae* *тип b*). У пациентов, перенесших спленэктомию, отмечается повышение частоты сепсиса, наиболее часто вызванного *Streptococcus pneumoniae*, и общей частоты инфекционных заболеваний [130].

В исследование Bisharat и соавт. (2001), посвященное инфекционным осложнениям после спленэктомии, было включено 6942 пациентов, из них 194 детей и 283 взрослых с ИТП, средний срок наблюдения 6,9 лет. Частота сепсиса составила 2,6 % у детей и 2,1 % у взрослых, смертность 1,5 % и 1,1 % соответственно [130]. Считается, что риск инфекций после спленэктомии наиболее высок для детей в возрасте до 5 лет (более 10 % по сравнению с 1 % у взрослых по данным «British Committee for Standards in Haematology») [127].

По данным Boyle, общая частота септических осложнений составила 11,1 % после выполнения спленэктомии и 10,1 % у пациентов, которым спленэктомия не выполнялась [149].

После спленэктомии возрастает риск инфекций, вызванных инкапсулированными бактериями, по данным Yong и Thomsen заболеваемость наиболее высока в первые месяцы после выполнения спленэктомии [58, 131]. Профилактическая вакцинация против *Streptococcus pneumoniae*, *Meningococcus meningitides* и *Haemophilus influenzae muna b* значительно снижает частоту сепсиса после спленэктомии. При выполнении вакцинации в детском возрасте целесообразным считают ее повторение или исследование титра антител. Данные по антибиотикопрофилактике у взрослых разноречивы, некоторые авторы считают ее целесообразной у детей и иммунокомпromетированных лиц [127].

Спленэктомия при беременности

Иммунная тромбоцитопения (ИТП) у беременных встречается с частотой 1-2 случая/10000 беременностей и является причиной тромбоцитопении на фоне беременности в 3-5 % случаев. Возможно первичное возникновение заболевания на фоне беременности или же обострение хронической рецидивирующей ИТП. Лечение показано всем беременным с числом тромбоцитов менее $10,0 \times 10^9/\text{л}$, а также тем, у кого оно менее $20,0\text{—}30,0 \times 10^9/\text{л}$ во II или III триместрах беременности. В ретроспективном исследовании у беременных с ИТП в 15-30 % требуется проведение терапии или модификация проводимого лечения [50]. Первой линией терапии в настоящее время считается применение глюкокортикоидов и внутривенного иммуноглобулина. Однако лечение глюкокортикоидами сопровождается осложнениями — развитием или усугублением гестационного диабета, артериальной гипертензии, развитием остеопороза [23]. Применение внутривенных иммуноглобулинов является дорогостоящим и вызывает лишь кратковременное увеличение количества тромбоцитов [59]. Спленэктомия является резервным методом при рефрактерной

к лечению ИТП и выраженной тромбоцитопении, сопровождающейся геморрагическим синдромом. Предпочтительной является лапароскопическая спленэктомия, хотя после 20-й недели беременности она может быть технически трудновыполнима. В I триместре оперативное вмешательство часто вызывает преждевременное прерывание беременности, а в III триместре выполнить спленэктомию лапароскопически технически невозможно. При необходимости спленэктомии на поздних сроках беременности используют трансторакальный доступ или проводят оперативное вмешательство в сочетании с кесаревым сечением. При планируемой спленэктомии у больных с количеством тромбоцитов менее $20,0 \times 10^9/\text{л}$ с профилактической целью в предоперационном периоде целесообразно назначение иммуноглобулина внутривенно или пульс-терапии глюкокортикоидами.

Ранее существовало мнение об опасности выполнения лапароскопии во время беременности, но распространение лапароскопических операций в последние годы позволило опровергнуть данное заблуждение. В крупное шведское ретроспективное исследование было включено 2181 лапароскопий и 1522 лапаротомий, выполненных на фоне беременности за два десятилетия. По результатам этого исследования не было выявлено различий в весе плода при рождении, продолжительности течения беременности, частоте врождённых пороков, мертворождения и неонатальной смертности [118]. Два ретроспективных исследования, проведенных в Израиле, подтвердили сравнительную безопасность выполнения лапароскопических операций при беременности. Лапароскопическая техника улучшает визуализацию и минимизирует воздействие на беременную матку, что позволяет уменьшить вероятность преждевременных родов. Ранняя активизация беременных после малоинвазивной операции существенно уменьшает риск развития тромботических осложнений [25,118].

Впервые спленэктомия на фоне беременности выполнена D. Polowe в 1944 г. В литературе приводятся описания успешной спленэктомии при тромбоцитопении у беременной с волосатоклеточным лейкозом [90], иммунной тромбоцитопении

[23, 76, 93]. Однако проведение оперативного вмешательства у беременных имеет свои особенности. При введении в брюшную полость игл и троакаров рекомендуют избегать прямой травмы матки и перфорации, что может привести к массивному кровотечению, инфекции, газовой эмболии [118].

В работах подчеркивается необходимость минимизировать гемодинамические сдвиги при операции. Артериальная гипотензия у матери может ухудшить плацентарную перфузию. Как правило, лапароскопическая спленэктомия проводится в обратном положении Тренделенбурга на правом боку, что может вызвать сдавление нижней полой вены, уменьшение венозного возврата и гипотензию. Поэтому некоторые авторы выполняли ее в положении больной на левом боку [118, 124]. Опасна как гипотензия, так и гипертензия, которая в условиях тромбоцитопении может осложниться внутричерепным кровоизлиянием, поэтому необходим тщательный мониторинг артериального давления, вплоть до его инвазивного измерения во время спленэктомии [66]. Существует риск фетального ацидоза вследствие пневмоперитонеума с помощью углекислого газа. Поэтому необходимо мониторировать CO_2 в конце выдоха (ETCO_2). ETCO_2 необходимо поддерживать на уровне 32-34 мм рт.ст [72]. При выполнении оперативного вмешательства стремятся избегать высокого внутрибрюшного давления, оно не должно превышать 10-12 мм рт.ст [66].

Пациенты старше 60 лет

Выбор метода лечения у пациентов старшей возрастной группы активно обсуждается в литературе. В пожилом возрасте отмечается повышение риска и тяжести кровотечений, риск фатальных кровотечений с 0,4 % в год у пациентов в возрасте до 40 лет повышается до 13 % в год у лиц старше 60 лет [71]. Moulis и соавт. выявили линейную зависимость риска значимых кровотечений от возраста [57]. Соответственно, тактика «наблюдай и жди» менее оправдана. Отмечается многофакторное повышение риска тромбозов, как артериальных, так и венозных [172]. Назначение агонистов тромбоцетиновых рецепторов у пожилых, особенно

с тромбозами в анамнезе, повышает риск тромботических осложнений и требует взвешенного подхода [77].

1.10. Качество жизни

С 2003 года проводится оценка качества жизни пациентов с ИТП. Для оценки качества используют опросники SF-36 и ITP-PAQ [13]. Выявлены факторы, оказывающие наибольшее влияние на данный показатель: утомляемость, страх кровотечений, снижение работоспособности, нарушение социальной активности. Оценку качества жизни производят методом анкетирования. Особенно заметное снижение качества жизни зафиксировано в течение первого года от момента установления диагноза, затем отмечается определенное улучшение. При сравнении групп пациентов, менее 5 лет и более 5 лет от момента установления диагноза, показатели качества жизни более высокие в группе, болеющей дольше. Проведение активной терапии ухудшает показатели качества жизни. Особенно тяжело переносится терапия глюкокортикоидами. Пациентов беспокоят побочные эффекты: повышение массы тела (48 %), лунообразное лицо (46%), изменения настроения (36 %). По данным исследования по оценке качества жизни Matzdorff 69 % опрошенных пациентов заявили, что согласны принимать стероиды только если не будет другого выхода и 17 % даже не рассматривали дальнейшее употребление стероидов [15]. В исследовании Guidry отмечено, что гематологи часто недооценивают отрицательное влияние стероидов на качество жизни пациента [38].

Для оценки качества жизни пациентов с ИТП проведено исследование в 13 странах, включавшее 1507 пациентов. Выделено 3 основные цели лечения ИТП: нормализация тромбоцитов (64 %), предотвращение ухудшения состояния (44 %) и повышение уровня энергии (41 %) [74].

При ИТП пациенты жалуются на аномальную утомляемость, причем отсутствует прямая связь степени утомляемости с выраженностью

тромбоцитопении и геморрагического синдрома [81]. Механизм утомляемости недостаточно изучен. Не вполне ясно, позволяет ли эффективное лечение ИТП добиться устранения утомляемости. Исследования в отношении агонистов тромбоцетиновых рецепторов дают неоднозначный результат. Положительный эффект зафиксирован при применении элтромбопага через 6 месяцев (Cheng 2010) [53], тогда как при применении ромиплостима эффекта через 6 и 12 месяцев отмечено не было.

В исследовании Suvajdzic показано, что эффективная спленэктомия значительно улучшает общее состояние пациентов (34 спленэктомированных пациента, $P < 0,001$). В том же исследовании на 111 взрослых с хронической ИТП в многофакторном анализе наиболее значимыми предикторами являлись не метод лечения или количество тромбоцитов, а количество геморрагических эпизодов, сопутствующие заболевания, наличие работы и уровень образования [70].

Качество жизни возрастает при применении высокоэффективных методов лечения. С целью улучшения качества жизни предлагается избегать избыточного ограничения активности и адекватно информировать пациента о риске кровотечений. После терапии стероидами в первой линии часты рецидивы, отмечаются выраженные побочные эффекты, не исчезающие после отмены терапии. Многие эксперты считают, что необходим альтернативный метод терапии первой линии [15, 70, 176].

Таким образом, выбор метода лечения должен соответствовать статусу пациента. При невыраженном геморрагическом синдроме и страхе побочных эффектов возможно наблюдение без терапии. У пациентов, которых беспокоит ограничение активности и синяки на теле, целесообразно выполнение спленэктомии, так как высока вероятность стойкой ремиссии [136].

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

В исследование включено 290 пациентов с иммунной тромбоцитопенией, которым выполнена спленэктомия в хирургическом отделении ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ с 2008 по 2022 гг, 84 — мужчины, 206 — женщины. Проведен ретроспективный анализ историй болезни с 2008 по 2014 гг. Проспективный сбор данных проводился с 2015 по 2022 гг.

Критерии включения: соответствие критериям диагноза первичной иммунной тромбоцитопении, выполнение спленэктомии.

В проспективной группе пациентов проведен анализ фиксированных антитромбоцитарных антител (44 пациентов, 102 исследования) и субпопуляционного состава лимфоцитов (24 пациента, 48 исследований). Обследование пациентов проводилось в трех точках: до спленэктомии, через 5-7 дней после спленэктомии и через 3 месяца после вмешательства.

Далее пациенты оставались под наблюдением с контролем количества тромбоцитов ежемесячно в течение года, далее — ежегодно. Оценка отдаленных результатов проводилась путем анкетирования.

Проанализированы демографические, анамнестические данные, лабораторные показатели до и после спленэктомии, а также методы и эффективность предоперационной подготовки, периоперационные осложнения и отдаленные результаты выполнения спленэктомии.

2.2. Критерии диагностики и ответа на терапию

Диагноз устанавливался на основании комплексного обследования, позволяющего исключить вторичный генез тромбоцитопении. Обследование преимущественно проводилось на амбулаторном этапе.

Критерии диагноза: изолированная тромбоцитопения как минимум в двух последовательных анализах крови, отсутствие морфологических и функциональных аномалий тромбоцитов, нормальное или повышенное количество мегакариоцитов в миелограмме, нормальный размер селезенки, исключение ревматологических заболеваний, исключение вирусного гепатита В, С, ВИЧ-инфекции.

Оценивалось количество линий терапии до выполнения спленэктомии. К смене линии терапии относили смену патогенетического механизма воздействия.

Эффективность спленэктомии оценивалась согласно международным критериям и национальным клиническим рекомендациям.

- Полный ответ - повышение количества тромбоцитов более $100 \times 10^9/\text{л}$ и отсутствие геморрагического синдрома
- Ответ - повышение количества тромбоцитов более $30 \times 10^9/\text{л}$ или увеличение количества тромбоцитов более чем в 2 раза от исходного и отсутствие геморрагического синдрома (+ отсутствие необходимости в дополнительных методах лечения)
- Отсутствие ответа - количество тромбоцитов $< 30 \times 10^9/\text{л}$ или увеличение количества тромбоцитов менее чем в 2 раза от исходного, или наличие геморрагического синдрома
- Потеря ответа на терапию (полного ответа или ответа): количество тромбоцитов $< 100 \times 10^9/\text{л}$ при условии полного ответа или количество тромбоцитов $< 30 \times 10^9/\text{л}$ и/или развитие кровотечений при условии предшествующего ответа [9, 16, 177].

2.3. Общая характеристика исследованной группы больных

Проведен ретроспективный анализ данных историй болезни пациентов, которым спленэктомия выполнена с 2008 по 2014 гг. (147 пациентов).

С 2015 года начат проспективный сбор, включено 143 пациента с иммунной

тромбоцитопенией, которым выполнена спленэктомия в хирургическом отделении ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ с 2015 по 2022 гг. Проанализированы демографические, анамнестические данные, лабораторные показатели до и после спленэктомии, а также методы и эффективность предоперационной подготовки, интра- и послеоперационные осложнения и отдаленные результаты выполнения спленэктомии.

Из 290 пациентов 84 — мужчины, 206 — женщины, соотношение по полу м:ж составило 1:2,5 (Рисунок 2). Средний возраст на момент выполнения спленэктомии составил 39 лет (с 16 до 86 лет).

Рисунок 2 - Распределение по полу и возрасту

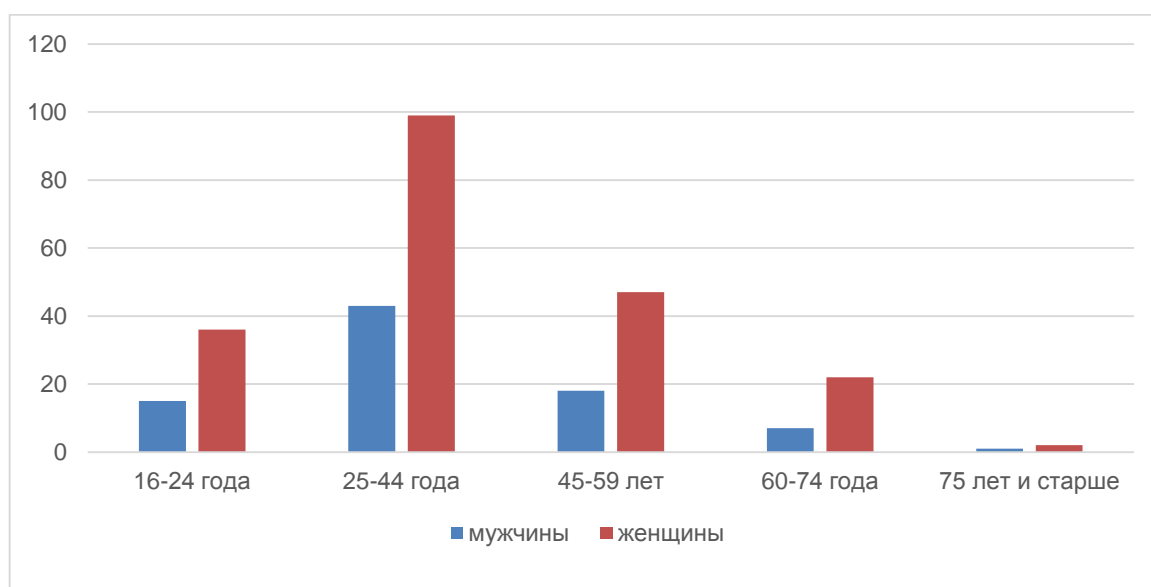


Таблица 1 - Характеристика больных ИТП на момент госпитализации в хирургическое отделение для проведения спленэктомии

Параметры	Мужчины	Женщины
n (%)	84 (29 %)	206 (71 %)
Возраст, лет, медиана (IQR)	43 (25-57)	37 (29-50)
Длительность заболевания, мес., медиана (IQR)	16 (5-107)	25 (7-106)
Количество тромбоцитов $\times 10^9/\text{л}$, медиана (IQR)	7 (4-13)	15 (6-39)

Геморрагический синдром при поступлении отмечен в 184 случаях (63,45 %), в основном проявлялся кровоизлияниями на коже и слизистых. В 6

случаях (2 %) в анамнезе отмечались внутрисердечные кровоизлияния. У 41 (52,56 %) из 78 женщин детородного возраста были жалобы на менометроррагии.

Количество тромбоцитов при поступлении составляло от 0 до $153 \times 10^9/\text{л}$ (медиана $17 \times 10^9/\text{л}$).

Срок наблюдения от установления диагноза иммунной тромбоцитопении до выполнения спленэктомии составил от 1 месяца до 51 года, медиана 24 месяца.

В основном в качестве терапии первой линии использованы глюкокортикоиды (284/290, 97,9 %), в 6 случаев терапия глюкокортикоидами не проводилась в связи с непереносимостью или крайне высокой вероятностью нежелательных явлений.

Длительность предшествующей терапии глюкокортикоидами составила в среднем 5 месяцев (0-120 месяцев). На момент выполнения оперативного вмешательства у 82 (28,3 %) пациентов выявлены следующие осложнения терапии глюкокортикоидами: ожирение у 45 пациентов, артериальная гипертензия у 14 пациентов, стероид-индуцированный сахарный диабет у 10 пациентов, психические нарушения (дисфория, депрессия, тревожные расстройства) у 9 пациентов, причем 8 из 9 — женщины, в 20 случаях выявлен выраженный остеопороз, в 6 случаях — асептический некроз головок бедренных костей, в трех из них — билатеральный коксартроз, в 4 случаях — компрессионные переломы позвоночника. На момент госпитализации гнойничковые высыпания на коже отмечены в 4 случаях. В 8 случаях отмечались инфекционные осложнения на момент госпитализации, в 4 случаях — пневмония, в 3 случаях — кандидоз слизистой полости рта и пищевода (Таблица 2).

Таблица 2 - Осложнения терапии глюкокортикоидами на момент выполнения спленэктомии

Осложнение	Количество пациентов	Общая продолжительность терапии ГКС (медиана, мин-макс), месяцы
Метаболические нарушения (ожирение)	45 (15,5 %)	6 (1-120)
Артериальная гипертензия	14 (4,8 %)	6 (2-24)
Стероид-индуцированный сахарный диабет	10 (3,4 %)	5 (2-20)
Расстройства психики	9 (3,1 %)	7 (2-16)
Остеопороз	20 (6,9 %)	8 (3-36)
Асептический некроз головки бедренной кости	6 (2,1 %)	5 (3-12)
Компрессионный перелом позвоночника	4 (1,4 %)	7 (6-12)
Акне тяжелой степени	6 (2,1 %)	3 (1-6)
Инфекции	8 (2,8 %)	2 (1-24)

На Рисунке 3 представлено количество линий терапии до выполнения спленэктомии. Сменой линии терапии считали смену патогенетического механизма воздействия.

Рисунок 3 - Распределение пациентов по количеству линий терапии до выполнения спленэктомии

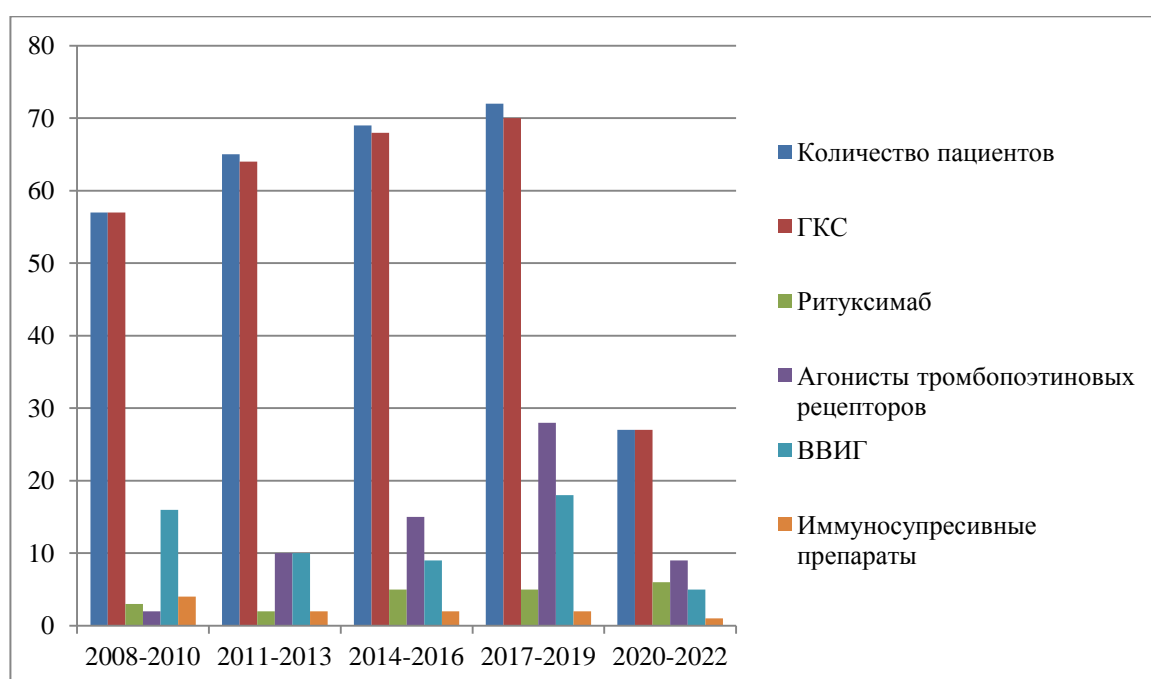


В большинстве случаев (177/290, 61 %) до спленэктомии проводили только

терапию глюкокортикоидами, в 21 случае (7,2 %) применяли ритуксимаб, в 64 случаях (22,1 %) — агонисты тромбопоэтиновых рецепторов, в 58 случаях (20,0 %) — внутривенный иммуноглобулин, в 11 случаях (3,8 %) — иммуносупрессивные препараты (циклоспорин, циклофосфамид, азатиоприн, винкристин) (Рисунок 4).

Терапия до спленэктомии зависела от временного периода, в который проводилось лечение. Агонисты тромбопоэтиновых рецепторов начали применяться в ФГБУ НМИЦ гематологии с 2010 года, более часто с 2018 года.

Рисунок 4 - Медикаментозная терапия до выполнения спленэктомии

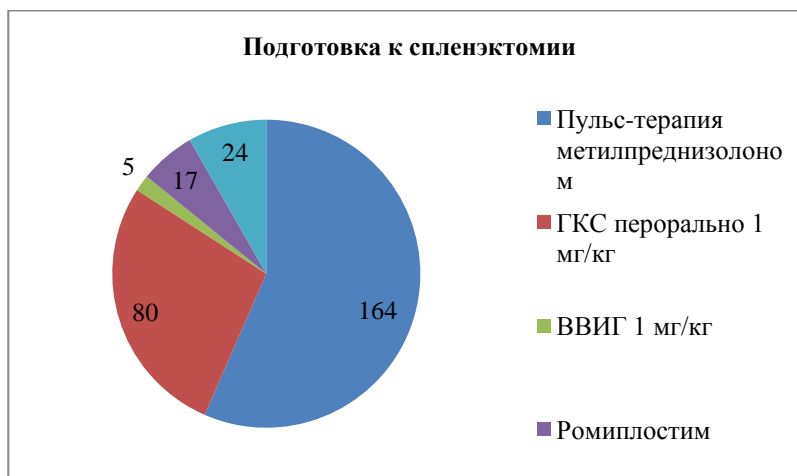


С период с 2020 по 2022 гг. отмечено снижение частоты выполнения спленэктомий более, чем в два раза, вероятные причины — карантин в связи с инфекцией COVID-19 и более активное использование агонистов тромбопоэтиновых рецепторов в качестве терапии второй линии.

При количестве тромбоцитов менее $20-30 \times 10^9/\text{л}$ проводили подготовку к выполнению спленэктомии. Предоперационная подготовка проведена в 267/290 (92,1 %) случаев. В 164 случаях (61,4 %) использована пульс-терапия глюкокортикоидами (метилпреднизолон 500,0 №3), в 81 случае (30,3 %) проводилась терапия глюкокортикоидами внутрь, в 5 случаях (1,9 %) подготовка осуществлялась внутривенным иммуноглобулином 1 г/кг массы тела, в 17 случаях

(6,4 %) применяли ромиплостим (Рисунок 5).

Рисунок 5 - Распределение пациентов по методам подготовки к спленэктомии



2.4. Методы исследования

Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов осуществлялось методом многоцветной проточной цитометрии с использованием 6-цветного проточного цитофлуориметра BD FACSCanto II (Beckton Dickinson, США). Смесь «Multitest™ 6-Color TBNK» включает в себя антитела к: CD3 (клон SK7), меченные флуоресцеин изотиоцианатом; CD16 (клон B73.1) и CD56 (клон NCAM16.2), меченные фикоэритрином; CD45 (клон 2D1), меченные перидинин хлорофилл протеином-цианином 5.5; CD4 (клон SK3), меченные фикоэритрином-цианином-7; CD19 (клон SJ25C1), меченные аллофикоцианином; CD8 (клон SK1), меченные аллофикоцианином-цианином-7. В результате исследования устанавливается доля лимфоцитов и следующих субпопуляций: Т-клетки (CD45⁺CD3⁺), Т-хэлперы (CD45⁺CD3⁺CD4⁺), Т-цитотоксические лимфоциты (CD45⁺CD3⁺CD8⁺), натуральные киллеры (CD45⁺CD3⁻CD16⁺CD56⁺), В-клетки (CD45⁺CD3⁻CD19⁺). Для определения содержания Т-регуляторных лимфоцитов, образец цельной крови окрашивают антителами: CD25 (клон 2A3), меченные флуоресцеин изотиоцианатом; CD127 (клон A019D5), меченные фикоэритрином; CD4 (клон SK3), меченные аллофикоцианином-цианином-7. Для определения абсолютного количества лимфоцитов и их субпопуляций использован двухплатформенный метод с подсчетом абсолютного количества лейкоцитов с

помощью геманализатора Abacus Junior (Diatron, Венгрия).

Определение фиксированных антитромбоцитарных антител производилось на 13-цветном проточном цитометре CytoFlex (Beckman Coulter, США). В качестве отрицательного контроля использован изотипический контроль, на основании которого выставлены границы отрицательной популяции. Для выделения тромбоцитов используют антитела к CD41a (APC или PE, клон HIP8). Для определения фиксированных антитромбоцитарных антител определяли тромбоциты, связавшие козьи антитела против человеческих IgG, IgM, IgA и измеряли среднюю интенсивность флуоресценции (MFI) по каждому из фиксированных антител. Для сравнения показателей субпопуляционного состава лимфоцитов и фиксированных антитромбоцитарных антител использованы данные здоровых доноров (n=55). Группы были сопоставимы по полу и возрасту.

Проведен многофакторный анализ для оценки прогностических факторов эффективности спленэктомии. Факторы, включенные в многофакторный анализ: пол, возраст, количество линий терапии до спленэктомии, количество тромбоцитов при поступлении и непосредственно перед оперативным вмешательством, степень выраженности геморрагического синдрома, количество тромбоцитов после спленэктомии в динамике. В проспективной группе исследован субпопуляционный состав лимфоцитов, число Т-регуляторных клеток и уровень фиксированных антитромбоцитарных антител до и после спленэктомии для оценки влияния спленэктомии на иммунный баланс и выявления корреляции с эффективностью вмешательства. Произведен анализ отдаленных результатов спленэктомии в проспективной группе пациентов.

Статистический анализ выполнен совместно с сотрудниками информационно-аналитического отдела (руководитель отдела — к.т.н. Куликов С.М.).

2.5. Техника выполнения оперативного вмешательства

Оперативное вмешательство выполняли по стандартной методике

Во всех случаях спленэктомия выполнялась лапароскопическим доступом, с использованием лапароскопической стойки и инструментов Karl Storz и (с 2016 г.) электролигирующего оборудования LigaSure™ Covidien.

Для выполнения спленэктомии применяли переднебоковой доступ. Больного укладывали на операционный стол в положение лежа на спине. Пневмоперитонеум создавали иглой Вереша над пупком, при наличии предшествующих операций и вероятности спаечного процесса для наложения пневмоперитонеума и ревизии брюшной полости устанавливали троакар открытым способом. После создания пневмоперитонеума 12 мм.рт.ст позицию операционного стола изменяли — головной конец поднимали на 30-40 градусов и производили поворот направо на 30-45 градусов.

Оптический троакар устанавливали непосредственно над пупком, три дополнительных троакара—по средней линии под мечевидным отростком, параректально и по передней подмышечной линии на уровне пупка. Лапароскоп использовали с углом наклона линзы 30 градусов.

После тщательной ревизии брюшной полости в брюшную полость вводили 2 зажима Babcock, приподнимали нижний полюс селезенки, с помощью аппарата LigaSure (ножниц с монополярной коагуляцией) выполняли рассечение толстокишечно-селезеночной связки с пересечением нижнеполюсных сосудов. До появления электролигирующего оборудования выполняли выделение и отдельное клипирование сосудов. В некоторых случаях для пересечения сосудистой ножки селезенки использовали аппарат ENDOGIA (AutoSuture), кассеты 30/2,5. С появлением аппарата LigaSure было принято решение о переходе на методику, не требующую клипирования сосудов. Селезеночную артерию и вену коагулировали дважды на протяжении, после чего пересекали.

На данном этапе возможно возникновение сложностей при тесном

расположении хвоста поджелудочной железы к воротам селезенки. В таких случаях манипуляции направлены на максимально атравматичное отделение хвоста поджелудочной железы без травмы паренхимы.

Следующий этап — рассечение диафрагмально-селезеночной связки, мобилизация верхнего полюса селезенки.

После завершения спленэктомии проводили тщательный гемостаз электрокоагуляцией и дополнительный осмотр для выявления добавочных долек селезенки. При иммунной тромбоцитопении травматизация паренхимы селезенки в процессе вмешательства может приводить к спленозам и, как следствие, отсутствию эффекта от операции, в связи с чем манипуляции с селезенкой требуют особой осторожности.

Для удаления селезенки из брюшной полости выполняли морцелляцию в контейнере EndoCatch 15 мм. Фрагменты селезенки, полученные при измельчении, являлись достаточными для гистологического исследования при ИТП. Показанием для установки дренажа считалось повреждение ткани поджелудочной железы. В послеоперационном периоде производили исследование активности амилазы в дренажном отделяемом.

При количестве тромбоцитов в гемограмме менее $10-20 \times 10^9/\text{л}$ и наличии интраоперационного геморрагического синдрома дренаж устанавливали с целью контроля гемостаза. Конверсия доступа предпринята в 7 случаях (2,4 %). Основной причиной конверсии доступа было интраоперационное кровотечение, препятствовавшее адекватной визуализации.

Средняя продолжительность оперативного вмешательства составила 70 минут. В 265 (91,4 %) случаях кровопотеря была минимальной, средняя кровопотеря составила 250 мл. Кровопотеря более 500 мл рассматривалась как осложнение.

2.6. Методы статистической обработки

Для статистической обработки данных применяли программное обеспечение «SAS 9.4» (Sas institute inc., Cary, NC, США). Для анализа результатов использовали классические методы описательной статистики, частотный и регрессионный анализы.

Распределение основных целевых переменных не отличалось существенно от нормального, поэтому параметры их распределений представлялись в виде средних и стандартных отклонений, а для анализа использовались линейные методы.

Для анализа ассоциации конечных точек с исследуемыми параметрами применялись методы событийного анализа, реализованные в процедурах SAS — LIFETEST, PHREG. Для отбора значимых связей использовались сценарии пошаговой селекции факторов.

Временная динамика показателей оценивалась с помощью процедур регрессии на повторных измерениях в классе кусочно-линейных функций.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Эффективность спленэктомии

Непосредственный ответ на спленэктомию оценивали на седьмые сутки после выполнения вмешательства.

Критерии ответа на спленэктомию соответствовали Национальным клиническим рекомендациям.

Полный ответ: количество тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ при отсутствии кровотечений.

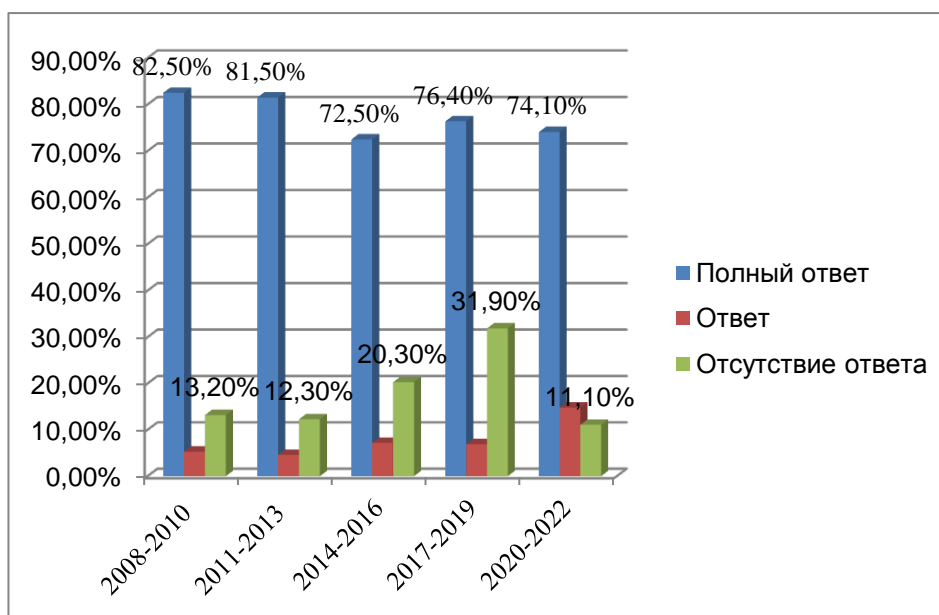
Ответ на терапию: количество тромбоцитов $\geq 30,0 \times 10^9/\text{л}$ или по крайней мере двукратное повышение их базального уровня при отсутствии кровотечений.

Отсутствие ответа на терапию: количество тромбоцитов $< 30,0 \times 10^9/\text{л}$ или ниже двукратного повышения их базального уровня, либо развитие кровотечений [9].

Из 290 пациентов полный ответ на спленэктомию получен у 225 (77,6 %), ответ — у 20 (6,9 %), отсутствие ответа — у 45 пациентов (15,5 %)

Как показано на Рисунке 6, отмечено некоторое снижение частоты полного ответа на спленэктомию с 82,5 до 74,1 %. Повышение рефрактерности может быть связано с более активным применением агонистов тромбопоэтиновых рецепторов в последние годы. Для спленэктомии, таким образом, отбирали более резистентную группу пациентов.

Рисунок 6 - Частота ответа на выполнение спленэктомии



Проведен однофакторный анализ для отбора анамнестических факторов, влияющих на эффективность спленэктомии (Таблица 3).

Таблица 3 - Факторы, оказывающие влияние на эффективность спленэктомии

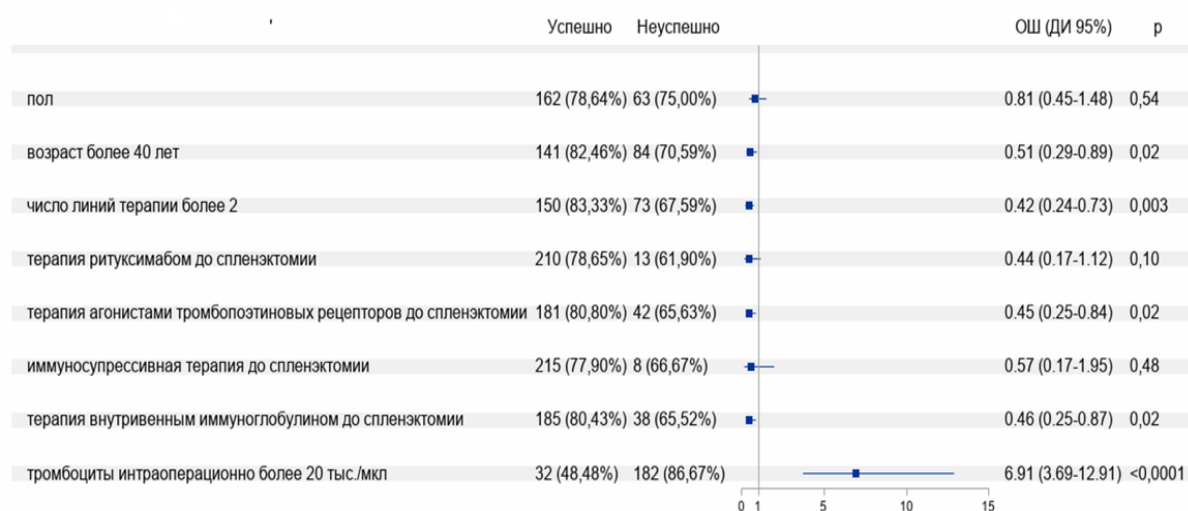
Признак	Эффективность спленэктомии при отсутствии признака (%)	Эффективность спленэктомии при наличии признака (%)	Отношение шансов	95 % доверительный интервал		p-значение (критерий Фишера)
Пол	<i>женский</i> 162 (78,64 %)	<i>мужской</i> 63 (75,00 %)	0,81	,4491	1,4784	0,5358
Возраст более 40 лет	141 (82,46 %)	84 (70,59 %)	0,51	,2924	0,8917	0,0218
Число линий терапии более двух	150 (83,33 %)	73 (67,59 %)	0,42	,2378	0,7319	0,0034
Терапия ритуксимабом до спленэктомии	210 (78,65 %)	13 (61,90 %)	0,44	,1744	1,1158	0,1009
Терапия агонистами тромбопoэтиновых рецепторов до спленэктомии	181 (80,80 %)	42 (65,63 %)	0,45	,2455	0,8378	0,0168
Иммуносупрессивная терапия до спленэктомии	215 (77,90 %)	8 (66,67 %)	0,57	,1653	1,9481	0,4777

Терапия внутривенным иммуноглобулином до спленэктомии	185 (80,43 %)	38 (65,52 %)	0,46	,2457	0,8694	0,0216
Тромбоциты интраоперационно более $20 \times 10^9/\text{л}$	32 (48,48 %)	182 (86,67 %)	6,91	,6946	12,9099	<0,0001

Следующие факторы оказывали значимое влияние на эффективность спленэктомии: возраст более 40 лет, число линий терапии до проведения спленэктомии более двух, терапия агонистами тромбопоэтиновых рецепторов и ВВИГ в анамнезе. Наиболее значимым являлось интраоперационное количество тромбоцитов, достигнутое в результате подготовки к вмешательству. При количестве тромбоцитов более $20 \times 10^9/\text{л}$ интраоперационно вероятность получения ответа составила 86,67 % по сравнению с 48,48 % в группе, где подготовка к вмешательству не была эффективна (Рисунок 7). Вероятно, это косвенный признак, указывающий на резистентность пациента к терапии.

Эффективность спленэктомии слабо связана с возрастом (более низкая эффективность в возрасте старше 40 лет). Полный ответ на спленэктомию у пациентов старше 65 лет получен в 11 из 17 случаев (64,7%).

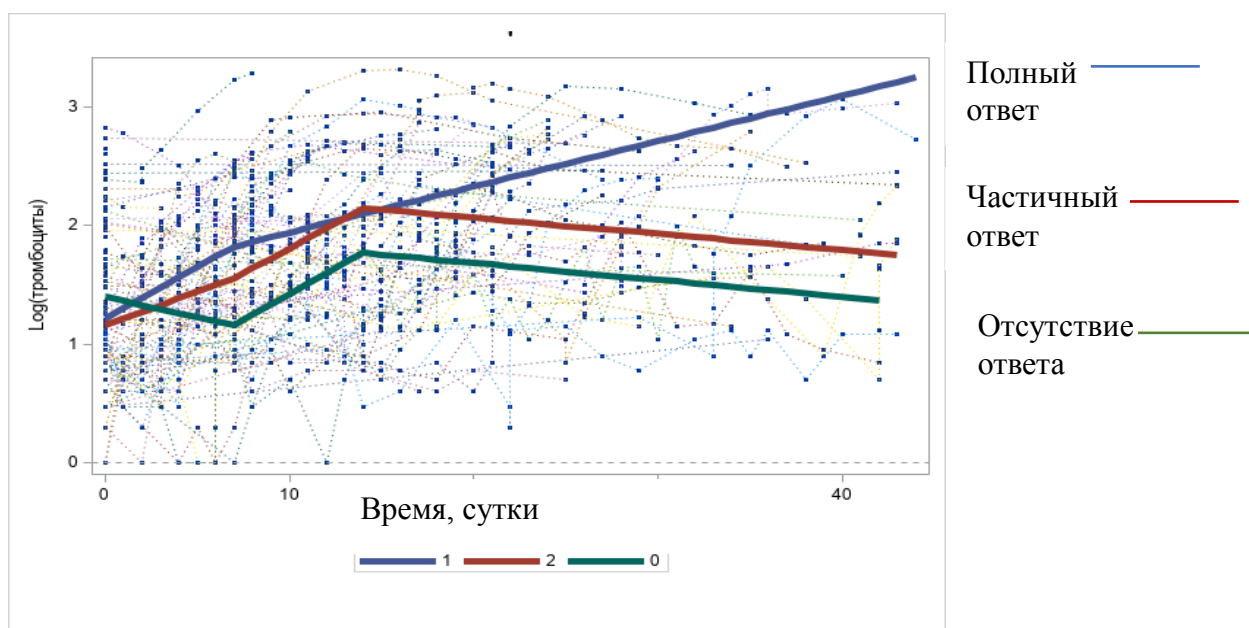
Рисунок 7 - Факторы, оказывающие влияние на эффективность спленэктомии



Анализ динамики количества тромбоцитов в послеоперационном периоде

На Рисунке 8 представлена динамика количества тромбоцитов после выполнения спленэктомии. Распределение числа тромбоцитов не соответствовало нормальному и поэтому перед вычислением регрессионных параметров динамики и для наглядности визуального представления произведено логарифмирование исходного измерения количества тромбоцитов. Усредненная динамика оценивалась с помощью процедур регрессии на повторных измерениях в классе кусочно-линейных функций: сплайн регрессия с узлами в 7 и 14 дней после операции.

Рисунок 8 - Динамика количества тромбоцитов после выполнения спленэктомии в группах больных в зависимости от наличия ответа на вмешательство



Обращает на себя внимание тенденция к росту количества тромбоцитов в пределах исследованного периода (45 дней) в группе с полным ответом, в то время как динамика у пациентов с частичным ответом более соответствует таковой при отсутствии ответа. Мы видим, что начальная динамика количества тромбоцитов в группе с полным ответом отличается от таковой при отсутствии ответа и частичном ответе.

Таким образом, можно заключить, что не выраженная динамика в ранние

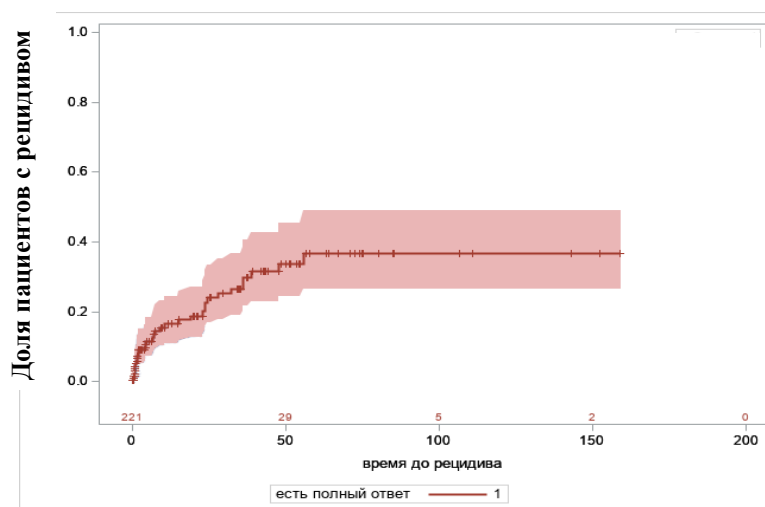
сроки может свидетельствовать о вероятном недостижении ответа на спленэктомию.

В 21 случае количество тромбоцитов в послеоперационном периоде превышало $1000 \times 10^9/\text{л}$, в 6 (28,6 %) из них для предоперационной подготовки был использован ромиплостим, а в 13 (61,9 %) — проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном. Вероятно, имело место сочетанное влияние спленэктомии и предоперационной медикаментозной терапии. Зафиксировано 1 тромботическое осложнение — тромбоз яремной вены в месте установки центрального венозного катетера на 7 сутки после выполнения спленэктомии. Связи частоты тромботических осложнений с количеством тромбоцитов в послеоперационном периоде не выявлено ($p=0,5270$).

Отдаленные результаты выполнения спленэктомии

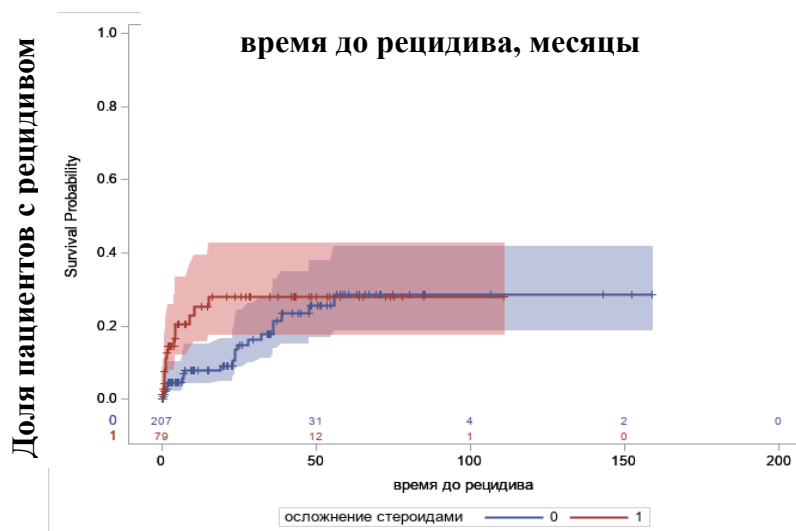
С помощью методов событийного анализа оценена вероятность потери ответа после выполнения спленэктомии. Событие «потеря ответа» фиксировали при количестве тромбоцитов $<100 \times 10^9/\text{л}$, либо возникновении кровотечения (при условии предшествующего полного ответа) или число тромбоцитов $<30 \times 10^9/\text{л}$, либо развитие кровотечений (при условии предшествующего ответа). Цензурирующее событие — последний контакт с пациентом. На Рисунке 9 представлена вероятность потери ответа после получения полного ответа на спленэктомию.

Рисунок 9 - Вероятность рецидива после получения полного ответа на спленэктомию



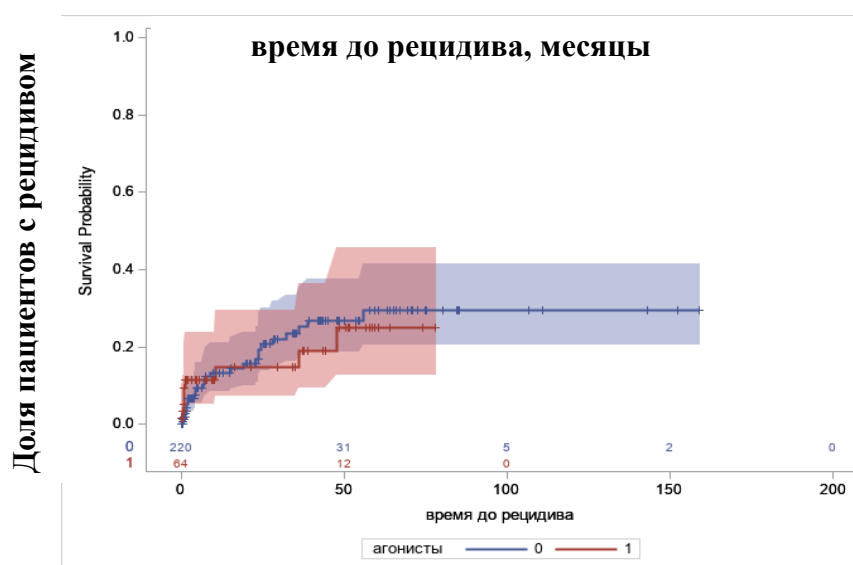
Длительная терапия ГКС до спленэктомии, сопровождавшаяся развитием осложнений, не оказала влияние на кумулятивную вероятность рецидива, но рецидив в данной группе отмечен в ранние сроки (Рисунок 10).

Рисунок 10 - Вероятность рецидива у предлеченных пациентов с осложнениями терапии стероидами



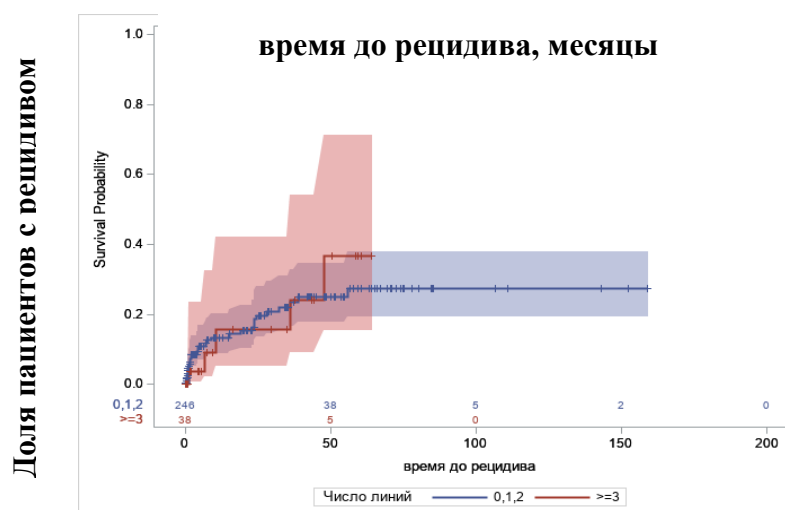
Терапия агонистами тромбоцетиновых рецепторов до оперативного вмешательства не оказывала значимого влияния на вероятность рецидива (Рисунок 11).

Рисунок 11 - Вероятность рецидива у пациентов, получавших агонисты тромбопозитиновых рецепторов до выполнения спленэктомии



Число линий терапии более 3 до выполнения спленэктомии не оказывало значимого влияния на вероятность рецидива (Рисунок 12).

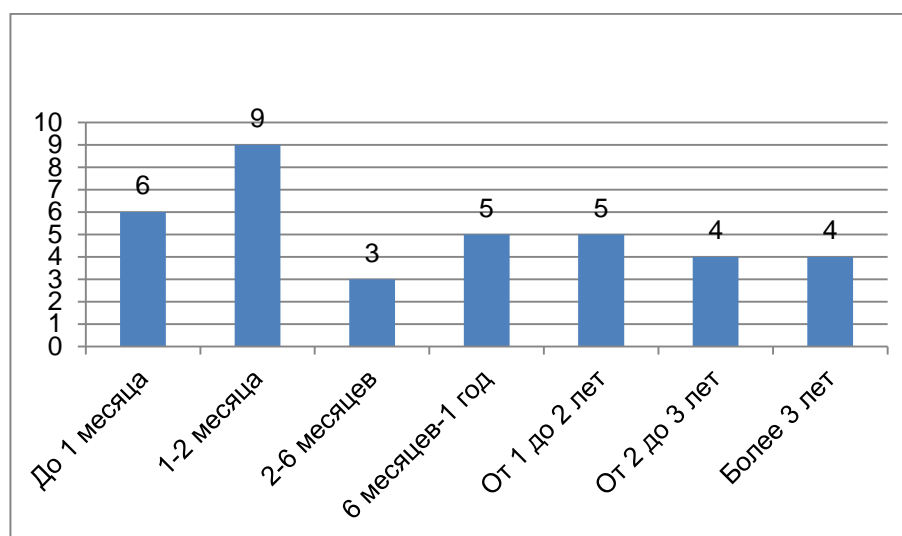
Рисунок 12 - Вероятность рецидива у пациентов, получавших более 3 линий терапии до выполнения спленэктомии



Частота потери ответа при сроке наблюдения более 1 года составила 28 случаев (27,2 % от пациентов с полным ответом), кумулятивная вероятность потери ответа составила 36,6 %. Значимых прогностических факторов потери

ответа на отдаленных сроках наблюдения не выявлено. В 63,9 % случаев потеря ответа отмечена в срок до 1 года (Рисунок 13).

Рисунок 13 - Срок от момента выполнения спленэктомии до потери ответа



Проведен анализ дальнейшего течения заболевания. Из 28 пациентов под наблюдением оставалось 20. В 6 случаях в дальнейшем диагноз был пересмотрен. В 3 случаях установлен диагноз системной красной волчанки, в 1 — антифосфолипидного синдрома, в 1 случае отмечено развитие апластической анемии, в 1 — миелодиспластического синдрома. В 5 случаях достигнута стойкая ремиссия без необходимости в дальнейшем лечении (в 3 случаях — спонтанная, в 2 — после краткосрочной терапии агонистами тромбопоэтиновых рецепторов). В 9 случаях отмечено рефрактерное течение заболевания, требовавшее комбинированной терапии (агонисты тромбопоэтиновых рецепторов в сочетании с курсами ГКС или иммуносупрессивными препаратами).

В случае отсутствия непосредственного ответа на спленэктомию (n=45) в 8 случаях (17,8 %) далее получена полная ремиссия без необходимости в дальнейшей терапии. В 21 случаях потребовалось дальнейшее лечение: 1 пациент получал преднизолон, 10 пациентов получали агонисты тромбопоэтиновых рецепторов, в 4 случаях — в сочетании с преднизолоном, в 2 — с иммуносупрессивными препаратами, в 1 случае проводилась терапия ритуксимабом. В 4 случаях диагноз был пересмотрен: в 1 случае был установлен

диагноз антифосфолипидного синдрома, в 1 – апластической анемии, в 1 – аутоиммунного тиреоидита и в 1 - при анализе функциональной активности тромбоцитов установлен диагноз наследственной тромбоцитопатии. В 16 случаях отсутствуют данные долгосрочного наблюдения.

3.2. Подготовка к выполнению спленэктомии и интраоперационная гемостатическая терапия

Методы подготовки к выполнению спленэктомии

Произведен анализ методов, применявшихся для подготовки пациентов к выполнению спленэктомии (Таблица 4). Предоперационная подготовка проведена в 267/290 (92,1 %) случаев (проводили при количестве тромбоцитов при поступлении менее $30 \times 10^9/\text{л}$).

Таблица 4 - Терапия, применявшаяся для подготовки к выполнению
спленэктомии

Метод подготовки	Количество пациентов	Количество пациентов с тромбоцитами менее $20 \times 10^9/\text{л}$	Трансфузии интраоперационно при количестве тромбоцитов менее $20 \times 10^9/\text{л}$
Пульс-терапия метилпреднизолоном	164	40 (24,4 %)	14 (8,5 %)
ГКС перорально 1 мг/кг	80	9 (11,25 %)	4 (5 %)
ВВИГ 1 мг/кг	5	1 (20 %)	0
Ромиплостим	17	3 (17,6 %)	2 (11,8 %)
Без подготовки	24	6 (25 %)	5 (20,8 %)

Пульс-терапия метилпреднизолоном, как наиболее эффективный метод, применялась в 61,4 % случаев, в 30,3 % проводилась терапия ГКС внутрь (1 мг/кг) с момента госпитализации. Пероральные глюкокортикоиды использовались при основном при наличии противопоказаний к введению высоких доз ГКС (декомпенсированный сахарный диабет, артериальная гипертензия, плохая переносимость внутривенных ГКС). В 1,9 % случаев у беременных и пациентов с выявленными на момент госпитализации инфекционными осложнениями подготовка осуществлялась внутривенным иммуноглобулином 1 г/кг массы тела в течение 2-3 дней.

Ромиплостим применяли для подготовки к вмешательству в случае отсутствия эффекта от терапии ГКС при снижении количества тромбоцитов до единичных и наличии выраженного геморрагического синдрома на коже и слизистых в дозе 250 мкг подкожно.

При достижении количества тромбоцитов более $20 \times 10^9/\text{л}$ интраоперационно предоперационную подготовку считали эффективной. Эффективность составила 192/267 пациентов (71,9 %).

Проведена оценка потребности в трансфузии концентрата тромбоцитов интраоперационно.

Интраоперационные трансфузии чаще проводились в группе, в которой подготовки к выполнению спленэктомии не было (20,8 %).

При резистентном течении иммунной тромбоцитопении предоперационная подготовка, включая пульс—терапию метилпреднизолоном, не во всех случаях позволила добиться значимого прироста количества тромбоцитов, необходимого для безопасного выполнения хирургического вмешательства. Считается, что при количестве тромбоцитов $\leq 20 \times 10^9/\text{л}$ сохраняется риск развития жизнеугрожающих кровотечений [116].

Проанализирована необходимость в трансфузии концентрата тромбоцитов в зависимости от интраоперационного количества тромбоцитов (Таблица 5).

Таблица 5 - Частота трансфузий концентрата тромбоцитов в зависимости от интраоперационного количества тромбоцитов

	Количество тромбоцитов интраоперационно $\leq 20 \times 10^9/\text{л}$	Количество тромбоцитов интраоперационно $> 20 \times 10^9/\text{л}$	P-значение
Частота трансфузий концентрата тромбоцитов	37,9%	5,7%	$< 0,0001$

Частота трансфузий концентрата тромбоцитов была достоверно выше в группе с интраоперационным количеством тромбоцитов $\leq 20 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,0001$), что указывает на необходимость предоперационной терапии.

3.3. Обеспечение интраоперационного гемостаза при глубокой тромбоцитопении

Из 290 пациентов 59 (20,3 %) оперировано при количестве тромбоцитов $\leq 20 \times 10^9/\text{л}$.

Критическая тромбоцитопения не во всех случаях сопровождалась выраженным геморрагическим синдромом. Из 59 пациентов с глубокой

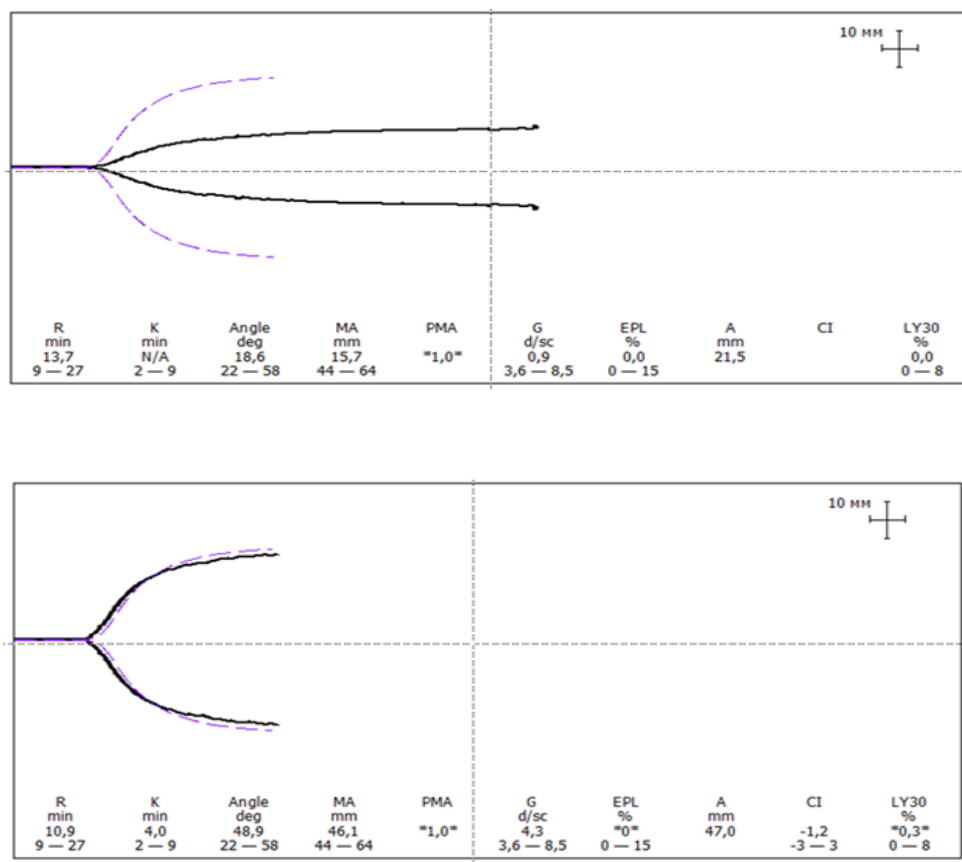
тромбоцитопенией в 14 случаях (23,7 %) отмечался развернутый геморрагический синдром (кожа, слизистые).

У данных пациентов с целью обеспечения гемостаза интраоперационно выполняли упреждающую трансфузию концентрата тромбоцитов 1-2 терапевтические дозы (1 ТД = $2,0 \times 10^{11}$ тромбоцитов) с одновременным введением rFVIIa (коагил) «Генериум» (России) в дозе 40-60 мкг/кг. Достижение адекватного гемостаза после проведенной терапии подтверждалось при анализе ТЭГ (значимое укорочение временных интервалов r, k, увеличение скорости образования сгустка — угол альфа и увеличение плотности сгустка — параметр mA ($p < 0,001$)). Снижение дозы rFVIIa относительно режима дозирования, применяющегося при ингибиторной форме гемофилии А, обусловлено повышенным риском тромботических осложнений в группе пациентов с иммунной тромбоцитопенией. Выбор данного метода обеспечения гемостаза основывался на литературных данных об эффективности применения концентрата тромбоцитов совместно с rFVIIa в хирургической практике [1, 29, 33]. На Рисунке 14 представлен пример тромбоэластограммы для оценки эффективности интраоперационной гемостатической терапии.

1. График — исходные данные до начала терапии — выраженная гипокоагуляция вследствие тромбоцитопении. Снижение параметра mA до 15 мм.

2. Нормокоагуляция по всем звеньям гемостаза после трансфузии 2 ТД концентрата тромбоцитов и введения rFVIIa в дозе 4,8 мг. Пунктирная линия — график вариант усредненной нормы.

Рисунок 14 - Исходная тромбозластограмма и тромбозластограмма после введения концентрата тромбоцитов (2 терапевтические дозы) и rFVIIa 4,8 мг (масса тела пациента 80 кг)



В 3 случаях интраоперационное внутрибрюшное кровотечение более 500 мл потребовало конверсии доступа. В 11 случаях оперативное вмешательство было завершено без осложнений.

3.4. Периоперационные осложнения

Средняя кровопотеря составила 250 мл (0 – 2150 мл), кровопотеря более 500 мл рассматривалась, как геморрагическое осложнение. Конверсия доступа предпринята в 7 случаях (2,4 %). Общая частота периоперационных осложнений составила 12,1 %. Преобладали геморрагические осложнения (n=13) и инфекционные осложнения (n=19), что объясняется выполнением оперативного вмешательства у пациентов с нарушениями гемостаза и иммуносупрессией в

результате терапии ГКС.

Ранняя летальность после спленэктомии составила 0,7 % (2 случая из 290): в одном случае причиной смерти был острый внутрисосудистый гемолиз на 17-е сутки после выполнения спленэктомии, в другом – кровоизлияние в головной мозг (разрыв аневризмы) через 4 месяца после оперативного вмешательства у пациентки с полным ответом на спленэктомию.

В послеоперационном периоде проводилось тщательное обследование пациентов, что позволяло зафиксировать любое незначительное отклонение в течении послеоперационного периода. Всем пациентам в 1-2 сутки после оперативного вмешательства проводили ультразвуковое исследование ложа селезенки и доплерографию сосудов портальной системы для исключения тромбоза воротной вены. При повышении температуры тела более 37,5 градусов, учитывая иммуносупрессию, выполняли компьютерную томографию грудной клетки для исключения послеоперационной пневмонии.

Одной из задач исследования была оценка безопасности выполнения спленэктомии при низком количестве тромбоцитов. Проведен анализ структуры и частоты послеоперационных осложнений в зависимости от интраоперационного количества тромбоцитов.

В Таблице 6 представлена частота тромботических, геморрагических осложнений, послеоперационных пневмоний и панкреатических свищей после выполнения лапароскопической спленэктомии. В Таблице 7 представлена частота осложнений по степени тяжести согласно классификации Clavien-Dindo.

Таблица 6 - Частота осложнений в зависимости от интраоперационного количества тромбоцитов

	Количество тромбоцитов		р-значение	Всего
	$\leq 20 \times 10^9 / \text{л}$	$> 20 \times 10^9 / \text{л}$		
Количество пациентов	n=69	n=221		n=290
Тромботические осложнения	2 (2,9 %)	4 (1,8 %)	0,63	6
Геморрагические осложнения	3 (4,3 %)	10 (4,5 %)	1,0	13
Послеоперационная пневмония	5 (7,2 %)	14 (6,3 %)	0,77	19
Панкреатический свищ	2 (2,9%)	7 (3,2 %)	1,0	9
Всего	12 (8 пациентов)	35 (27 пациентов)		47 (35 пациентов)
Частота послеоперационных осложнений	11,6 %	12,2 %		12,1 %

Таблица 7 - Осложнения по классификации Clavien-Dindo

Класс	Описание	Количество
I	Любое отклонение от нормального течения послеоперационного периода без необходимости медикаментозного лечения или хирургического вмешательства	4
II	Требующее лечения медикаментозными препаратами	23
III	Требующее хирургических, эндоскопических, радиологических вмешательств	5
IV	Жизнеугрожающие осложнения, требующие лечения в отделении интенсивной терапии/реанимации	3

Значимых различий в частоте тромботических и геморрагических осложнений в зависимости от интраоперационного количества тромбоцитов не обнаружено.

Таким образом, можно сделать вывод о безопасности выполнения лапароскопической спленэктомии при глубокой тромбоцитопении.

Был проведен анализ частоты тромботических осложнений в зависимости от количества тромбоцитов на момент тромбоза. Зависимости от послеоперационного тромбоцитоза не отмечено. В ряде случаев тромбоз отмечен на фоне умеренной тромбоцитопении. Вероятно, в данной ситуации следует

предполагать другую причину тромбоза (местный фактор, недиагностированное системное заболевание соединительной ткани, антифосфолипидные антитела, наследственную тромбофилию).

Проведен анализ периоперационных осложнений в зависимости от индекса массы тела (ИМТ) (Таблица 8). С увеличением степени ожирения возрастает частота пневмоний. В группе со сниженными и нормальными показателями ИМТ частота послеоперационных пневмоний — 1,72 %, в группе с предожирением и ожирением 1 степени — 9,43 %, в группе с ожирением второй и третьей степени — 13,33 % ($p = 0,021$).

В группе с ожирением третьей степени частота геморрагических осложнений составила 25 %, что связано с технической сложностью выполнения оперативного вмешательства. В остальных группах частота геморрагических осложнений 4,5 %.

Таблица 8 - Частота периоперационных осложнений в зависимости от индекса массы тела

ИМТ		Количество пациентов	Количество геморрагических осложнений	Количество конверсий	Количество тромботических осложнений	Количество пневмоний	Частота панкреатических свищей
Менее 18,5	Недостаточная (дефицит) масса тела	6 (2,07%)	5(4,31%)	0	3 (2,59%)	2 (1,72%)	4 (3,45%)
18,5-25	Норма	110 (37,93%)					
25-30	Избыточная масса тела (предожирение)	105 (36,21%)	7 (4,4%)	5 (3,14%)	3 (1,89%)	15 (9,43%)	4 (2,52%)
30-35	Ожирение первой степени	54 (18,62%)					
35-40	Ожирение второй степени	11 (3,79%)					
>40	Ожирение третьей степени (морбидное)	4 (1,38%)	2 (13,33%)	2 (13,33%)	0	2 (13,33%)	1 (6,67%)
			P=0,29	P=0,015	P=0,78	P=0,011	P=0,65

При наличии показаний одновременно со спленэктомией выполняли вмешательства, направленные на лечение сопутствующей патологии, всего 17 сочетанных вмешательств (Таблица 9). Наиболее частым вмешательством была лапароскопическая холецистэктомия, выполненная в 7 случаев (2,4 %).

Таблица 9 - Сочетанные вмешательства, выполненные одновременно с лапароскопической спленэктомией

Вмешательство	Количество
Холецистэктомия	7
Геморроидэктомия	2
Грыжесечение	2
Биопсия новообразования печени	1
Гистероскопия	2
Экстирпация матки	3

В 2 случаях из 7 при выполнении одновременно со спленэктомией лапароскопической холецистэктомии в послеоперационном периоде отмечено кровотечение из ложа желчного пузыря. В 6 случаях при наличии желчно-каменной болезни от одновременного выполнения лапароскопической холецистэктомии решено было воздержаться в связи с наличием интраоперационного геморрагического синдрома и высокой вероятностью осложнений.

В 5 случаях при выполнении сочетанных вмешательств отмечено послеоперационное кровотечение, в 2 — из ложа желчного пузыря после выполненной одновременно холецистэктомии, в 3 — из ложа селезенки. В 3 случаях выполнена релапароскопия, остановка внутрибрюшного кровотечения.

Таблица 10 - Частота периоперационных осложнений в зависимости от выполнения сочетанных вмешательств

	Лапароскопическая спленэктомия	Лапароскопическая спленэктомия + сочетанное вмешательство
Количество пациентов	273	17
Частота периоперационных осложнений	30 (11%)	5 (29,4%)

Приведем пример эффективной спленэктомии в сочетании с геморроидэктомией.

Больной Д.А.Н. 41 год.

С 2016 года пациент наблюдался по поводу рецидивирующих кишечных кровотечений. Проводилась терапия железодефицитной анемии. В октябре 2018 года впервые выявлена тромбоцитопения $60-80 \times 10^9/\text{л}$. С сентября 2019 года количество тромбоцитов снизилось до единичных значений, продолжались кишечные кровотечения. В декабре 2019 года на основании клинической картины, цитологического исследования костного мозга, исключения других причин тромбоцитопении установлен диагноз первичной иммунной тромбоцитопении. Проводимая терапия глюкокортикоидами 1 мг/кг в течение 2 месяцев была неэффективна. Количество тромбоцитов сохранялось $4-8 \times 10^9/\text{л}$. Была начата терапия ромиплостимом в дозе 3 мкг/кг подкожно 1 раз в неделю с получением гематологического ответа, количество тромбоцитов составляло $50-157 \times 10^9/\text{л}$. С 14.12.2020 г констатирована потеря ответа. Была продолжена терапия ромиплостимом, доза повышена до 6 мкг/кг в неделю, к терапии добавлены ГКС (преднизолон 30 мг внутрь). Максимальный прирост числа тромбоцитов до $124-130 \times 10^9/\text{л}$. При снижении дозы преднизолона до 10 мг констатирована потеря ответа. Выполнено повторное цитологическое исследование костного мозга, данные соответствовали диагнозу иммунной тромбоцитопении: мегакариоциты выявлены в увеличенном количестве, отшнуровка тромбоцитов была ослаблена.

26.03.2021 г госпитализирован в НМИЦ гематологии для выполнения спленэктомии. При поступлении количество тромбоцитов составило $14 \times 10^9/\text{л}$. Пациент консультирован проктологом, установлен диагноз хронический геморрой 3 ст., хроническая задняя анальная трещина, в связи с неэффективностью консервативной терапии было показано оперативное лечение. С целью предоперационной подготовки проведена пульс-терапия метилпреднизолоном 500,0 №3 без выраженного ответа, сохранялась тромбоцитопения $20 \times 10^9/\text{л}$. Выполнена одномоментно лапароскопическая спленэктомия, геморроидэктомия, иссечение задней анальной трещины, дозированная сфинктеротомия. Трансфузий компонентов крови интраоперационно не проводили, кровопотеря была минимальной. Послеоперационный период протекал без осложнений, количество тромбоцитов на 7 сутки после вмешательства достигло $461 \times 10^9/\text{л}$. Полная ремиссия сохраняется 36 месяцев.

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует возможность одномоментного лечения иммунной тромбоцитопении и сопутствующей патологии. В результате лапароскопической спленэктомии достигнута стойкая ремиссия у пациента с неэффективностью ГКС и агонистов тромбопоэтиновых рецепторов, а также сочетанной терапии.

3.5. Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов и уровня тромбоцитассоциированных антител у пациентов с иммунной тромбоцитопенией

Произведена оценка субпопуляционного состава лимфоцитов в динамике в трех точках: до спленэктомии, через 5-7 дней после спленэктомии и через 3 месяца после спленэктомии. Исследовано относительное и абсолютное количество CD3+ Т-лимфоцитов, CD4+ Т-лимфоцитов, CD8+ Т-лимфоцитов, CD19+ В-лимфоцитов, НК-клеток, Т-регуляторных клеток (T reg). Показатели приведены в Таблице 11. Обращает на себя внимание выраженная дисперсия

показателей субпопуляционного состава лимфоцитов, что может быть связано с патогенетически разнородной группой пациентов. Произведено сравнение показателей с таковыми у здоровых доноров и оценка динамики показателей в зависимости от наличия или отсутствия ответа на спленэктомию. Динамику показателей экстраполировали с помощью кусочно-линейной регрессии.

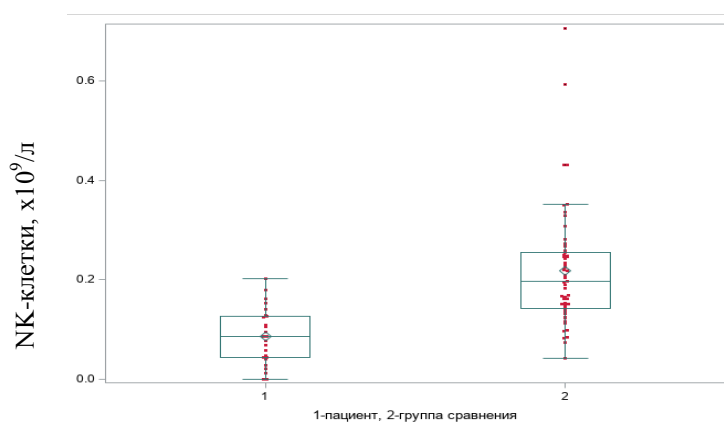
Таблица 11 - Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов у пациентов с иммунной тромбоцитопенией, сравнение с группой здоровых доноров

Признак		Среднее	Стандартное отклонение	Min	Max	р-значение (значимость отличия средних, t-критерий)
Лимфоциты, %	больные	22,17	10,79	5,6	40,7	0,0006
	доноры	30,50	8,88	9,79	50,28	
лимфоциты, 10 ⁹ /л	больные	1,849	0,614	0,983	2,9850	0,7618
	доноры	1,805	0,595	0,722	3,4654	
T, CD3+%	больные	77,328	10,595	57,5	96,3	0,0109
	доноры	71,151	6,347	51,449	86,203	
T, CD4+%	больные	40,516	11,821	16,6	57,40	0,3314
	доноры	43,044	7,373	26,963	58,641	
T,CD8+%	больные	31,932	13,197	13,8	67,0	0,0062
	доноры	23,782	6,012	13,866	37,293	
NK%	больные	5,008	3,217	0	12,9	<0,0001
	доноры	12,179	5,266	3,612	34,453	
B, CD19+%	больные	14,284	10,486	0	34,5	0,6651
	доноры	13,330	4,447	3,687	26,470	
T, CD3+, 10 ⁹ /л	больные	1,363	0,521	0,358	2,452	0,5484
	доноры	1,293	0,466	0,491	2,601	
T, CD4+, 10 ⁹ /л	больные	0,734	0,357	0,118	1,359	0,5399
	доноры	0,781	0,303	0,288	1,532	
T,CD8+, 10 ⁹ /л	больные	0,541	0,274	0,239	1,274	0,0814
	доноры	0,432	0,196	0,168	1,012	
CD4+/CD8+	больные	1,542	0,829	0,408	3,209	0,0231
	доноры	1,970	0,735	0,839	4,035	
Nk, 10⁹/л	больные	0,086	0,057	0	0,202	<0,0001
	доноры	0,219	0,120	0,042	0,706	
B, CD19+, 10 ⁹ /л	больные	0,274	0,257	0	0,985	0,5229
	доноры	0,239	0,115	0,082	0,624	
T reg, %	больные	6,705	2,285	2,9	10,28	<0,0001
	доноры	3,706	1,764	1,7	10,536	
T reg, 10⁹/л	больные	0,049	0,033	0,012	0,122	0,0362
	доноры	0,029	0,022	0,007	0,142	

Относительное количество лимфоцитов у пациентов с ИТП было значимо ниже, чем в группе здоровых доноров, при более высоком относительном количестве CD3+ лимфоцитов. Обнаружены достоверные отличия по количеству NK-клеток и Т-регуляторных лимфоцитов. Количество NK-клеток было значимо снижено, а количество Т-регуляторных лимфоцитов повышено в группе пациентов с ИТП по сравнению с группой здоровых доноров.

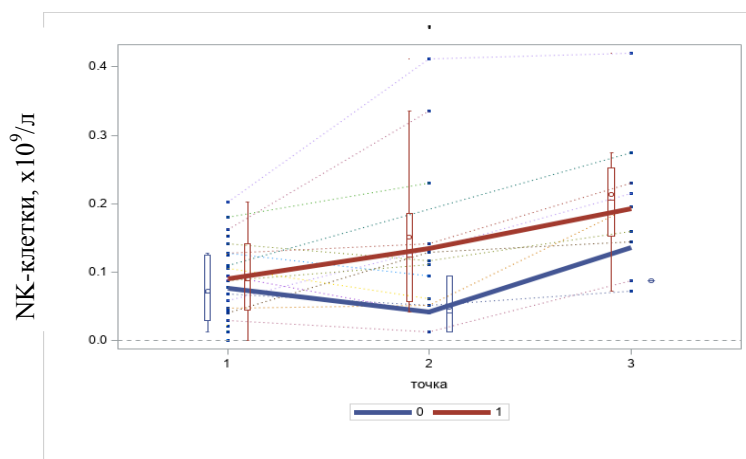
На Рисунке 15 представлено распределение количества NK-клеток у пациентов и здоровых доноров.

Рисунок 15 - Распределение абсолютного количества NK-клеток у пациентов и здоровых доноров



При исследовании количества NK-клеток в динамике у пациентов с иммунной тромбоцитопенией до спленэктомии, через 5-7 дней и через 3 месяца после вмешательства, отмечено повышение их количества, более выраженное через 3 месяца после спленэктомии (Рисунок 16).

Рисунок 16 - Динамика количества НК клеток у пациентов после выполнения спленэктомии



0 — группа с отсутствием ответа, 1 — группа с ответом на спленэктомию.

1 точка — до спленэктомии;

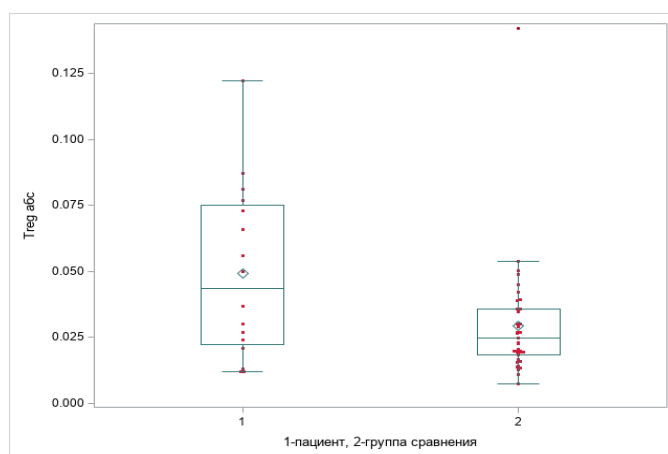
2 точка — на 5-7 сутки после спленэктомии;

3 точка — через 3 месяца

При анализе динамики у пациентов с наличием и отсутствием ответа на спленэктомию отмечен более высокий уровень НК-клеток и более выраженное повышение у пациентов, ответивших на спленэктомию.

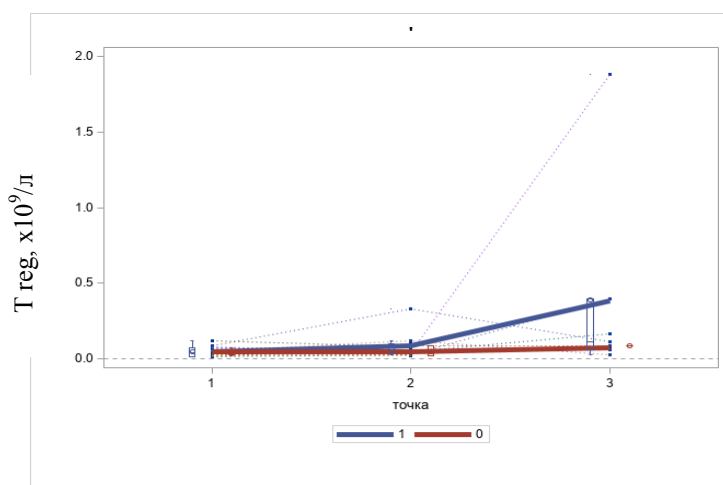
На Рисунке 17 представлено распределение абсолютного количества Т-регуляторных клеток у пациентов и здоровых доноров. Выявлено более высокое количество Т-регуляторных клеток в группе пациентов с ИТП.

Рисунок 17 - Распределение числа Т-регуляторных клеток в группе пациентов с ИТП и у здоровых доноров



На Рисунке 18 представлена динамика количества Т-регуляторных клеток в зависимости от при наличия или отсутствия ответа на спленэктомию.

Рисунок 18 - Динамика количества Т-регуляторных клеток в группе пациентов с ИТП после выполнения спленэктомии при наличии и отсутствии ответа



0 — группа с отсутствием ответа, 1 — группа с ответом на спленэктомию.

1 точка — до спленэктомии;

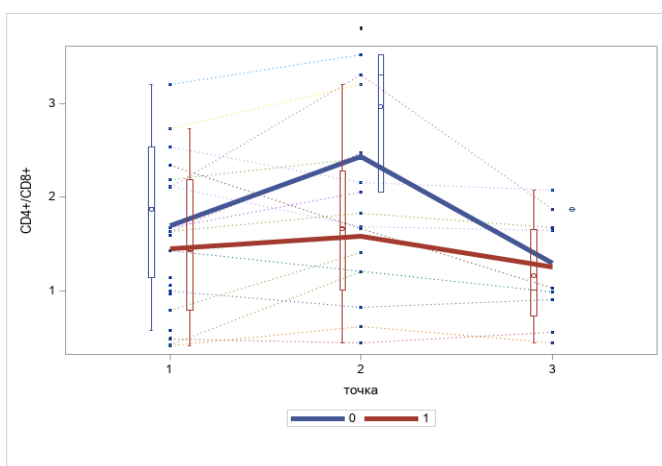
2 точка — на 5-7 сутки после спленэктомии;

3 точка — через 3 месяца после спленэктомии.

1 — полный ответ, 0 — нет полного ответа

После выполнения спленэктомии отмечен прирост числа Т-регуляторных клеток через 3 месяца у пациентов с наличием ответа на спленэктомию. В связи с малым количеством пациентов, не ответивших на спленэктомию в данной группе, показатели не достигают статистической значимости.

Рисунок 19 - Динамика иммунного индекса в группах больных с наличием и отсутствием ответа на спленэктомию



0 — группа с отсутствием ответа, 1 — группа с ответом на спленэктомию.

1 точка — до спленэктомии;

2 точка — на 5-7 сутки после спленэктомии;

3 точка — через 3 месяца после спленэктомии.

При отсутствии ответа отмечается более высокий показатель соотношения CD4+/CD8 (Рисунок 19).

Для анализа фиксированных антитромбоцитарных антител в связи с

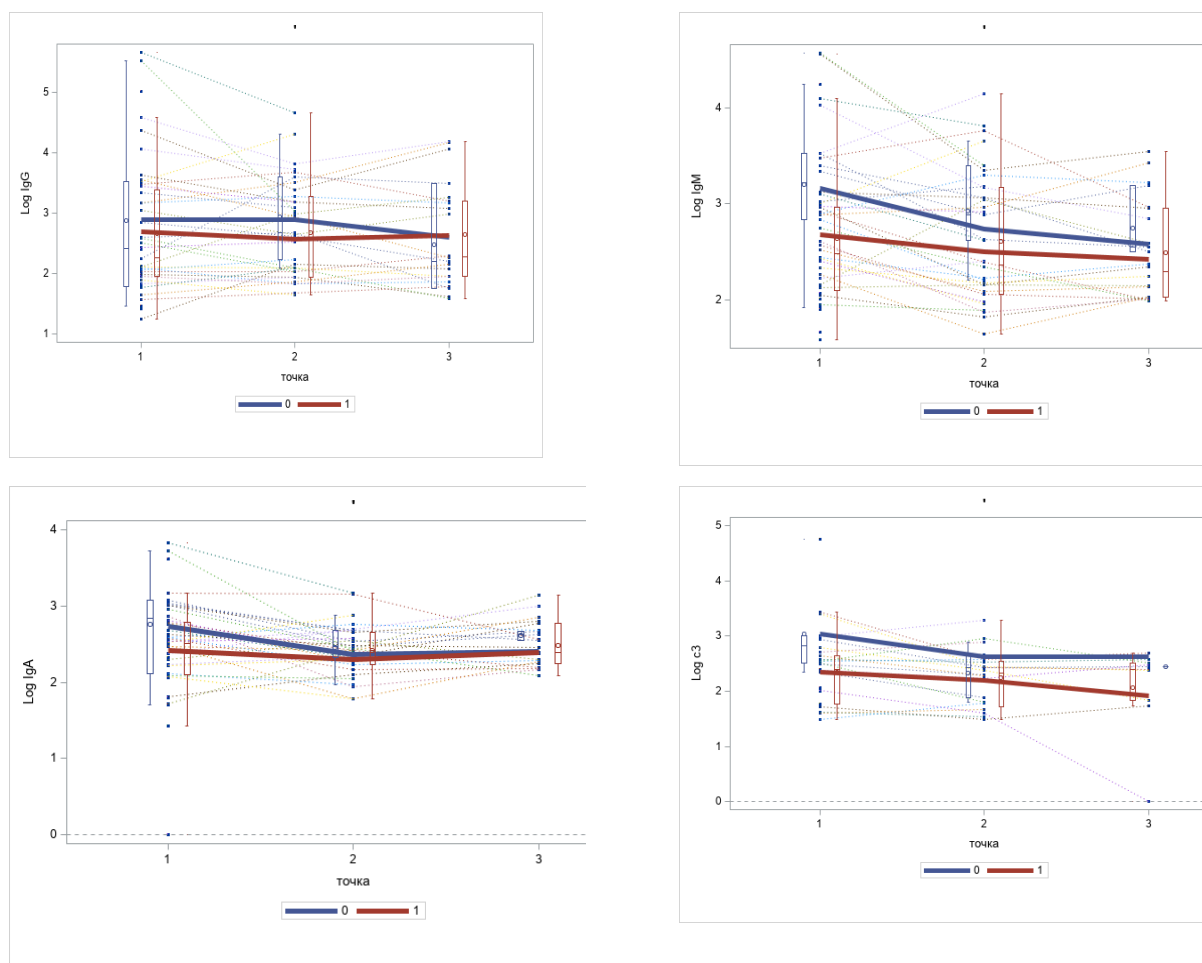
выраженным отклонением распределения показателей необходимо было выполнить нормализующее преобразование т.е. логарифмировать исходные значения. Полученные показатели приведены в Таблице 12.

Таблица 12 - Уровень фиксированных антитромбоцитарных антител у пациентов с иммунной тромбоцитопенией и здоровых доноров

Признак		Среднее	Стандартное отклонение	Min	Max	Значимость отличия средних (критерий Фишера)
Log IgG	больные	3,65	1,16	1,79	5,65	0,2624
	доноры	3,29	0,36	2,61	3,94	
Log IgM	больные	3,28	0,74	1,92	4,57	0,2993
	доноры	3,07	0,25	2,66	3,57	
Log IgA	больные	2,79	0,60	1,72	3,83	0,4395
	доноры	2,66	0,25	2,14	3,23	
Log C3	больные	2,90	0,62	2,38	4,75	0,0087
	доноры	2,36	0,22	2,08	2,82	

Не обнаружено значимых различий в уровнях фиксированных антитромбоцитарных антител по сравнению с группой здоровых доноров. Отмечен значимо более высокий уровень C3 компонента комплемента по сравнению с группой здоровых доноров (2,9 по сравнению с 2,36). Выявлена тенденция к более высокому уровню фиксированных антитромбоцитарных антител и C3 компонента комплемента в группе с отсутствием ответа на спленэктомию, и более выраженное снижение IgM и IgG после выполнения спленэктомии (в точках 2 и 3), однако различие не достигает статистической значимости (Рисунок 20). Значимый разброс показателей тромбоцитассоциированных антител, вероятно, связан с предлеченностью пациентов. Ограничением исследования является уход пациентов из-под наблюдения и малое количество исследования в точках 2 и 3 после выполнения спленэктомии.

Рисунок 20 - Динамика уровня фиксированных антитромбоцитарных антител в группе пациентов с наличием и отсутствием ответа на спленэктомию



0 - полный ответ на спленэктомию

1 - отсутствие ответа

1 точка — до спленэктомии; 2 точка — на 5-7 сутки после спленэктомии; 3 точка — через 3 месяца после спленэктомии.

3.6. Лапароскопическая спленэктомия у беременных

Оперировано 8 пациенток с иммунной тромбоцитопенией в период беременности. В 5 случаях тромбоцитопения была впервые выявлена во время беременности, в 3 случаях пациентки ранее наблюдались по поводу ИТП, во время беременности отмечен рецидив тромбоцитопении. Показанием к выполнению спленэктомии служила неэффективность или непереносимость

терапии глюкокортикоидами. В 6 случаях из 8 при поступлении отмечался выраженный кожный геморрагический синдром, в 2 случаях выявлена ретроплацентарная гематома.

В 7 случаях оперативное вмешательство выполнено во втором триместре беременности, в 1 случае – на сроке 36 недель одновременно с кесаревым сечением.

В таблице 14 представлено количество тромбоцитов при поступлении и на момент начала операции, методы предоперационной подготовки и эффективность вмешательства. В 5 случаях (62,5 %) с целью предоперационной подготовки проводили терапию ВВИГ 1 г/кг (расчет на массу тела до беременности) в сочетании с ГКС, в 2 случаях проводилась подготовка ГКС, в 1 случае пациентка отказывалась от медикаментозной терапии, была оперирована без подготовки. Количество тромбоцитов более $20 \times 10^9/\text{л}$ на момент начала операции было достигнуто только в 3 случаях (37,5 %), во всех случаях в результате комбинированной терапии ВВИГ и ГКС. Трансфузии концентрата тромбоцитов и других компонентов крови не проводили.

Непосредственный ответ на спленэктомию получен в 7 случаях из 8 (87,5 %). В 2 случаях отмечен ранний рецидив тромбоцитопении, что потребовало проведения терапии внутривенным иммуноглобулином (в 1 случае) и глюкокортикоидами (в 1 случае) с целью подготовки к родоразрешению. После родоразрешения удалось достичь стойкой ремиссии без необходимости в дальнейшем лечении.

В 1 случае беременность завершилась преждевременными родами на сроке 33 недели. В 4 случаях было выполнено кесарево сечение в срок по акушерским показаниям, в 3 случаях – родоразрешение через естественные родовые пути.

Таблица 13 - Эффективность лапароскопической спленэктомии у беременных с ИТП

№	Возраст (лет)	Срок (нед.)	Кол-во тромбоцитов при поступлении, $10^9/л$	Подготовка	Кол-во тромбоцитов на момент операции	Продолжительность операции (мин)	Кол-во тромбоцитов 7-е сутки, $10^9/л$	Наличие ответа
1	30	17	6	Преднизолон 1 мг/кг внутрь	8	90	293	Полный ответ
2	25	36	13	МП* 500,0 №3 ВВИГ	32	125 (+ кесарево сечение)	908	Полный ответ
3	37	16	23	ВВИГ 1,5 г/кг МП 250 мг №1	22	80	20	ответ не получен
4	21	15	3	Преднизолон 100 мг 3 дня ВВИГ	15	90	1062	Полный ответ
5	33	15	3	ВВИГ, МП 250 мг №1	17	80	305	Рецидив на 14-е сутки
6	39	17	16	Без подготовки	15	60	342	Рецидив на 20-е сутки
7	37	24	8	МП 250,0 №1	5	70	344	Полный ответ
8	28	19	23	Преднизолон 1 мг/кг внутри ВВИГ	47	60	1216	Полный ответ

*МП-метилпреднизолон

Технические особенности выполнения операции

У беременных при введении в брюшную полость игл и троакаров соблюдали осторожность для минимизации прямой травмы матки. Внутривнутрибрюшное давление мониторировали непрерывно, оно не превышало 10-12 мм рт. ст. Гемодинамические сдвиги интраоперационно стремились минимизировать. Лапароскопическая спленэктомия проводилась в положении на правом боку, что позволяло избежать сдавления нижней полой вены, уменьшения венозного возврата и гипотензии. Проводился тщательный мониторинг артериального давления. Исключали применение препаратов с тератогенным эффектом.

При больших размерах беременной матки (дно матки выше пупка) наложение карбоксиперитонеума производили по средней линии на 4-5 см выше пупка.

Преимуществом выполнения лапароскопической спленэктомии является уменьшение негативного воздействия проводимой терапии во время беременности и снижение риска кровотечений. В связи с операционным риском решение о выполнении оперативного вмешательства принимается индивидуально. В основном данный метод используется при неэффективности других методов терапии и наличии геморрагического синдрома во втором триместре беременности. Выполнение лапароскопической спленэктомии в большинстве случаев позволяет добиться стойкой ремиссии.

В качестве примера выполнения спленэктомии во втором триместре беременности приведем клинический случай.

Больная С.М.Г., 33 лет, наблюдается в НМИЦ гематологии с 25.07.2018 г. Направлена гинекологами в связи с впервые зарегистрированной тромбоцитопенией в анализах периферической крови на фоне настоящей третьей беременности. Предыдущие 2 беременности (2010 г и 2011 г) протекали без осложнений, завершились родоразрешением через естественные родовые пути в срок. При первичном осмотре обращал на себя внимание выраженный

кожный геморрагический синдром, количество тромбоцитов составляло $15 \times 10^9/\text{л}$. С 28.07.2018 г начата терапия первой линии преднизолоном 50 мг в сутки. Геморрагический синдром был купирован, однако отмечено появление побочных эффектов в виде сердцебиения, беспокойства, затруднения дыхания, тревожно-депрессивного синдрома, в связи с чем начато снижение дозы преднизолона. Максимальное повышение тромбоцитов $65,0 \times 10^9/\text{л}$ на 5 день, при снижении дозы - потеря ответа, снижение количества тромбоцитов до единичных

При обследовании в миелограмме выявлено увеличенное количество мегакариоцитов. Исключены другие возможные причины тромбоцитопении. Пациентка госпитализирована для выполнения лапароскопической спленэктомии.

В связи с отсутствием эффекта терапии ГКС, проведена предоперационная подготовка внутривенным иммуноглобулином 10 г №4 с эффектом в виде повышения количества тромбоцитов до $35 \times 10^9/\text{л}$. 28.09.2018 на сроке беременности 20 недель выполнена лапароскопическая спленэктомия. Достигнуто повышение количества тромбоцитов максимально до $1216 \times 10^9/\text{л}$. Послеоперационный период протекал без осложнений. Проводилась профилактическая антикоагулянтная, антиагрегантная терапия. Выписка на 11 сутки после оперативного вмешательства. Беременность завершилась преждевременными родами на сроке 33 недели в связи с самопроизвольным излитием вод. Ребенок — недоношенность II степени, выписан в удовлетворительном состоянии после второго этапа выхаживания.

При дальнейшем наблюдении сохраняется полная клинико-гематологическая ремиссия иммунной тромбоцитопении.

Данный клинический пример демонстрирует возможность выполнения лапароскопической спленэктомии во втором триместре беременности у пациентки с непереносимостью терапии ГКС.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты с иммунной тромбоцитопенией в последнее десятилетие рассматриваются как разнородная группа с различным патогенезом и вероятностью ответа на терапию. Появилась тенденция к индивидуализации тактики лечения. Проводятся исследования по выявлению факторов, повышающих вероятность ответа на тот или иной метод терапии.

Одной из проблем в терапии иммунной тромбоцитопении является отступление от стандартных программ при проведении терапии первой линии и применение ГКС, иногда во много раз превышающее по длительности рекомендованный срок в 8 недель. В нашем исследовании средняя продолжительность терапии ГКС составила 5 месяцев (от 2 недель до 10 лет), в 6 случаях непрерывную терапию низкими дозами ГКС проводили годы (2-10 лет). Закономерным следствием является развитие осложнений, частота которых составила 28,3 %. Наиболее частым осложнением было ожирение (15,5 %), в 3,4 % случаев выявлен стероид-индуцированный сахарный диабет, в 2,1 %— асептический некроз головки бедренной кости, в 1,4 %—компрессионный перелом позвоночника. Психические расстройства сопровождали терапию ГКС в 3,1 % случаев. Очевидно, что длительная терапия ГКС значительно снижает качество жизни пациентов, а в ряде случаев может приводить к инвалидизации. В исследовании Guidry проведен анализ числа побочных эффектов терапии ГКС и выявлена статистически значимая связь от продолжительности терапии [38]. В нашем исследовании четкой связи частоты осложнений с продолжительностью терапии ГКС не установлено, осложнения отмечены даже при относительно коротком применении ГКС (2 месяца).

Особое значение побочные эффекты терапии ГКС и агонистами тромбоцетиновых рецепторов имеют для пациентов старше 65 лет. Авторами активно обсуждается возможность выполнения спленэктомии у данной категории больных. В статье Gonzales-Porras указывается на более низкую эффективность

спленэктомии у пациентов старше 65 лет (79 % по сравнению с 92 %) [142]. В исследовании Park зависимости эффективности от возраста не выявлено, но 5-летняя безрецидивная выживаемость была ниже у пациентов старшей возрастной группы (51,8 % по сравнению с 76,3 %) [30]. Авторы указывают на более высокий операционный риск в старшей возрастной категории, связанный с сопутствующими заболеваниями. В нашем исследовании достоверной зависимости частоты послеоперационных осложнений от возраста не выявлено. Полный ответ на спленэктомию у пациентов старше 65 лет получен в 11 из 17 случаев (64,7%). Таким образом, в ряде случаев спленэктомия предпочтительна по сравнению с длительной медикаментозной терапией, сопровождающейся осложнениями.

Важным представляется соблюдение рекомендованных сроков терапии ГКС и своевременный переход к терапии второй линии, что позволит повысить качество оказания помощи больным иммунной тромбоцитопенией.

Появление в программе терапии агонистов тромбопоэтиновых рецепторов позволяет избежать длительной терапии ГКС. Тем не менее, применение агонистов тромбопоэтиновых рецепторов является оптимальным методом лечения не для всех пациентов. По данным исследований, непрерывная терапия агонистами тромбопоэтиновых рецепторов в течение 2 лет могла быть продолжена лишь в 65 % случаев [139]. Стойкий ответ может быть получен лишь в 10-30 % случаев [125, 155]. Ограничениями являются потеря ответа, побочные эффекты, выраженная флуктуация количества тромбоцитов, необходимость в постоянном мониторинге и непрерывной терапии. Частота тромбозов в отдаленном периоде сопоставима с таковой после спленэктомии [179].

Терапия ритуксимабом менее эффективна по сравнению со спленэктомией и, вероятно, должна быть ограничена определенной категорией пациентов, не ответивших на спленэктомию, так как ассоциирована с определенной токсичностью и развитием иммунодефицита. Частота нежизнеугрожающих инфекций и значимых реакций на введение препарата составляет около 2-3 %.

Возможна реактивация вируса гепатита В, развитие тяжелой нейтропении и выраженное снижение уровня иммуноглобулина, описаны случаи мультифокальной лейкоэнцефалопатии, транзиторное или персистирующее снижение уровня иммуноглобулина, демиелинизирующая нейропатия, энтеровирусный менингоэнцефалит. Ответ на вакцинацию нарушен в течение 6-12 месяцев. Препарат проникает через плацентарный барьер, беременность не рекомендована в течение 12 месяцев после последнего введения препарата [119]. Частота осложнений при применении ритуксимаба превышает таковую при выполнении спленэктомии [136].

Спленэктомия была и остается эффективным и безопасным методом лечения первичной иммунной тромбоцитопении. В нашей работе в очередной раз продемонстрирована эффективность спленэктомии, непосредственный ответ был получен в 84,5 % случаев (полный - 77,6 %, ответ — в 6,9 %). Полученные данные сопоставимы с данными других исследовательских групп: в исследовании Kojouri полный ответ получен в 66 % случаев. По данным Vianelli (2005) непосредственный ответ составил 85,6 %, в 23 % при дальнейшем наблюдении отмечен рецидив тромбоцитопении.

Проведен анализ эффективности спленэктомии в зависимости от временного периода. Частота получения полного ответа в период с 2008 по 2010 гг., до активного внедрения в практику агонистов тромбопоэтиновых рецепторов, составляла 82,5 %, а в период с 2020 по 2022 гг. — 74,1 %. Вероятно, снижение эффективности связано с селекцией более резистентной группы пациентов для хирургического лечения.

Максимальный срок наблюдения за пациентами составил 13 лет, средняя продолжительность наблюдения 1 год 10 месяцев. Так как набор проспективной группы пациентов начат в 2015 году, более тщательное наблюдение проводили с 2015 по 2022 гг. Следует учитывать, что пациенты в полной ремиссии после спленэктомии часто выходят из-под наблюдения.

При длительном сроке наблюдения кумулятивная вероятность потери ответа

у пациентов с полным ответом составила 36,6 %. Частота рецидивов соответствует полученной в европейском проспективном исследовании Vianelli (2013) [150]. Значимых прогностических факторов потери ответа не выявлено. В 63,9 % случаев потеря ответа отмечена в срок до 1 года. При дальнейшем анализе установлено, что в 6 случаях из 28 (21,4 %) у пациентов с потерей ответа диагноз был пересмотрен. В 5 случаях в дальнейшем была достигнута стойкая ремиссия. В 9 случаях (32,1 %) далее отмечалось рефрактерное течение иммунной тромбоцитопении.

В случае отсутствия непосредственного ответа на спленэктомию (n=45) в 8 случаях (17,8 %) далее получена полная ремиссия без необходимости в дальнейшей терапии. В 4 случаях диагноз был пересмотрен: в 1 случае был установлен диагноз антифосфолипидного синдрома, в 1 – апластической анемии, в 1 – аутоиммунного тиреоидита и в 1 - при оценке функциональной активности тромбоцитов установлен диагноз наследственной тромбоцитопатии.

Частота пересмотра диагноза при долгосрочном наблюдении составила 6,7% (10 из 149 пациентов со сроком наблюдения более 1 года), что свидетельствует о том, что, несмотря на проводимый дифференциально-диагностический поиск, возможно в дальнейшем выявление системных заболеваний соединительной ткани или миелодиспластического синдрома, в дебюте протекавшего с изолированной тромбоцитопенией. Достоверная дифференциальная диагностика с системным заболеванием соединительной ткани часто осложняется уже начатой на момент обследования терапией ГКС.

Основным методом лечения при рефрактерности к выполненной спленэктомии было применение агонистов тромбопоэтиновых рецепторов, при неэффективности использовали комбинированную терапию.

Ограничивает рутинное применение спленэктомии отсутствие предикторов эффективности. Прогностические факторы эффективности спленэктомии исследовались Kojuogi, выявлена связь с ответом на терапию ГКС [151]. В работе Dupreier показана связь с возрастом и количеством тромбоцитов на момент

выполнения спленэктомии с более высокой частотой ответа у пациентов младше 50 лет с количеством тромбоцитов более $70 \times 10^9/\text{л}$ [117].

Проведен анализ эффективности спленэктомии в зависимости от числа линий терапии до выполнения вмешательства: эффективность спленэктомии при количестве линий терапии менее двух составила 83,3 %, а при более двух линий терапии – 67,9 % ($p=0,0034$). В период до начала применения агонистов тромбопоэтиновых рецепторов ответ на спленэктомию составлял 82 %, а начиная с 2014 года частота снизилась до 74 %. Мы связываем снижение эффективности с селекцией более резистентной категории пациентов.

В проведенном нами исследовании выявлен статистически значимый предиктор ответа — интраоперационное количество тромбоцитов более $20 \times 10^9/\text{л}$. При выполнении спленэктомии при количестве тромбоцитов менее $20 \times 10^9/\text{л}$ частота ответа составила 48,5 % по сравнению с 86,7 % у пациентов, у которых количество тромбоцитов на момент начала оперативного вмешательства составило от $20 \times 10^9/\text{л}$. Соответственно, в первично резистентной группе пациентов вероятность ответа существенно отличается от таковой при хроническом рецидивирующем течении иммунной тромбоцитопении и наличии хотя бы кратковременного ответа на терапию первой линии. Можно заключить, что пациенты с наличием ответа на терапию первой линии, больные хронической рецидивирующей иммунной тромбоцитопенией — более благоприятная группа по ответу на спленэктомию.

Одной из целей исследования было выявление патогенетических факторов, которые могут иметь прогностическое значение в отношении эффективности спленэктомии. Отобраны факторы, снижающие вероятность получения полного ответа: возраст более 40 лет ($p=0,02$), терапия агонистами тромбопоэтиновых рецепторов ($p=0,02$) и ВВИГ ($p=0,02$), число линий терапии до проведения спленэктомии более двух ($p=0,003$). Статистически значимым предиктором полного ответа было интраоперационное количество тромбоцитов более $20 \times 10^9/\text{л}$ ($p<0,0001$).

С этой же целью были исследованы субпопуляционный состав лимфоцитов и уровень фиксированных антитромбоцитарных антител. Проведенный анализ субпопуляционного состава лимфоцитов позволил выявить статистически значимые различия показателей у пациентов с иммунной тромбоцитопенией с группой здоровых доноров. Выявленная выраженная дисперсия показателей дополнительно подтверждает гипотезу о разнородности группы пациентов с иммунной тромбоцитопенией по патогенезу. Полученные данные согласуются с данными исследовательской группы Zhang и соавт. (2018 г.) [73].

Подготовка к выполнению спленэктомии

В настоящее время нет четких рекомендаций по подготовке пациентов с иммунной тромбоцитопенией к оперативному вмешательству. Целевое количество тромбоцитов, необходимое для выполнения операции не установлено. Возможными методами подготовки является применение глюкокортикоидов, внутривенного иммуноглобулина и агонистов тромбоцетиновых рецепторов. В работе Wobke E M van Dijk предложен алгоритм подготовки к оперативным вмешательствам с помощью агонистов тромбоцетиновых рецепторов, при неэффективности рекомендовано использование внутривенного иммуноглобулина, при неэффективности к терапии добавляли дексаметазон [41]. В 2015 году Ramakrishna разработан протокол подготовки к оперативному вмешательству ромиплостимом [178]. Ромиплостим вводят в дозе 3 мкг/кг за 15 дней до операции и повторно за 7 дней с оценкой эффекта, при недостаточной эффективности дополнительно вводят препарат за 3 дня.

В 2019 году стартовало рандомизированное исследование «Bridging ITP Trial» по сравнению элтромбопага и внутривенного иммуноглобулина для подготовки к оперативным вмешательствам. Подготовка элтромбопагом начинается за 3 недели до вмешательства с дозы 50 мг/сутки, титрование дозы еженедельно. Подготовка внутривенным иммуноглобулином проводится за 1 неделю до вмешательства, доза 1-2 г/кг. Целью исследования является демонстрация сопоставимой эффективности элтромбопага и внутривенного иммуноглобулина [113].

В нашем исследовании всем пациентам с низким количеством тромбоцитов (менее $30 \times 10^9/\text{л}$) проводили предоперационную терапию, направленную на повышение количества тромбоцитов. В основном применяли пульс-терапию глюкокортикоидами, как наиболее надежный метод подготовки. При неглубокой тромбоцитопении и плохой переносимости высоких доз ГКС использовали короткие курсы преднизолона per os 1 мг/кг массы тела. В отдельных случаях, при выраженном геморрагическом синдроме и неэффективности ГКС, применяли ромиплостим 250 мкг подкожно за 5-7 дней до операции. У беременных и при наличии инфекционных осложнений применяли ВВИГ. Метод предоперационной подготовки определяли индивидуально в зависимости от данных об ответе на предшествующие линии терапии.

Обеспечение интраоперационного гемостаза

К одним из факторов, ограничивающих применение спленэктомии, относится невозможность достичь значимого повышения количества тромбоцитов в результате предоперационной подготовки. По рекомендациям American Association of Blood Banks, количество тромбоцитов, необходимое для выполнения абдоминального хирургического вмешательства, составляет $50 \times 10^9/\text{л}$ [116]. Мы в исследовании использовали порог в $20 \times 10^9/\text{л}$, так как в работе Keidar и соавт. (2005) отмечено повышение частоты кровотечений при тромбоцитопении менее $20 \times 10^9/\text{л}$ [86].

Для обеспечения интраоперационного гемостаза широко применяют рекомбинантный активированный фактор VII (rFVIIa). Непосредственно после регистрации препарата появились сообщения о его применении при кровотечениях вне утвержденных показаний (у пациентов без гемофилии). В литературе описаны отдельные случаи применения rFVIIa для обеспечения интраоперационного гемостаза [29, 33]. Однако систематического применения данного метода при иммунной тромбоцитопении ранее не описывалось. Рандомизированных исследований, подтверждающих эффективность rFVIIa при иммунной тромбоцитопении, не проводилось. Показано, что эффективность

препарата зависит от количества тромбоцитов (Kristemen 1996, Monroe 1997) [29] и их функциональной активности (Larsen 2009) [180]. В работе Монрое высказано предположение о максимальной активации тромбоцитов и продукции тромбина в результате воздействия rFVIIa, что позволяет компенсировать низкое количество тромбоцитов. Оптимальные дозы и время введения остаются предметом обсуждения. В литературе приводятся дозировки от 11 до 100 мкг/кг, в работе Gelsomino и соавт. продемонстрирована эффективность введения 1,2 мг у 40 пациентов с продолжающимся кровотечением [175]. В связи с тесной зависимостью эффективности от количества тромбоцитов разработаны протоколы по совместному применению концентрата тромбоцитов и rFVIIa. В исследовании Yan и соавт. при кардиохирургических операциях использовали 3 терапевтические дозы концентрата тромбоцитов с последующим введением 2,4 мг rFVIIa [33]. В группе из 25 пациентов тромботических осложнений не зафиксировано, продемонстрирована эффективность метода для достижения гемостаза и предотвращения геморрагических осложнений. Применение сниженных доз rFVIIa считают более безопасным в отношении тромботических осложнений [82]. Данные рутинных коагулологических исследований не коррелируют с гемостатическим эффектом терапии. Для оценки эффективности применяют интегральные тесты (тромбоэластографию, тромбоэластометрию, тест генерации тромбина) [55, 165]. В отечественных источниках опубликованы сообщения о выполнении лапароскопической спленэктомии при иммунной тромбоцитопении с использованием rFVIIa в дозе 80 мкг/кг и для профилактики геморрагических осложнений при катетеризации центральных вен при тромбоцитопении [12, 140]. Препарат остается резервным и не входит в стандарт терапии кровотечений, в связи с отсутствием крупных исследований по применению при ИТП.

В нашем исследовании при значимом геморрагическом синдроме с целью обеспечения гемостаза интраоперационно выполняли упреждающую трансфузию концентрата тромбоцитов 1-2 терапевтические дозы (1 ТД= $2,0 \times 10^{11}$ тромбоцитов) с одновременным введением rFVIIa (коагил) «Генериум» (Россия) в дозе 30-

60 мкг/кг. Достижения адекватного гемостаза после проведенной терапии подтверждалось при анализе ТЭГ (значимое укорочение временных интервалов r, k, увеличение скорости образования сгустка — угол альфа и увеличение плотности сгустка — параметр mA ($p < 0,001$)). Низкие дозы вводимого rFVIIa по сравнению с таковыми, используемыми для лечения при ингибиторной гемофилии, обусловлены риском тромботических осложнений. При проведении анализа осложнений в группе, в которой проводилась трансфузия концентрата тромбоцитов в сочетании с rFVIIa, тромботических осложнений не зафиксировано, частота геморрагических осложнений составила 17,6 %.

Анализ периоперационных осложнений

Общая частота послеоперационных осложнений составила 12,1 %, причем значимой зависимости от количества тромбоцитов на момент начала операции не выявлено. Для сравнения, в исследовании Keidar при количестве тромбоцитом интраоперационно менее $20 \times 10^9/\text{л}$ частота осложнений составила 25 %, а при более высоком количестве тромбоцитов – 10 % [86]. Частота конверсии доступа составила 2,1 %. Для сравнения, в исследованиях приводят частоту конверсий 5-10 % [87]. В основном конверсия доступа была обусловлена интраоперационным кровотечением, препятствующим адекватной визуализации и продолжению операции лапароскопически.

В протокол послеоперационной диагностики были включены следующие методы: ультразвуковое исследование области операции, КТ грудной клетки при стойком повышении температуры тела в послеоперационном периоде выше $37,5^\circ\text{C}$, исследование активности амилазы в дренажном отделяемом. Такой протокол обследования позволял выявить любые, даже незначительные, отклонения от нормального течения послеоперационного периода. Частота значимых хирургических осложнений III-IV класса по классификации Clavien-Dindo (требующих инвазивных вмешательств и жизнеугрожающих) составила 2,8 %. Ранняя летальность после спленэктомии составила 0,7 % (2 случая из 290): в одном случае причиной смерти был острый внутрисосудистый гемолиз на 17-е

сутки после выполнения спленэктомии, в другом – кровоизлияние в головной мозг (разрыв аневризмы) через 4 месяца после оперативного вмешательства.

Проведен анализ периоперационных осложнений в зависимости от индекса массы тела (ИМТ). В группе с ожирением третьей степени частота геморрагических осложнений составила 25 %, что связано с технической сложностью выполнения оперативного вмешательства. В остальных группах частота геморрагических осложнений 4,5 %.

Тромботические осложнения в периоперационном периоде

При спленэктомии риск тромбозов повышается за счет повышения количества тромбоцитов, гематокрита, присутствия поврежденных эритроцитов и тромбоцитарных микрочастиц, обладающих прокоагулянтным эффектом, изменения липидного спектра, повышения холестерина и лейкоцитов (Fontana и соавт.) [78]. По данным Ruggeri, наиболее высокий риск тромбозов отмечен в периоперационном периоде и в течение первого года после спленэктомии [172]. В Дании проведено популяционное исследование 5306 спленэктомированных пациентов, наблюдавшихся в течение 5 лет. Проводилась оценка риска инфаркта миокарда, легочной гипертензии и ОНМК в сравнении с общей популяцией, выявлено некоторое повышение риска ОНМК (3,0 % по сравнению с 2,3 %) [129]. Спленэктомия в большей степени повышает риск венозных, а не артериальных тромбозов [169].

Тромбоз портальной системы является специфическим осложнением спленэктомии. Частота составляет от 0 до 52 % в зависимости от метода выявления и группы пациентов [167]. Причинами тромбоза считают тромбоцитоз и стаз крови в культе селезеночной вены с проксимальным распространением тромбоза [49]. Эффективность профилактической антикоагулянтной терапии не доказана, при наличии факторов риска поводят длительную профилактику тромбозов, продолжающуюся после выписки из стационара [89]. При позднем выявлении тромбоза портальной системы существует риск венозного мезентериального тромбоза, ишемии тонкой кишки и формирования

внепеченочной портальной гипертензии [28]. Большая часть тромбозов протекает бессимптомно, что диктует необходимость рутинного выполнения УЗ-доплерографии воротной вены. При ИТП риском в отношении тромботических осложнений, в частности, тромбоза воротной вены, является наличие волчаночного антикоагулянта и других ревматологических маркеров [63, 86]. Не вполне определено, необходимо ли проведение антикоагулянтной терапии при неокклюзирующем тромбозе воротной вены и тромбозе ветвей [159].

По данным популяционного исследования 9976 пациентов с ИТП, из которых у 1762 была выполнена спленэктомия, частота тромбозов в системе воротной вены составила 1,6 % по сравнению с 1 % у пациентов, которым спленэктомия не выполнялась, риск повышен в ранние сроки после оперативного вмешательства. Частота тромбоза глубоких вен и ТЭЛА составила 4,3 % (1,7 % у неспленэктомизированных пациентов), причем риск повышен как непосредственно после операции, так и в отдаленном периоде [149]. В исследовании Krauth (2008) тромбоз воротной вены с клиническими проявлениями выявлен в 1,7 % случаев [167]. Вероятным механизмом считают гемодинамический эффект перевязки селезеночной вены и снижение портального кровотока [49].

В нашем исследовании тромботические осложнения зафиксированы у 6 пациентов (2,1%): 1 острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу, 1 тромбоз поверхностных вен нижних конечностей, 1 тромбоз глубоких вен нижних конечностей, 3 неокклюзирующих тромбоза воротной вены. Количество тромбоцитов на момент выявления тромбоза превышало норму в 1 случае из 5 ($560 \times 10^9/\text{л}$), в 1 случае тромбоз выявлен при отсутствии эффекта от спленэктомии при количестве тромбоцитов $23 \times 10^9/\text{л}$. Во всех случаях удалось достичь реканализации на фоне антикоагулянтной терапии. Тромботических осложнений у пациентов с высоким тромбоцитозом после спленэктомии (число тромбоцитов $700 \times 10^9/\text{л}$ и более) не зафиксировано.

Отсутствие связи с послеоперационным тромбоцитозом свидетельствует о необходимости поиска другого протромботического фактора (системное

заболевание соединительной ткани, местный фактор).

Инфекционные осложнения

Данные об инфекционных осложнениях после спленэктомии разнородны. В исследовании Vianelli 402 пациента, перенесших спленэктомию, наблюдали в течение 57 мес., причем не было выявлено ни одного случая сепсиса с летальным исходом [150]. В датском популяционном исследовании Nørgaard M. и соавт. оценивали инфекции, потребовавшие госпитализации, у пациентов, спленэктомизированных с 1996-2005 гг. по различным поводам, общий риск инфекций составил 7,7 по сравнению с 2,0 на 100 пациенто-лет в контрольной группе, подобранной с соответствием по заболеваниям [96]. Используя датскую когорту и сходную методологию, Yong и соавт. (2010) показали, что в когорте ИТП отмечена более низкая летальность при выполнении спленэктомии, чем при проведении медикаментозной терапии [58]. Вероятно, это было связано с более частым применением иммуносупрессивных препаратов в группе неспленэктомизированных пациентов, что привело к повышению смертности. По данным Boyle и соавт., частота сепсиса у пациентов с ИТП после выполнения спленэктомии составила 11,1 % по сравнению с 10,1 % в группе, в которой спленэктомию не была выполнена [149].

В нашем исследовании после выполнения спленэктомии не было зафиксировано ни одного случая инфекционного осложнения с летальным исходом. Развитие послеоперационной пневмонии отмечено у 19 пациентов (6,6 %). Во всех случаях после проведения антибактериальной терапии отмечен регресс воспалительных изменений. При исследовании частоты осложнений в зависимости от ИМТ отмечено, что с увеличением степени ожирения возрастает частота пневмоний. В группе со сниженными и нормальными показателями ИМТ частота послеоперационных пневмоний — 1,72 %, в группе с предожирением и ожирением 1 степени — 9,43 %, в группе с ожирением второй и третьей степени — 13,33 % ($p = 0,021$).

Особенности выполнения лапароскопической спленэктомии в период беременности

Больные с иммунной тромбоцитопенией на фоне беременности – это особая категория пациентов, для которой особенно тяжело определить программу лечения. Продемонстрирована эффективность и безопасность выполнения лапароскопической спленэктомии во втором триместре беременности или в конце третьего триместра одновременно с кесаревым сечением. Спленэктомию выполняли только при глубокой тромбоцитопении и неэффективности/непереносимости терапии стероидами при наличии выраженного геморрагического синдрома.

Разработан протокол выполнения лапароскопической спленэктомии во II триместре беременности:

Накануне операции выполняли УЗИ брюшной полости с определением проекции дна матки и маркировкой места установки первого троакара. Дополнительно проводили УЗИ плода.

При введении в брюшную полость игл и троакаров соблюдали осторожность для минимизации прямой травмы матки.

Внутрибрюшное давление мониторовали непрерывно, оно не должно превышать 10-12 мм рт.ст.

Гемодинамические сдвиги интраоперационно стремились минимизировать. Проводили тщательный мониторинг артериального давления и коррекцию объема инфузионной терапии.

Лапароскопическую спленэктомию проводили в положении на правом боку, что позволяло избежать сдавления нижней полой вены, уменьшения венозного возврата и гипотензии. Исключено было применение препаратов с тератогенным эффектом.

При больших размерах беременной матки (дно матки выше пупка) наложение карбоксиперитонеума производили по средней линии на 4-5 см выше пупка.

Далее оперативное вмешательство проводили по стандартной методике. Селезенку извлекали из расширенного пупочного доступа при помощи экстрактора. Производили тщательное ушивание миnilапаротомного доступа для исключения формирования послеоперационной грыжи.

При резистентной иммунной тромбоцитопении на поздних сроках возможно выполнение спленэктомии лапароскопическим доступом одновременно с кесаревым сечением. В таком случае для извлечения селезенки пользуются доступом по Пфанненштилю.

Оперативное вмешательство позволило добиться стойкой ремиссии в 5 из 8 случаев. Осложнений оперативного вмешательства не было. В 7 из 8 случаях беременность завершилась срочным родоразрешением, в 1 случае – родоразрешением на сроке 33 недели. Непосредственный эффект получен в 7 случаях из 8 (87,5 %). В 2 случаях отмечен ранний рецидив тромбоцитопении, что потребовало проведения терапии внутривенным иммуноглобулином (в 1 случае) и глюкокортикоидами (в 1 случае) с целью подготовки к родоразрешению. Лапароскопический доступ к селезенке позволил во всех случаях выполнить спленэктомию с минимальной травматизацией и без значительной кровопотери. Применение лапароскопического доступа позволило добиться сокращения длительности пребывания больных в стационаре и сроков реабилитации, уменьшения частоты развития осложнений и потребности в наркотических препаратах, что существенно для благоприятного течения беременности. Лапароскопическая техника улучшает визуализацию и минимизирует воздействие на беременную матку, что позволяет уменьшить вероятность преждевременных родов. Ранняя активизация беременных после малоинвазивной операции целесообразна для уменьшения риска тромботических осложнений.

Ранее существовало мнение об опасности применения лапароскопического метода во время беременности, предпочтение отдавали лапаротомному доступу. Но распространение лапароскопических операций в последние годы позволило опровергнуть данное заблуждение. В крупное шведское ретроспективное

исследование включены 2181 лапароскопия и 1522 лапаротомии, выполненных у беременных за два десятилетия. По результатам этого исследования не выявлено различий в массе плода при рождении, продолжительности течения беременности, частоте развития врожденных пороков, мертворождения и неонатальной смертности [124]. Два ретроспективных исследования, проведенных в Израиле, подтвердили сравнительную безопасность выполнения лапароскопических операций при беременности [94, 118].

В нашем исследовании во всех случаях беременность разрешилась рождением здорового плода: в 4 случаях было выполнено кесарево сечение по акушерским показаниям, в 1 случае произошли преждевременные роды на 33 неделе, ребенок был выписан после второго этапа выхаживания, в 3 случаях отмечены срочные роды через естественные родовые пути. В 2 случаях в связи с рецидивом тромбоцитопении потребовалась дополнительная медикаментозная терапия для подготовки к родоразрешению, в 1 случае – внутривенным иммуноглобулином, в 1 случае – глюкокортикоидами.

Таким образом, спленэктомия остается методом, позволяющим достичь стойкой ремиссии без терапии. В Канадском исследовании Wang проводилась оценка отношения пациентов к спленэктомии [176]. Были выделены следующие факторы, оказывавшие влияние на принятие решения о выполнении спленэктомии: (1) влияние ИТП на качество жизни у конкретного пациента, (2) отношение к спленэктомии, как к последнему средству для лечения данного заболевания, почерпнутое из бесед с лечащим врачом, ощущение необратимости при принятии решения об операции (3) представления об эффективности спленэктомии в интерпретации пациента; (4) слабая осведомленность о заболевании. Причиной отказа от спленэктомии в основном являлась недостаточная информированность пациентов. Личные контакты с другими пациентами также вносят свой вклад. Лечебные учреждения аккумулируют пациентов, перенесших неэффективную спленэктомию, вероятность встречи с таким пациентом значительно выше. Свой вклад вносит способ подачи информации лечащим врачом.

Для многих пациентов свобода от наблюдения и лечения является привлекательным вариантом. Частота осложнений после выполнения спленэктомии не превышает частоты осложнений на терапии агонистами тромбопоэтиновых рецепторов и существенно ниже таковой при применении ритуксимаба. Выявлена зависимость эффективности спленэктомии от длительности предшествующей терапии. При выполнении вмешательства в качестве второй линии терапии непосредственная эффективность составила 87,7 %, при отложенном вмешательстве — 78,9 %. Основным фактором, увеличивающим операционный риск — длительное применение стероидов и, как следствие, развитие метаболических нарушений. Ожирение может являться причиной интраоперационных кровотечений, конверсии, послеоперационной пневмонии. Данный фактор более значим, чем интраоперационное количество тромбоцитов, который, как показано, не оказывает влияние на частоту периоперационных осложнений.

Следует отметить, что своевременность оперативного вмешательства является гарантом успеха и низкой частоты осложнений. В раннем послеоперационном периоде возможен высокий тромбоцитоз, но достоверная связь количества тромбоцитов с частотой тромбозов отсутствует. Вероятно, в данном случае имеют значение другие факторы — степень воспалительного ответа, наличие волчаночного антикоагулянта и других маркеров системного заболевания соединительной ткани, наличие варикозного расширения вен, недостаточная активизация в послеоперационном периоде, дегидратация. Профилактику тромботических осложнений следует проводить в группах риска.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выбор метода лечения у пациентов с иммунной тромбоцитопенией остается актуальным вопросом. Группа пациентов неоднородна как по клиническим проявлениям, так и по патогенезу, на что указывает выраженная дисперсия в субпопуляционном составе лимфоцитов и уровне фиксированных антитромбоцитарных антител. Спленэктомия остается эффективным и безопасным методом с наиболее высокой частой стойкой ремиссии без лечения. Своевременное принятие решения о выполнении спленэктомии уменьшает вероятность развития побочных эффектов терапии глюкокортикоидами. Оперативное вмешательство возможно независимо от эффективности подготовки к спленэктомии при любом количестве тромбоцитов. Детальное изучение патогенеза иммунной тромбоцитопении может способствовать выделению группы с высокой вероятностью ответа на спленэктомию.

ВЫВОДЫ

1. Лапароскопическая спленэктомия является эффективным методом лечения иммунной тромбоцитопении, непосредственный ответ получен в 84,5 % случаев (в 77,6 % - полный ответ, в 6,9 % - ответ). Выделены факторы, снижающие вероятность полного ответа на спленэктомию: возраст более 40 лет (ОШ 0,51, $p=0,02$), число линий терапии до проведения спленэктомии более двух (ОШ 0,42, $p=0,003$), количество тромбоцитов на момент выполнения спленэктомии менее $20 \times 10^9/\text{л}$ (ОШ 6,91, $p < 0,0001$). При сроке наблюдения более 1 года полный ответ сохранялся в 65,2 % случаев.

2. Разработан протокол подготовки к спленэктомии, включающий глюкокортикоиды (пульс-терапия или пероральная терапия), внутривенный иммуноглобулин и ромиплостим. Подготовка к спленэктомии снижает необходимость в интраоперационной трансфузии концентрата тромбоцитов с 37,9 % до 5,7 %. Сочетание трансфузии концентрата тромбоцитов с rFVIIa в дозе 30-60 мкг/кг позволяет обеспечить интраоперационный гемостаз при глубокой тромбоцитопении с геморрагическим синдромом.

3. Частота периоперационных осложнений составила 12,1 %, частота значимых хирургических осложнений (III-IV класса по классификации Clavien — Dindo) составила 2,8 %. Установлено, что интраоперационное количество тромбоцитов не оказывает влияние на общую частоту периоперационных осложнений ($p=0,7$). Выполнение лапароскопической спленэктомии возможно при любом количестве тромбоцитов.

4. Возможно выполнения сочетанных вмешательств одномоментно с лапароскопической спленэктомией, но при расширении объема вмешательства отмечается увеличение частоты периоперационных осложнений с 11 % до 29,4 %. Решение о выполнении сочетанного вмешательства в каждом конкретном случае следует принимать интраоперационно.

5. Обнаружена выраженная дисперсия субпопуляционного состава

лимфоцитов при иммунной тромбоцитопении по сравнению с группой доноров, что свидетельствует о патогенетической неоднородности пациентов, отмечены более низкий индекс CD4+/CD8+ (1,54 по сравнению с 1,97, $p=0,0231$), значимое снижение NK-клеток ($0,086 \times 10^9/\text{л}$ по сравнению с $0,219 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,0001$), несколько более высокое количество Т-регуляторных клеток ($0,049 \times 10^9/\text{л}$ по сравнению с $0,0294 \times 10^9/\text{л}$, $p=0,0362$), и более высокий уровень С3 компонента комплемента (2,9 г/л по сравнению с 2,36 г/л, $p=0,0087$) по сравнению с группой здоровых доноров.

6. Выполнение лапароскопической спленэктомии во II триместре беременности возможно в качестве резервного метода лечения и позволяет предотвратить длительную терапию глюкокортикоидами, оказывающую отрицательное воздействие на здоровье беременной и плода. Стойкая ремиссия достигнута в 62,5 % случаев.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Целесообразно применение дифференцированного подхода к лечению первичной иммунной тромбоцитопении с учетом возраста, сопутствующих заболеваний, выраженности геморрагического синдрома.

2. Показано проведение предоперационной подготовки к лапароскопической спленэктомии, направленной на повышение количества тромбоцитов. Метод подготовки определяется в зависимости от возраста, наличия сопутствующих заболеваний, инфекционных осложнений, ответа на предшествующие линии терапии.

3. Глубокая тромбоцитопения (количество тромбоцитов ниже $20 \times 10^9/\text{л}$) не является противопоказанием к выполнению лапароскопической спленэктомии. При интраоперационном геморрагическом синдроме для обеспечения гемостаза целесообразно проведение трансфузии концентрата тромбоцитов 2-3 терапевтические дозы в сочетании с rFVIIa в дозе 40-60 мкг/кг.

4. Во втором триместре беременности возможно выполнение лапароскопической спленэктомии в качестве резервного метода лечения первичной иммунной тромбоцитопении, что позволяет в дальнейшем отказаться от терапии ГКС и провести роды с минимальными рисками для матери и ребенка.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

Абс. — абсолютный

ВВИГ — внутривенный иммуноглобулин

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения

ГКС — глюкокортикоиды

ИМТ — индекс массы тела

ИТП — иммунная тромбоцитопения

мА — максимальная амплитуда

МКЦ —мегакариоцит

МП — метилпреднизолон

ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения

ОШ — отношение шансов

ТД — терапевтическая доза

ТЭГ — тромбоэластограмма

ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии

УЗИ — ультразвуковое исследование

С3 — С3 компонент комплемента

CD — кластер дифференцировки

ЕТСО₂ —уровень углекислого газа в выдыхаемом воздухе

FcR — Fc рецепторы

FDA — Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов

GP — гликопротеин

ICAM — молекула клеточной адгезии

IFN —интерферон

IgA — иммуноглобулин А

IgG — иммуноглобулин G

IgM — иммуноглобулин M

IL —интерлейкин

IQR — межквартильное отклонение

MFI — средняя интенсивность флуоресценции

MHC — главный комплекс гистосовместимости

NK —естественные киллеры

PAI-1 — ингибитор активатора плазминогена

rFVIIa — рекомбинантный фактор VII активированный

SYK — нерецепторная тирозинкиназа

Tc —Т-цитотоксические лимфоциты

Th —Т-хелперы

TNF —фактор некроза опухоли

TPO-R — тромбопоэтиновые рецепторы

T reg —Т-регуляторные клетки

V-CAM —васкулярная молекула клеточной адгезии

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Буланов, А.Ю. Стратегия контроля и коррекции нарушений гемостаза в периоперационном периоде у пациентов гематологической клиники: диссертация доктора медицинских наук: специальность : 14.01.21 «Гематология и переливание крови», 14.01.20 «Анестезиология и реаниматология» : диссертация доктора медицинских наук/ Буланов Андрей Юльевич; Гематологический научный центр. – Москва, 2014. – 189 с. : 49 ил. – Место защиты : ФГБУ ГНЦ МЗРФ. – Текст : непосредственный.
2. Васильев С.А. Структура и функции тромбоцитов/ Васильев С.А., Виноградов В.Л., Карабудагова З.К.// Гематология и трансфузиология. - 2010. - Т.55. - №5.- С. 4–10.
3. Гржимоловский, А.В. Лапароскопическая спленэктомия у гематологических больных: специальность 14.01.21 «Гематология и переливание крови», 14.01.17 «Хирургия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Гржимоловский Александр Вадимович; Гематологический научный центр. – Москва, 2004. – 25 с. : Место защиты : ФГБУ ГНЦ МЗРФ. – Текст : непосредственный.
4. Данишян, К.И. Малоинвазивные хирургические вмешательства в гематологии : специальность : 14.01.21 «Гематология и переливание крови», 14.01.17 «Хирургия» : диссертация доктора медицинских наук / Данишян Карен Исмаилович ; Национальный медицинский исследовательский центр гематологии. – Москва, 2018. – 40 с. : ил. – Библиогр.: с. 37-40. – Место защиты : Нац. мед. центр гематологии. – Текст : непосредственный.
5. Зотова, И.И. Клинические и молекулярно-генетические показатели тяжести течения и эффективности терапии у больных иммунной тромбоцитопенией: специальность 14.01.21 «Гематология и переливание крови», : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Зотова Ирина Ивановна; Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства. - Санкт-

Петербург, 2018. - 23 с. : ил. – Библиогр.: с. 20-23. – Место защиты : ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России. – Текст : непосредственный.

6. Клинико-статистические данные и оценка различных методов терапии идиопатической тромбоцитопенической пурпуры / Ковалева Л.Г., Сафонова Т.И., Колосова Е.Н. [и др.]//Терапевтический архив. - 2011.- №4.-С.60-65.

7. Лапароскопическая спленэктомия при иммунной тромбоцитопенической пурпуре у беременных / Данищян К.И., Соболева О.А., Галстян Г.М. [и др.]// Терапевтический архив. – 2016. –Т. 88, № 7. – С. 109-113. DOI: 10.17116/terarkh2016887109-113

8. Промежуточные результаты эпидемиологического исследования идиопатической тромбоцитопенической пурпуры у взрослых в Российской Федерации / А.Л. Меликян, Е.К. Егорова, Е.И. Пустовая [и др.]// Гематология и трансфузиология. - 2019. – Т. 64, № 4. – С. 436–446. DOI: 0.35754/0234-5730-2019-64-4-436-446

9. Рекомендации по диагностике и лечению идиопатической тромбоцитопенической пурпуры / Меликян А.Л., Пустовая Е.И., Цветаева Н.В. [и др.]// Гематология и трансфузиология. - 2023. – Т. 68, № 4. – С. 530–555. DOI: 10.35754/0234-5730-2022-68-4-530-555

10. Савченко, В.Г. Патогенез и терапия идиопатической тромбоцитопенической пурпуры: специальность 14.01.21 «Гематология и переливание крови»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Савченко Валерий Григорьевич; Центральный ордена В.И. Ленина и ордена трудового красного знамени институт гематологии и переливания крови. – Москва, 1980. – 22 с. – Место защиты: Институт гематологии и переливания крови. – Текст : непосредственный.

11. Серебряная Н.Б., Шанин С.Н., Фомичева Е.Е. Тромбоциты как активаторы и регуляторы воспалительных и иммунных реакций. Часть 1. Основные характеристики тромбоцитов как воспалительных клеток / Серебряная Н.Б.,

Шанин С.Н., Фомичева Е.Е. [и соавт.] // Медицинская иммунология 2018. – Т. 20, № 6. – С. 785-796. DOI: 10.15789/1563-0625-2018-6-785-796.

12. Эффективность рекомбинантного активированного фактора свертывания крови VII при лечении геморрагического синдрома у больных с тромбоцитопенией/ Галстян Г.М., Колосова И.В., Кречетова А.В. [и др.]// Гематология и трансфузиология.-2015.-Т.60.-№1.-С. 4-11.

13. A disease-specific measure of health-related quality of life in adults with chronic Immune Thrombocytopenic Purpura: Psychometric testing in an open-label clinical trial / S. D. Mathias, J. B. Bussel, J. N. George [et al.] // Clinical Therapeutics. – 2007. – Vol. 29, № 5. – P. 950-962. DOI:10.1016/j.clinthera.2007.05.005

14. A large observational study of patients with primary immune thrombocytopenia receiving romiplostim in European clinical practice / M. Steurer, P. Quittet, H. A. Papadaki [et al.] // European Journal of Haematology. – 2017. –Vol. 98, № 2. – P.112-120. DOI:10.1111/ejh.12807

15. Advances in itp - therapy and quality of life - a patient survey / A. C. Matzdorff, G. Arnold, A. Salama [et al.] // PLoS ONE. – 2011. –Vol. 6, № 11. – P. e27350. DOI:10.1371/journal.pone.0027350

16. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia / C. Neunert, D. R. Terrell, D. M. Arnold [et al.]. – 2019. – Vol. 3, № 23. – P. 3829-3866. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000966.

17. Andersson, O. Reduced transforming growth factor- β 1 production by mononuclear cells from patients with active chronic idiopathic thrombocytopenic purpura / O. Andersson, A. Olsson, H. Wadenvik. // Br J Haematol. - 2002. – Vol. 116, № 4. – P. 862-867. DOI: 10.1046/j.0007-1048.2002.03345.x

18. Arterial and venous thromboses in patients with idiopathic (immunological) thrombocytopenia: A possible contributing role of cortisone-induced hypercoagulable state / A. Girolami, G. B. De Marinis, E. Bonamigo [et al.] // Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. – 2013. – Vol. 19, № 4. – P. 613-8.

DOI:10.1177/1076029612452114

19. Autoantibody-mediated desialylation impairs human thrombopoiesis and platelet lifespan / I. Marini, J. Zlamal, C. Faul [et al.] // *Haematologica*. – 2021. – Vol. 106, № 1. – P. 196-207. DOI:10.3324/haematol.2019.236117
20. Autoantibody to c-Mpl (thrombopoietin receptor) in systemic lupus erythematosus: Relationship to thrombocytopenia with megakaryocytic hypoplasia / M. Kuwana, Y. Okazaki, M. Kajihara [et al.] // *Arthritis and Rheumatism*. – 2002. – Vol. 46, № 8. – P. 2148-59. DOI:10.1002/art.10420
21. Autologous ¹¹¹In-labelled platelet sequestration studies in patients with primary immune thrombocytopenia (ITP) prior to splenectomy: A report from the United Kingdom ITP Registry / A. Sarpatwari, D. Provan, S. Erqou [et al.] // *British Journal of Haematology*. – 2010. – Vol. 151, № 5. – P. 477-487. DOI:10.1111/j.1365-2141.2010.08377.x
22. BAFF and BAFF-R of peripheral blood and spleen mononuclear cells in idiopathic thrombocytopenic purpura / Z. Zhou, Z. Chen, H. Li [et al.] // *Autoimmunity*. – 2009. – Vol. 42, № 2. – P. 112-9. DOI:10.1080/08916930802397848
23. Berler, D. J. Minimally invasive splenectomy for ITP during pregnancy / D. J. Berler, J. Gonzalez-Hernandez, S. A. Hennessy // *Surgical Endoscopy*. – 2019. - DOI: 10.1007/s00464-019-06706-0
24. Cai, Y. A novel method for laparoscopic splenectomy in the setting of hypersplenism secondary to liver cirrhosis: ten years' experience / Y. Cai, X. Ouyang, B. Peng // *World journal of surgery*. – 2014. – Vol. 38, №11. – P. 2934-9. DOI:10.1007/s00268-014-2652-6
25. Carter, J. F. Operative laparoscopy in pregnancy. / J. F. Carter, D. E. Soper // *JLS: Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons / Society of Laparoendoscopic Surgeons*. – 2004. – Vol. 8, № 1. – P. 57-60.
26. CD8+ T cells suppress autologous megakaryocyte apoptosis in idiopathic thrombocytopenic purpura / S. Li, L. Wang, C. Zhao [et al.] // *British Journal of*

Haematology. – 2007. – Vol. 139, №4. – P. 605-11. DOI:10.1111/j.1365-2141.2007.06737.x

27. Chaturvedi, S. Splenectomy for immune thrombocytopenia: Down but not out / S. Chaturvedi, D. M. Arnold, K. R. McCrae // *Blood*. – 2018. – Vol. 131, № 11. – P. 1172-1182. DOI:10.1182/blood-2017-09-742353

28. Chawla, Y. K. Portal vein thrombosis / Y. K. Chawla, V. Bodh. // *J Clin Exp Hepatol* – 2015. – Vol. 5, № 1. – P. 22-40. DOI: 10.1016/j.jceh.2014.12.008.

29. Clinical experience with recombinant factor vlla in patients with thrombocytopenia / J. Kristemen, A. Killander, E. Hippe [et al.] // *Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis*. – 1996. – Vol.26, Suppl 1. – P. 159-64. DOI:10.1159/000217260

30. Clinical outcome and predictive factors in the response to splenectomy in elderly patients with primary immune thrombocytopenia: A multicenter retrospective study / Park YH, Yi HG, Kim CS [et al.] // *Acta Haematologica*. – 2016. – Vol. 135, № 3. – P. 162-71. DOI:10.1159/000442703

31. Clinical significance of platelet microparticles in autoimmune thrombocytopenias / W. JY, L. L. Horstman, M. Arce, Y. S. Ahn // *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. – 1992. – Vol. 119, № 4. – P. 334-45. DOI:10.5555/uri:pii:0022214392902005

32. Combination of recombinant factor VIIa and fibrinogen corrects clot formation in primary immune thrombocytopenia at very low platelet counts / O. H. Larsen, J. Stentoft, D. Radia [et al.] // *British Journal of Haematology*. – 2013. – Vol. 160, № 2. – P. 228-36. DOI:10.1111/bjh.12118

33. Combination use of platelets and recombinant activated factor VII for increased hemostasis during acute type a dissection operations / W. Yan, C. Xuan, G. Ma [et al.] // *Journal of Cardiothoracic Surgery*. – 2014. – Vol. 2, № 9. – P. 156. DOI: 10.1186/s13019-014-0156-y

34. Comellas-Kirkerup, L. Antiphospholipid-associated thrombocytopenia or

autoimmune hemolytic anemia in patients with or without definite primary antiphospholipid syndrome according to the Sapporo revised classification criteria: A 6-year follow-up study / L. Comellas-Kirkerup, G. Hernández-Molina, A. R. Cabral // *Blood*. – 2010. - Vol. 116, № 16. – P. 3058-63. 2010. DOI: 10.1182/blood-2010-05-283507

35. Complement-mediated fragmentation and lysis of opsonized platelets: ender differences in sensitivity. / L. L. Horstman, W. Jy, D. R. Schultz [et al.] // *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. – 1994. – Vol. 123, № 49. – P. 515-25.

36. Complement activation on platelets correlates with a decrease in circulating immature platelets in patients with immune thrombocytopenic purpura / E. I. B. Peerschke, B. Andemariam, W. Yin, J. B. Bussel // *British Journal of Haematology*. – 2010. – Vol. 148, № 4. – P. 638-45. DOI:10.1016/j.molimm.2010.05.009

37. Complement activation triggered by chondroitin sulfate released by thrombin receptor-activated platelets / O. A. Hamad, K. N. Ekdahl, P. H. Nilsson [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2008. – Vol. 6, № 8. – P. 1413-21. DOI:10.1111/j.1538-7836.2008.03034.x

38. Corticosteroid side-effects and risk for bleeding in immune thrombocytopenic purpura: Patient and hematologist perspectives / J. A. Guidry, J. N. George, S. K. Vesely [et al.] // *European Journal of Haematology*. – 2009. – Vol. 83, № 3. – P. 175-82. DOI:10.1111/j.1600-0609.2009.01265.x

39. Delaitre, B. Splénectomie par voie coelioscopique. 1 observation (letter)] / B. Delaitre, B. Maignien.// *Presse Med*. – 1991. – Vol. 20, № 44. – P. 2263.

40. Delaitre, B. Laparoscopic splenectomy / B. Delaitre, B. Maignien, P. Icard // *British Journal of Surgery*. – 1992. DOI:10.1002/bjs.1800791230

41. Dentoalveolar Procedures in Immune Thrombocytopenia; Systematic Review and an Institutional Guideline / W. E. M. van Dijk, R. J. J. van Es, M. E. P. Correa [et al.] // *TH Open*. – 2021. – Vol. 5, № 4. – P. e489-e502. DOI:10.1055/a-1641-7770

42. Desialylation is a mechanism of Fc-independent platelet clearance and a

therapeutic target in immune thrombocytopenia / J. Li, D. E. Van Der Wal, G. Zhu [et al.] // *Nature Communications*. – 2015. – Vol. 17, № 6. – P. 7737. DOI:10.1038/ncomms8737

43. Despotovic, J. M. 39 - Immune Thrombocytopenia (ITP) / J. M. Despotovic, J. B. Bussel. – 4. – Elsevier Inc., 2019. – P 707-724. DOI:10.1016/B978-0-12-813456-6.00039-4

44. Dexamethasone plus rituximab yields higher sustained response rates than dexamethasone monotherapy in adults with primary immune thrombocytopenia / F. Zaja, M. Bacarani, P. Mazza [et al.] // *Blood*. – 2010. – Vol. 115, № 14. – P. 2755-62. DOI:10.1182/blood-2009-07-229815

45. Difficulties in establishing the diagnosis of immune thrombocytopenia: An agreement study / M. Salib, R. Clayden, R. Clare [et al.]. – 2016. – Vol. 91, № 8. – P. E327-9. DOI:10.1002/ajh.24404

46. Dixon, R. H. Platelet antibody in autoimmune thrombocytopenia / R. H. Dixon, W. F. Rosse // *British Journal of Haematology*. – 1975. – Vol.2 – P. 129-34. DOI:10.1111/j.1365-2141.1975.tb00843.x

47. Dolan, J. P. Splenectomy for immune thrombocytopenic purpura: Surgery for the 21st century / J. P. Dolan, B. C. Sheppard, T. G. DeLoughery // *American Journal of Hematology*. – 2008. – Vol. 83, № 2. – P. 93-6. DOI: 10.1002/ajh.21029

48. Effect of corticotrophin and cortisone on the blood in various disorders in man / M. M. Wintrobe, G. E. Cartwright, J. G. Palmer [et al.] // *A.M.A Archives of Internal Medicine*. – 1951. – Vol. 88, № 3. – P. 310-36. DOI:10.1001/archinte.1951.03810090041004

49. Effect of laparoscopic splenectomy on portal haemodynamics in patients with liver cirrhosis and portal hypertension / H. Kawanaka, T. Akahoshi, N. Kinjo [et al.] // *British Journal of Surgery*. – 2014. – Vol. 101, № 12. – P.1585-93. DOI:10.1002/bjs.9622

50. Effect of pregnancy on the course of immune thrombocytopenia: A retrospective

study of 118 pregnancies in 82 women / V. Loustau, O. Debouverie, F. Canoui-Poitaine [et al.] // *British Journal of Haematology*. – 2014. – Vol. 166, № 6. – P. 929-35. DOI: 10.1111/bjh.12976

51. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial / D. J. Kuter, J. B. Bussel, R. M. Lyons [et al.] // *The Lancet*. – 2008. – Vol. 371, № 9610. – P. 395-403. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60203-2.

52. Elevated plasma IL-22 levels correlated with Th1 and Th22 cells in patients with immune thrombocytopenia / J. Cao, C. Chen, L. Zeng [et al.]. – 2011. – Vol. 141, № 1. – P. 121-3. DOI:10.1016/j.clim.2011.05.003

53. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): A 6-month, randomised, phase 3 study / G. Cheng, M. N. Saleh, C. Marcher [et al.] // *The Lancet*. – 2011. – Vol. 377, № 9763. – P. 393-402. DOI:10.1016/S0140-6736(10)60959-2

54. Endothelial Activation and Immune Thrombocytopenia: An Engagement Waiting for Consolidation / A. Efat, S. Shoeib, A. Nazir [et al.] // *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. – 2021. DOI:10.1177/10760296211054514

55. Enhanced thrombin generation in plasma of severe thrombocytopenic patients due to rFVIIa / M. Novak, M. Hiden, T. Rehak [et al.] // *Hamostaseologie*. – 2008. Suppl 1:S77-80.

56. Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the general practice research database / W. Marieke Schoonen, G. Kucera, J. Coalson [et al.] // *British Journal of Haematology*. – 2009. – Vol. 145, №2. – P. 235-44. DOI:10.1111/j.1365-2141.2009.07615.x

57. Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: A nationwide population-based study in France / G. Moulis, A. Palmaro, J. L. Montastruc [et al.] // *Blood*. – 2014. – Vol. 124, № 22. – P. 3308-15. DOI: 10.1182/blood-2014-05-578336.

58. Epidemiology of paediatric immune thrombocytopenia in the General Practice

Research Database / M. Yong, W. M. Schoonen, L. Li [et al.] // *British Journal of Haematology*. – 2010. – Vol. 149, № 6. – P. 855-64. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2010.08176.x.

59. Eslick, R. Managing ITP and thrombocytopenia in pregnancy / R. Eslick, C. McLintock // *Platelets*. – 2020. – Vol. 31, № 3. – P. 300-306. DOI: 10.1080/09537104.2019.1640870.

60. Experiences with recombinant FVIIa in the emergency treatment of patients with autoimmune thrombocytopenia: A review of the literature / A. Salama, M. Rieke, H. Kieseewetter, M. von DepCheka. – 2009. – Vol. 88, № 1. – P. 11-5. DOI:10.1007/s00277-008-0608-3

61. Factors predicting long-term responses to splenectomy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura / H. Ojima, T. Kato, K. Araki [et al.] // *World Journal of Surgery*. – 2006. – Vol. 30, № 4. – P. 553-9. DOI:10.1007/s00268-005-7964-0

62. Fc-independent immune thrombocytopenia via mechanomolecular signaling in platelets / M. E. Quach, M. A. Dragovich, W. Chen [et al.] // *Blood*. – 2018. – Vol. 131, № 7. – P. 787-786. DOI:10.1182/blood-2017-05-784975

63. Feldman, L. S. Laparoscopic splenectomy: Standardized approach / L. S. Feldman // *World Journal of Surgery*. – 2011. – Vol. 35, № 7. – P. 1487-95. DOI:10.1007/s00268-011-1059-x

64. Franchini, M. The use of recombinant activated factor VII in platelet disorders: A critical review of the literature / M. Franchini. // *Blood Transfus* – 2009. Vol. 7, № 1. – P. 24-8. DOI: 10.2450/2008.0015-08.

65. Garnock-Jones, K. P. Eltrombopag / K. P. Garnock-Jones, S. J. Keam // *Drugs*. – 2009. Vol. 69, № 5. – P. 567-76. DOI:10.2165/00003495-200969050-00005

66. Gianopoulos, J. G. Establishing the criteria for anesthesia and other precautions for surgery during pregnancy / J. G. Gianopoulos // *Surgical Clinics of North America*. – 1995. Vol. 75, № 1. – P. 33-45. DOI: 10.1016/s0039-6109(16)46531-x.

67. GPIIB allelic polymorphism as a factor associated with the probability of immune thrombocytopenia and the severity of hemorrhagic syndrome / I. I. Zotova, S. I. Kapustin, S. V. Gritsaev [et al.] // *Oncogematologiya*. – 2018. Vol. 13, № 2. – P. 93-99. DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-2-93-99
68. Hartwig, J. The birth of the platelet / J. Hartwig, J. Italiano. – 2003. Vol. 1, № 7. – P. 1580-6. DOI:10.1046/j.1538-7836.2003.00331.x
69. Have splenectomy rate and main outcomes of ITP changed after the introduction of new treatments? A monocentric study in the outpatient setting during 35 years / F. Palandri, N. Polverelli, D. Sollazzo [et al.] // *American Journal of Hematology*. – 2016. – Vol. 91, № 4. – P. E267-E272. DOI:10.1002/ajh.24310
70. Health-related quality of life in adult patients with chronic immune thrombocytopenia in Serbia / N. Suvajdzic, R. Zivkovic, I. Djunic [et al.] // *Platelets*. – 2014. – Vol. 25, № 6. – P. 467-469. DOI:10.3109/09537104.2013.831065.
71. High risk of severe bleeding in aged patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura / S. Cortelazzo, G. Finazzi, M. Buelli [et al.] // *Blood*. – 1991. – Vol. 77, № 1. – P. 31-3. DOI:10.1182/blood.v77.1.31.bloodjournal77131
72. Hunter, J. G. Carbon dioxide pneumoperitoneum induces fetal acidosis in a pregnant ewe model / J. G. Hunter, L. Swanstrom, K. Thornburg // *Surgical Endoscopy*. – 1995. – Vol. 9, № 3. – P. 272-7. DOI: 10.1007/BF00187767.
73. Immune dysregulation in primary immune thrombocytopenia patients / J. Zhang, Q. Zhang, Y. Li [et al.] // *Hematology*. – 2018. – Vol. 23, №8. – P. 510-516. DOI: 10.1080/10245332.2018.1435021.
74. Immune thrombocytopenia (ITP) World Impact Survey (I-WISh): Impact of ITP on health-related quality of life / N. Cooper, A. Kruse, C. Kruse [et al.] // *American Journal of Hematology*. – 2020. – Vol. 96, №2. – P. 199-207. DOI:10.1002/ajh.26036
75. Immune thrombocytopenic purpura (ITP) plasma and purified ITP monoclonal autoantibodies inhibit megakaryocytopoiesis in vitro / M. Chang, P. A. Nakagawa, S. A. Williams [et al.] // *Blood*. – 2003. – Vol. 102, №3. – P. 887-95. DOI: 10.1182/blood-

2002-05-1475.

76. Immune thrombocytopenic purpura during pregnancy: laparoscopic treatment. / B. V. Anglin, C. Rutherford, R. Ramus [et al.] // JSLS: Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons / Society of Laparoendoscopic Surgeons. – 2001. – Vol. 5, №1. – P. 63-7.

77. Incidence and mortality of venous thrombosis: A population-based study / I. A. Næss, S. C. Christiansen, P. Romundstad [et al.] // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2007. – Vol. 5, №4. – P. 692-9. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2007.02450.x.

78. Increased procoagulant cell-derived microparticles (C-MP) in splenectomized patients with ITP / V. Fontana, W. Jy, E. R. Ahn [et al.] // Thrombosis Research. – 2008. – Vol. 122, №5. – P. 599-603. DOI:10.1016/j.thromres.2007.12.022

79. Influence of auto-antibody specificities on the clinical course in patients with chronic and acute ITP / Y. S. Mehta, A. V. Pathare, S. S. Badakere [et al.] // Platelets. – 2000. – Vol. 11, №2. – P. 94-8. DOI:10.1080/09537100075706

80. Integrated analysis of long-term safety in patients with chronic immune thrombocytopaenia (ITP) treated with the thrombopoietin (TPO) receptor agonist romiplostim / D. B. Cines, T. Gernsheimer, J. Wasser [et al.] // International Journal of Hematology. – 2015. – Vol. 102, №3. – P. 259-70. DOI:10.1007/s12185-015-1837-6

81. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia / D. Provan, R. Stasi, A. C. Newland [et al.]. – 2010. – Vol. 115, №2. – P. 168-86. DOI: 10.1182/blood-2009-06-225565.

82. Intraoperative use of low-dose recombinant activated factor VII during thoracic aortic operations / N. D. Andersen, S. D. Bhattacharya, J. B. Williams [et al.] // Annals of Thoracic Surgery. – 2012. – Vol. 93, №6. – P. 1921-8. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2012.02.037.

83. Intravenous Anti-D treatment of immune thrombocytopenic purpura: Analysis of efficacy, toxicity, and mechanism of effect / J. B. Bussel, J. N. Graziano, R. P. Kimberly

[et al.] // *Blood*. – 1991. – Vol. 77, №9. – P. 1884-93.
DOI:10.1182/blood.v77.9.1884.1884

84. Intravenous immunoglobulin-associated arterial and venous thrombosis; report of a series and review of the literature / I. Marie, G. Maurey, F. Hervé [et al.]. – 2006. – Vol. 155, №4. – P. 714-21. DOI:10.1111/j.1365-2133.2006.07390.x

85. Involvement of levels of Toll like receptor-4 in monocytes, CD4 + T-lymphocyte subsets, and cytokines in patients with immune thrombocytopenic purpura / H. Liu, X. Ouyang, Y. Li [et al.] // *Thrombosis Research*. – 2013. – Vol. 132, №2. – P. 196-201. DOI:10.1016/j.thromres.2013.04.025

86. Keidar, A. Analysis of outcome of laparoscopic splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura by platelet count / A. Keidar, M. Feldman, A. Szold // *American Journal of Hematology*. – 2005. – Vol. 80, №2. – P. 95-100. DOI:10.1002/ajh.20433

87. Laparoscopic splenectomy: Consensus and debatable points / M. N. B. Hani, G. R. Qasimeh, K. E. Bani-Hani [et al.] // *South African Journal of Surgery*. – 2010. – Vol. 48, №3. – P. 81-4. DOI:10.7196/sajs.419

88. Laparoscopic splenectomy: Multi-detector row CT for preoperative evaluation / A. Napoli, C. Catalano, G. Silecchia [et al.] // *Radiology*. – 2004. – Vol. 232, №2. – P. 361-7. DOI:10.1148/radiol.2322030445

89. Laparoscopic splenectomy: The clinical practice guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES) / B. Habermalz, S. Sauerland, G. Decker [et al.] // *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques*. – 2008. – Vol. 22, №4. – P. 821-48. DOI:10.1007/s00464-007-9735-5

90. Laparoscopic splenectomy for hairy cell leukemia in pregnancy / B. A. Adeniji, M. Fallas, M. Incerpi [et al.] // *Case Reports in Medicine*. – 2010. DOI: 10.1155/2010/136823.

91. Laparoscopic splenectomy for medically refractory immune thrombocytopenia (ITP): A retrospective cohort study on longtime response predicting factors based on

consensus criteria / E. Rijcken, S. T. Mees, G. Bisping [et al.] // *International Journal of Surgery*. – 2014. – Vol. 12, №12. – P. 1428-33. DOI: 10.1016/j.ijssu.2014.10.012.

92. Laparoscopic splenectomy for patients with immune thrombocytopenia and very low platelet count: Is platelet transfusion necessary? / X. Chen, B. Peng, Y. Cai [et al.] // *Journal of Surgical Research*. – 2011. – Vol. 170, №2. – P. e225-32. DOI:10.1016/j.jss.2011.06.031

93. Laparoscopic Splenectomy for the Treatment of Refractory Immune Thrombocytopenia in Pregnancy / J. Griffiths, W. Sia, A. M. J. Shapiro [et al.] // *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. – 2005. – Vol. 27, №8. – P. 771-4. DOI: 10.1016/s1701-2163(16)30729-0.

94. Laparoscopy versus laparotomy in the management of adnexal masses during pregnancy / D. Soriano, Y. Yefet, D. S. Seidman [et al.] // *Fertility and Sterility*. – 1999. – Vol. 71, №5. – P. 955-60. DOI: 10.1016/s0015-0282(99)00064-3.

95. Lazarus, A. H. Mechanism of action of IVIG and anti-D in ITP / A. H. Lazarus, A. R. Crow. – 2003. – Vol. 28, №3. – P. 249-55. DOI:10.1016/S1473-0502(03)00043-0

96. Long-term clinical outcomes of patients with primary chronic immune thrombocytopenia: A Danish population-based cohort study / M. Nørgaard, A. Jensen, M. C. Engebjerg [et al.] // *Blood*. – 2011. – Vol. 117, №13. – P. 3514-20. DOI:10.1182/blood-2010-10-312819

97. Long-term complications of splenectomy in adult immune thrombocytopenia / L. H. Thai, M. Mahévas, F. Roudot-Thoraval [et al.] // *Medicine (United States)*. – 2016. – Vol. 95, № 48. – P. e5098. DOI:10.1097/MD.0000000000005098

98. Long-term outcome following splenectomy for chronic and persistent immune thrombocytopenia (ITP) in adults and children: Splenectomy in ITP / R. Ahmed, A. J. Devasia, A. Viswabandya [et al.] // *Annals of Hematology*. – 2016. – Vol. 95, №9. – P. 1429-34. DOI: 10.1007/s00277-016-2738-3.

99. Long-term results of splenectomy in adult chronic immune thrombocytopenia / Y. Guan, S. Wang, F. Xue [et al.] // *European Journal of Haematology*. – 2017. – Vol. 98,

№3. – P. 235-241. DOI:10.1111/ejh.12821

100. Long-term safety and tolerability of romiplostim in patients with primary immune thrombocytopenia: A pooled analysis of 13 clinical trials / F. Rodeghiero, R. Stasi, A. Giagounidis [et al.] // *European Journal of Haematology*. – 2013. – Vol. 91, №5. – P. 423-36. DOI: 10.1111/ejh.12181.

101. Long Term Outcome of Splenectomy in Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura / T. Kumar Dutta, H. Diljith, V. Y Vishnu [et al.] // *International Journal of Hematology Research*. – 2017. – Vol. 3, №1. DOI:10.17554/j.issn.2409-3548.2017.03.40

102. Marini, I. Pathophysiology of Autoimmune Thrombocytopenia: Current Insight with a Focus on Thrombopoiesis / I. Marini, T. Bakchoul // *Hamostaseologie*. – 2019. – Vol. 39, №3. – P. 227-237. DOI:10.1055/s-0039-1678732

103. Markers of endothelial cell activation and neutrophil extracellular traps are elevated in immune thrombocytopenia but are not enhanced by thrombopoietin receptor agonists / L. Garabet, C. E. Henriksson, M. L. Lozano [et al.] // *Thrombosis Research*. – 2020. – Vol. 185 – P. 119-124. DOI:10.1016/j.thromres.2019.11.031

104. Mesenchymal stem cells are functionally abnormal in patients with immune thrombocytopenic purpura / J. A. Pérez-Simón, S. Tabera, M. E. Sarasquete [et al.] // *Cytotherapy*. – 2009. – Vol. 11, №6. – P. 698-705. DOI:10.3109/14653240903051558

105. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura / J. E. A. Portielje, R. G. J. Westendorp, H. C. Kluin-Nelemans, A. Brand // *Blood*. – 2001. – Vol. 97, №9. – P. 2549-54. DOI:10.1182/blood.V97.9.2549

106. Neunert, C. E. Evidence-based management of immune thrombocytopenia: ASH guideline update / C. E. Neunert, N. Cooper // *Hematology*. – 2018. – Vol. 2018, № 1. – P. 568-575. DOI:10.1182/asheducation-2018.1.568

107. Nishimoto, T. CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells in the pathophysiology of immune thrombocytopenia / T. Nishimoto, M. Kuwana // *Seminars in Hematology*. – 2013. – Vol. 50, Suppl 1:S43-9. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2013.03.018.

108. Oligoclonal accumulation of T cells in peripheral blood from patients with idiopathic thrombocytopenic purpura / T. Shimomura, K. Fujimura, T. Takafuta [et al.] // *British Journal of Haematology*. – 1996. – Vol. 95, №4. – P. 732-7. DOI:10.1046/j.1365-2141.1996.d01-1967.x
109. Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia / V. L. Patel, M. Mahévas, S. Y. Lee [et al.] // *Blood*. – 2012. – Vol. 119, №25. – P. 5989-95. DOI:10.1182/blood-2011-11-393975
110. Pang, S. J. Y. Mechanisms of platelet recovery in ITP associated with therapy / S. J. Y. Pang, A. H. Lazarus // *Annals of Hematology*. – 2010. – Vol. 89, № SUPPL. 1. DOI: 10.1007/s00277-010-0916-2.
111. Peerschke, E. I. Complement activation on platelets: Implications for vascular inflammation and thrombosis / E. I. Peerschke, W. Yin, B. Ghebrehiwet. – 2010. – Vol. 47, №13. – P. 2170-5. DOI:10.1111/j.1365-2141.2009.07995.x
112. Perera, M. Advances in the pathophysiology of primary immune thrombocytopenia / M. Perera, T. Garrido // *Hematology*. – 2017. – Vol. 22, № 1. – P. 41-53. DOI: 10.1080/10245332.2016.1219497.
113. Peri-Operative Eltrombopag or Immune Globulin for Patients with Immune Thrombocytopaenia (The Bridging ITP Trial): Methods and Rationale / D. M. Arnold, E. Jamula, N. M. Heddle [et al.] // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2019. – Vol. 119, № 3. – P. 500-507. DOI:10.1055/s-0038-1677531
114. Platelet function in adult ITP patients can be either increased or decreased, compared to healthy controls, and is associated with bleeding risk / R. A. Middelburg, J. C. Carbaat-Ham, H. Hesam [et al.] // *Hematology*. – 2016. – Vol. 21, № 9. – P. 549-51. DOI:10.1080/10245332.2016.1180097
115. Platelet Function in ITP, Independent of Platelet Count, Is Consistent over Time and Is Associated with Both Current and Subsequent Bleeding Severity / A. L. Frelinger, R. F. Grace, A. J. Gerrits [et al.] // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2018. – Vol. 118, № 1. – P. 143-151. DOI:10.1160/TH17-06-0387

116. Platelet transfusion: A clinical practice guideline from the AABB / R. M. Kaufman, B. Djulbegovic, T. Gernsheimer [et al.]. – 2015. – Vol. 162, № 3. – P. 205-13. DOI:10.7326/M14-1589
117. Predictive Factors for Successful Laparoscopic Splenectomy in Patients with Immune Thrombocytopenic Purpura / T. Duperier, F. Brody, J. Felsher [et al.] // Archives of Surgery. – 2004. – Vol. 139, № 1. – P. 61-6. DOI:10.1001/archsurg.139.1.61
118. Pregnancy outcome after laparoscopy or laparotomy in pregnancy / G. Oelsner, D. Stockheim, D. Soriano [et al.] // Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists. – 2003. – Vol. 10, № 2. – P. 200-4. DOI: 10.1016/s1074-3804(05)60299-x.
119. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab / E. F. Chakravarty, E. R. Murray, A. Kelman, P. Farmer // Blood. – 2011. – Vol. 117, № 5. – P. 1499-506. DOI:10.1182/blood-2010-07-295444
120. Prognostic factors for immune thrombocytopenic purpura remission after laparoscopic splenectomy: A cohort study / A. Kwiatkowska, D. Radkowiak, M. Wysocki [et al.] // Medicina (Lithuania). – 2019. – Vol. 55, № 4. – P. 112. DOI:10.3390/medicina55040112
121. Prognostic Factors of Response to Laparoscopic Splenectomy in Patients with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura / H.-C. Kwon, C. H. Moon, Y. R. Cho [et al.] // Journal of Korean Medical Science. – 2005. – Vol. 20, № 3. – P. 417-20. DOI:10.3346/jkms.2005.20.3.417
122. Rate of bleeding-related episodes in adult patients with primary immune thrombocytopenia: A retrospective cohort study using a large administrative medical claims database in the US / I. Altomare, K. Cetin, S. Wetten, J. S. Wasser // Clinical Epidemiology. – 2016. – Vol. 20, № 8. – P. 231-9. DOI:10.2147/CLEP.S105888
123. Rebalanced hemostasis in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura / W. H. Kim, J. B. Park, C. W. Jung, G. S. Kim // Platelets. – 2015. – Vol. 26, № 1. – P. 38-

42. DOI: 10.3109/09537104.2013.869312.

124. Reedy, M. B. Laparoscopy during pregnancy: A study of five fetal outcome parameters with use of the Swedish Health Registry / M. B. Reedy, B. Kallen, T. J. Kuehl // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 1997. – Vol. 177, № 3. – P. 673-9. DOI: 10.1016/s0002-9378(97)70163-7.

125. Remission and platelet responses with romiplostim in primary immune thrombocytopenia: Final results from a phase 2 study / A. Newland, B. Godeau, V. Priego [et al.] // *British Journal of Haematology*. – 2016. – Vol. 172, № 2. – P. 262-73. DOI: 10.1111/bjh.13827.

126. Response to B-cell-depleting therapy with rituximab reverts the abnormalities of T-cell subsets in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura / R. Stasi, G. Del Poeta, E. Stipa [et al.] // *Blood*. – 2007. – Vol. 110, № 8. – P. 2924-30. DOI:10.1182/blood-2007-02-068999

127. Review of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen: Prepared on behalf of the British Committee for Standards in Haematology by a Working Party of the Haemato-Oncology Task Force / J. M. Davies, M. P. N. Lewis, J. Wimperis [et al.]. – 2011. – Vol. 155, № 3. – P. 308-17. DOI:10.1111/j.1365-2141.2011.08843.x

128. Risk factors associated with intracranial hemorrhage in adults with immune thrombocytopenia: A study of 27 cases / S. Melboucy-Belkhir, M. Khellaf, A. Augier [et al.]. – 2016. – Vol. 91, № 12. – P. E499-E501. DOI:10.1002/ajh.24529

129. Risk of cardiovascular events and pulmonary hypertension following splenectomy – A Danish population-based cohort study from 1996-2012 / M. Rørholt, W. Ghanima, D. K. Farkas, M. Nørgaard // *Haematologica*. – 2017. – Vol. 102, № 8. – P. 1333-1341. DOI:10.3324/haematol.2016.157008

130. Risk of infection and death among post-splenectomy patients / N. Bisharat, H. Omari, I. Lavi, R. Raz // *Journal of Infection*. – 2001. – Vol. 43, № 3. – P. 182-6. DOI:10.1053/jinf.2001.0904

131. Risk of venous thromboembolism in splenectomized patients compared with the general population and appendectomized patients: A 10-year nationwide cohort study / R. W. Thomsen, W. M. Schoonen, D. K. Farkas [et al.]. – 2010. – Vol. 8, № 6. – P. 1413-6. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.03849.x.
132. Rituximab and dexamethasone vs dexamethasone monotherapy in newly diagnosed patients with primary immune thrombocytopenia / S. Gudbrandsdottir, H. S. Birgens, H. Frederiksen [et al.] // *Blood*. – 2013. – Vol. 121, № 11. – P. 1976-81. DOI:10.1182/blood-2012-09-455691
133. Rituximab and three dexamethasone cycles provide responses similar to splenectomy in women and those with immune thrombocytopenia of less than two years duration / J. B. Bussel, C. S. Lee, C. Seery [et al.] // *Haematologica*. – 2014. – Vol. 99, № 7. – P. 1264-71. DOI:10.3324/haematol.2013.103291
134. Rituximab in immune thrombocytopenia: gender, age, and response as predictors of long-term response / M. Marangon, N. Vianelli, F. Palandri [et al.] // *European Journal of Haematology*. – 2017. – Vol. 98, № 4. – P. 371-377 DOI:10.1111/ejh.12839
135. Rituximab plus standard of care for treatment of primary immune thrombocytopenia: A systematic review and meta-analysis / S. Chugh, S. Darvish-Kazem, W. Lim [et al.] // *The Lancet Haematology*. – 2015. – Vol. 2, № 2. – P. e75-81. DOI: 10.1016/S2352-3026(15)00003-4.
136. Rodeghiero, F. A critical appraisal of the evidence for the role of splenectomy in adults and children with ITP / F. Rodeghiero. – 2018. – Vol. 181, № 2.- P.183-195. DOI: 10.1111/bjh.15090.
137. Rodeghiero, F. Is ITP a thrombophilic disorder? / F. Rodeghiero // *American Journal of Hematology*. – 2016. – Vol. 91, № 1 – P. 39-45. DOI:10.1002/ajh.24234
138. Rodeghiero, F. ITP and international guidelines: What do we know, what do we need? / F. Rodeghiero, M. Ruggeri. – 2014 – Vol. 43, № 4 – P. e61-7. DOI:10.1016/j.lpm.2014.02.004
139. Romiplostim safety and efficacy for immune thrombocytopenia in clinical

practice: 2-Year results of 72 adults in a romiplostim compassionate-use program / M. Khellaf, M. Michel, P. Quittet [et al.] // *Blood*. – 2011. – Vol. 118, № 16. – P. 4338-45. DOI: 10.1182/blood-2011-03-340166.

140. Russian recombinant activated factor VII was used in laparoscopic splenectomy in a female patient with chronic immune thrombocytopenia / S. A. Shutov, S. R. Karagyulan, A. Y. Bulanov [et al.] // *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. – 2012.

141. Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia: Results of the long-term, open-label EXTEND study / M. N. Saleh, J. B. Bussel, G. Cheng [et al.] // *Blood*. – 2013. – Vol. 121, № 3. – P. 537-45. DOI: 10.1182/blood-2012-04-425512.

142. Safety and efficacy of splenectomy in over 65-yrs-old patients with immune thrombocytopenia / J. R. Gonzalez-Porras, F. Escalante, E. Parda [et al.] // *European Journal of Haematology*. – 2013. – Vol. 91, № 3. – P. 236-241. DOI: 10.1111/ejh.12146.

143. Selective validation of the WHO Bleeding Scale in patients with chronic immune thrombocytopenia / P. F. Fogarty, M. D. Tarantino, A. Brainsky [et al.] // *Current Medical Research and Opinion*. – 2012. – Vol. 28, № 1. – P. 79-87. DOI:10.1185/03007995.2011.644849

144. Semple, J. Increased antiplatelet T helper lymphocyte reactivity in patients with autoimmune thrombocytopenia / J. Semple, J. Freedman // *Blood*. – 1991. – Vol. 78, № 10. – P. 2619-25. DOI:10.1182/blood.v78.10.2619.bloodjournal78102619

145. Short-term and long-term failure of laparoscopic splenectomy in adult immune thrombocytopenic purpura patients: A systematic review / J. Mikhael, K. Northridge, K. Lindquist [et al.] // *American Journal of Hematology*. – 2009. – Vol. 84, № 11. – P. 743-748. DOI:10.1002/ajh.21501

146. Sialidase inhibition to increase platelet counts: A new treatment option for thrombocytopenia / A. J. G. Jansen, J. Peng, H. G. Zhao [et al.]. – 2015. – Vol. 90, № 5. – P. E94-5. DOI:10.1002/ajh.23953

147. Spectrum of Ig classes, specificities, and titers of serum antiglycoproteins in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura / R. He, D. M. Reid, C. E. Jones, N. R. Shulman // *Blood*. – 1994. – Vol. 83, № 4. – P. 1024-32.
148. Spleen Is a Primary Site for Activation of Platelet-Reactive T and B Cells in Patients with Immune Thrombocytopenic Purpura / M. Kuwana, Y. Okazaki, J. Kaburaki [et al.] // *The Journal of Immunology*. – 2002. – Vol. 168, № 7. – P. 3675-82. DOI: 10.4049/jimmunol.168.7.3675.
149. Splenectomy and the incidence of venous thromboembolism and sepsis in patients with immune thrombocytopenia / S. Boyle, R. H. White, A. Brunson, T. Wun // *Blood*. – 2013. – Vol. 121, № 23. – P. 4782-90. DOI:10.1182/blood-2012-12-467068
150. Splenectomy as a curative treatment for immune thrombocytopenia: A retrospective analysis of 233 patients with a minimum follow up of 10 years / N. Vianelli, F. Palandri, N. Polverelli [et al.] // *Haematologica*. – 2013. – Vol. 98, № 6. – P. 875-880. DOI:10.3324/haematol.2012.075648
151. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: A systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications / K. Kojouri, S. K. Vesely, D. R. Terrell, J. N. George. – 2004. – Vol. 104, № 9. – P. 2623-34. DOI:10.1182/blood-2004-03-1168.
152. Splenic lymphocyte subtypes in immune thrombocytopenia: Increased presence of a subtype of B-regulatory cells / R. Aslam, G. B. Segel, R. Burack [et al.]. – 2016. – Vol. 173, № 1. – P. 159-60. DOI: 10.1111/bjh.13567.
153. Standardization of bleeding assessment in immune thrombocytopenia (ITP): A preliminary report from the international working group on ITP (IWG on ITP) / F. Rodeghiero, M. Michel, T. Gernsheimer [et al.] // *Haematologica*. – 2012. – Vol. 121, № 14. – P. 2596-606. DOI: 10.1182/blood-2012-07-442392
154. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: Report from an international working group / F. Rodeghiero, R. Stasi, T. Gernsheimer [et al.] // *Blood*. – 2009. – Vol. 113, №

11. – P. 2386-93. DOI:10.1182/blood-2008-07-162503

155. Successful discontinuation of eltrombopag after complete remission in patients with primary immune thrombocytopenia / T. J. González-López, C. Pascual, M. T. Álvarez-Román [et al.] // *American Journal of Hematology*. – 2015. – Vol. 90, № 3. – P. E40-3. DOI: 10.1002/ajh.23900.

156. Suppression of in vitro megakaryocyte production by antiplatelet autoantibodies from adult patients with chronic ITP / R. McMillan, L. Wang, A. Tomer [et al.] // *Blood*. – 2004. – Vol. 103, № 4. – P. 1364-9. DOI: 10.1182/blood-2003-08-2672.

157. T-cell-mediated cytotoxicity toward platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura / B. Olsson, P. O. Andersson, M. Jernås [et al.] // *Nature Medicine*. – 2003. – Vol. 9, № 9. – P. 1123-4. DOI:10.1038/nm921

158. T cell receptor VB repertoire diversity in patients with immune thrombocytopenia following splenectomy / P. F. Fogarty, M. E. Rick, W. Zeng [et al.] // *Clinical and Experimental Immunology*. – 2003. – Vol. 133, № 3. – P. 461-6. DOI: 10.1046/j.1365-2249.2003.02239.x.

159. Targarona, E. M. Portal vein thrombosis after laparoscopic splenectomy: The size of the risk / E. M. Targarona // *Surgical Innovation*. – 2008. – Vol. 15, № 4. – P. 266-70. DOI:10.1177/1553350608324931

160. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia / C. Neunert, W. Lim, M. Crowther [et al.] // *Blood*. – 2011. – Vol. 117, № 16. – P. 4190-4207. DOI:10.1182/blood-2010-08-302984

161. The Ashwell-Morell Receptor Regulates Hepatic Thrombopoietin Production Via JAK2-STAT3 Signaling in Vivo and in Vitro / R. Grozovsky, A. J. Begonja, J. H. Hartwig [et al.] // *Blood*. – 2014. – Vol. 124, № 1. – P. 47-54. DOI:10.1182/blood.v124.1.47-54

162. The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts / Y. C. Cohen, B. Djuibegovic, O. Shamai-Lubovitz, B. Mozes // *Archives of Internal Medicine*. – 2000. – Vol. 160, № 11. –

P. 1630-8. DOI:10.1001/archinte.160.11.1630

163. The effect of fibrinogen concentrate on thrombocytopenia / C. Velik-Salchner, T. Haas, P. Innerhofer [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2007. – Vol. 5, № 5. – P. 1019-25. DOI:10.1111/j.1538-7836.2007.02481.x

164. The immune thrombocytopenic purpura (ITP) bleeding score: Assessment of bleeding in patients with ITP / L. K. Page, B. Psaila, D. Provan [et al.] // *British Journal of Haematology*. – 2007. – Vol. 138, № 2. – P. 245-8. DOI:10.1111/j.1365-2141.2007.06635.x

165. The in vitro analysis of the coagulation mechanism of activated factor VII using thrombelastogram / C. Kawaguchi, Y. Takahashi, Y. Hanesaka, A. Yoshioka // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2002. – Vol. 88, № 5. – P. 768-72.

166. The levels of IL-17A and of the cytokines involved in Th17 cell commitment are increased in patients with chronic immune thrombocytopenia / A. M. C., Souza, G. A. Rocha [et al.] // *Haematologica*. – 2011. – Vol. 96, № 10. – P. 1560-4. DOI:10.3324/haematol.2011.046417

167. The postoperative splenic/portal vein thrombosis after splenectomy and its prevention - An unresolved issue / M. T. Krauth, K. Lechner, E. A. M. Neugebauer, I. Pabinger // *Haematologica*. – 2008. – Vol. 93, № 8. – P. 1227-32. DOI:10.3324/haematol.12682

168. The serum levels of the cytokines involved in the Th17 and Th1 cell commitment are increased in individuals with borderline thrombocytopenia / A. M. C. Rocha, C. Souza, G. A. Rocha [et al.] // *Journal of Hematology and Oncology*. – 2013. – Vol. 12, № 6. – P. 28. DOI: 10.1186/1756-8722-6-28.

169. Thromboembolism in adults with primary immune thrombocytopenia: a systematic literature review and meta-analysis / I. U. Doobaree, R. Nandigam, D. Bennett [et al.]. – 2016. – Vol. 97, № 4. – P. 321-30. DOI:10.1111/ejh.12777

170. Thromboembolism in patients with immune thrombocytopenia (ITP): a meta-analysis of observational studies / W. J. Langeberg, W. M. Schoonen, M. Eisen [et al.] //

International Journal of Hematology. – 2016.

171. Thrombopoietin receptor agonists: Ten years later / W. Ghanima, N. Cooper, F. Rodeghiero [et al.] // *Haematologica* – 2019. – Vol. 104, № 6. – P. 1112-1123. DOI: 10.3324/haematol.2018.212845.

172. Thrombotic risk in patients with primary immune thrombocytopenia is only mildly increased and explained by personal and treatment-related risk factors / M. Ruggeri, A. Tosetto, F. Palandri [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2014. – Vol. 12, № 8. – P. 1266-73. DOI:10.1111/jth.12636

173. Treatment of adult chronic autoimmune thrombocytopenic purpura with repeated high-dose intravenous immunoglobulin / B. Godeau, S. Lesage, M. Divine [et al.] // *Blood*. – 1993. – Vol. 82, № 5. – P. 1415-21. DOI:10.1182/blood.v82.5.1415.bloodjournal8251415

174. Treatment of autoimmune thrombocytopenic purpura with rhesus antibodies (anti-Rh0(D)) / A. Salama, V. Kiefel, R. Amberg, C. Mueller-Eckhardt // *Blut*. – 1984. – Vol. 49, №1. – P. 29-35. DOI:10.1007/BF00320381

175. Treatment of refractory bleeding after cardiac operations with low-dose recombinant activated factor VII (NovoSeven®): a propensity score analysis / S. Gelsomino, R. Lorusso, S. Romagnoli [et al.] // *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. – 2008. – Vol. 33, № 1. – P. 64-71. DOI: 10.1016/j.ejcts.2007.10.004.

176. Understanding why patients with immune thrombocytopenia are deeply divided on splenectomy / K. K. W. Wang, C. Charles, N. M. Heddle [et al.] // *Health Expectations*. – 2014. DOI:10.1111/j.1369-7625.2012.00806.x

177. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia / D. Provan, D. M. Arnold, J. B. Bussel [et al.] // *Blood Advances*. – 2019. – Vol. 3, № 22. – P. 3780-3817. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000812.

178. Use of romiplostim in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura during perioperative period / R. Ramakrishna, A. Rehman, S. Ramakrishna [et al.] //

- Internal Medicine Journal. – 2015. – Vol. 45, № 7. – P. 718-24. DOI:10.1111/imj.12794
179. Use of thrombopoietin receptor agonists in adults with immune thrombocytopenia: a systematic review and Central European expert consensus / D. Pulanić, A. Bátorová, I. Bodó [et al.] // *Annals of Hematology*. – 2023. – Vol. 102, № 4. – P. 715-727. DOI: 10.1007/s00277-023-05114-8
180. Whole blood coagulation in children with thrombocytopenia and the response to platelet replacement, recombinant factor VIIa, and a potent factor VIIa analogue / O. H. Larsen, N. Clausen, E. Persson [et al.] // *British Journal of Haematology*. – 2009. DOI:10.1111/j.1365-2141.2008.07439.x
181. Winslow, E. R. Perioperative outcomes of laparoscopic versus open splenectomy: A meta-analysis with an emphasis on complications / E. R. Winslow, L. M. Brunt // *Surgery*. – 2003. – Vol. 134, № 4. – P. 647-53. DOI:10.1016/S0039-6060(03)00312-X
182. Wittstock, M. Therapy with intravenous immunoglobulins: Complications and side-effects / M. Wittstock, R. Benecke, U. K. Zettl // *European Neurology*. – 2003. – Vol. 50, № 3. – P. 172-56. DOI: 10.1159/000073059.
183. Zufferey, A. Pathogenesis and Therapeutic Mechanisms in Immune Thrombocytopenia (ITP) / A. Zufferey, R. Kapur, J. Semple // *Journal of Clinical Medicine*. – 2017. – Vol. 6, № 2. – P. 16. DOI: 10.3390/jcm6020016