

**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

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва - 2024

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении  
«Национальный медицинский исследовательский центр гематологии»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук  
доктор медицинских наук

**Меликян Анаит Левоновна**  
**Данишян Карен Исмаилович**

**Официальные оппоненты:**

**Семочкин Сергей Вячеславович** – доктор медицинских наук, заведующий группой высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга МНИОИ им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России

**Ахаладзе Гурам Германович** – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории хирургических технологий в онкологии научно-исследовательского отдела хирургии, урологии, гинекологии и инвазивных технологий в онкологии ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Защита состоится « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2024 года в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 21.1.023.01 (Д 208.135.01) при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России по адресу:  
125167, г. Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России и на сайте [www.blood.ru](http://www.blood.ru).

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2024 года

Ученый секретарь диссертационного совета,  
кандидат медицинских наук

Сысоева Елена Павловна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### 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 (D. Provan et al., 2019, А.Л. Меликян и др., 2023). Группа больных иммунной тромбоцитопенией гетерогенна по патогенетическим механизмам, клиническим проявлениям и результатам ответа на терапию (D. Provan et al., 2010). Выбор метода терапии зависит от выраженности геморрагического синдрома, количества тромбоцитов, возраста и сопутствующих заболеваний пациента, прогнозируемых нежелательных явлений лечения (С. Neunert et al., 2019, D. Provan et al., 2019). Широкое использование агонистов тромбоцетиновых рецепторов (ромиплостима и элтромбопага) и ритуксимаба у взрослых существенно изменили программу лечения ИТП. Согласно последним международным клиническим рекомендациям, спленэктомия рекомендуют выполнять через 12-24 месяцев от начала заболевания в связи с вероятностью достижения ремиссии (D. Provan et al., 2019, А.Л. Меликян и др., 2023). Четкий алгоритм принятия решения о выполнении оперативного вмешательства не разработан (S. Chaturvedi et al., 2018).

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 % (Л.Г. Ковалева и др., 2011, N. Vianelli et al., 2013). Для сравнения, частота ответа на терапию агонистами тромбоцетиновых 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 (M. Khellaf et al., 2011). Первичный ответ на терапию ритуксимабом составляет около 57 %, через год ответ сохраняется у 38 %, а через 5 лет — у 21 % пациентов (V.L. Patel et al., 2012). При этом частота выполнения спленэктомии прогрессивно снижается, все чаще операцию используют как резервный метод у пациентов, резистентных к медикаментозной терапии (S. Chaturvedi et al., 2018).

Выполнение спленэктомии представляет сложности в связи с глубокой тромбоцитопенией (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 (X. Chen et al., 2011). Ряд работ посвящен применению фактора VII активированного для интраоперационного гемостаза при иммунной тромбоцитопении (A. Salama et al., 2009). 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 (К.И. Данишян и др., 2016, B.V. Anglin et al., 2001).

Много исследований посвящено попытке обнаружения факторов, ассоциированных с эффективностью спленэктомии. В исследованиях K. Kojouri et al., 2004, J. R. Gonzalez-Rogras et al., 2013, H. Ojima et al., 2006 произведена оценка эффективности спленэктомии в зависимости от возраста, ответа на терапию ГКС, внутривенным иммуноглобулином и количества линий терапии в анамнезе. В исследовании Y.H. Park (2016) связь эффективности спленэктомии с возрастом не была подтверждена. Единственный метод, позволяющий прогнозировать результат спленэктомии — это определение места секвестрации  $^{111}\text{In}$ -меченных аутологичных тромбоцитов. По данным A. 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 %. 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 (A. Zufferey et al., 2017). 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 десенсиализированных тромбоцитов. Данный механизм может быть значим для пациентов с продукцией антител к GPIb/IX (A. J. G. Jansen et al., 2015, R. Grozovsky et al., 2014).

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 (T reg) (T. Shimomura et al., 1996, P. F. Fogarty et al.,

2003, R. Stasi et al., 2007). 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 спленэктомии, 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.

**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 исследования**

Описаны факторы, влияющие на эффективность 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 работы**

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**

Основу для методологии составили отечественные и зарубежные работы по первичной иммунной тромбоцитопении. Проведен ретроспективный анализ данных историй болезни пациентов, которым спленэктомия выполнена с 2008 по 2014 гг. (147 пациентов). В проспективное исследование включено 143 пациента. В подгруппе группы пациентов проведен анализ фиксированных антитромбоцитарных антител и субпопуляционного состава лимфоцитов методом многоцветной проточной цитометрии. Оценка отдаленных результатов проводилась путем анкетирования.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. 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,  $p<0,0001$ ).
2. Количество тромбоцитов интраоперационно не оказывает значимого влияния на частоту периоперационных осложнений, следовательно, спленэктомия может быть выполнена при любом количестве тромбоцитов.
3. 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.
4. 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 T reg ( $0,049 \times 10^9/\text{л}$  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 многоступенчатого статистического анализа данных.

Анализ промежуточных результатов представлен в виде тезисов на II, III, IV, V Конгрессе гематологов России, конгрессе Американской ассоциации гематологов (ASH) (2020) в виде тезисов и постерного доклада. Апробация работы состоялась 27 ноября 2023

года на заседании проблемной комиссии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России «Фундаментальные и клинические исследования в гематологии; проблемы клинической и производственной трансфузиологии» (протокол №13).

По теме диссертации опубликовано 2 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ, 8 тезисных сообщений, в том числе 2 – в англоязычных сборниках конференций.

### **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 источника: 12 отечественных и 171 зарубежный.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **Характеристика больных**

В исследование включено 290 пациентов с первичной иммунной тромбоцитопенией, которым выполнена спленэктомия в хирургическом отделении ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ с 2008 по 2022 гг. Проведен ретроспективный анализ данных историй болезни пациентов, которым спленэктомия выполнена с 2008 по 2014 гг. (147 пациентов). С 2015 года проведен проспективный сбор данных, включено 143 пациента.

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

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 внутричерепные кровоизлияния. У 41 (52,56 %) из 78 женщин детородного возраста были 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 случаях терапия глюкокортикоидами не проводилась в связи с непереносимостью или крайне высокой вероятностью нежелательных явлений, спленэктомия была выполнена в качестве терапии первой линии.

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, у 6 пациентов выявлено акне тяжелой степени. В 8 случаях отмечались инфекционные осложнения на момент госпитализации, в 4 случаях — пневмония, в 4 случаях — кандидоз слизистой полости рта и пищевода.

На Рисунке 1 представлено число линий терапии до выполнения спленэктомии. Сменой линии терапии считали смену патогенетического механизма воздействия.

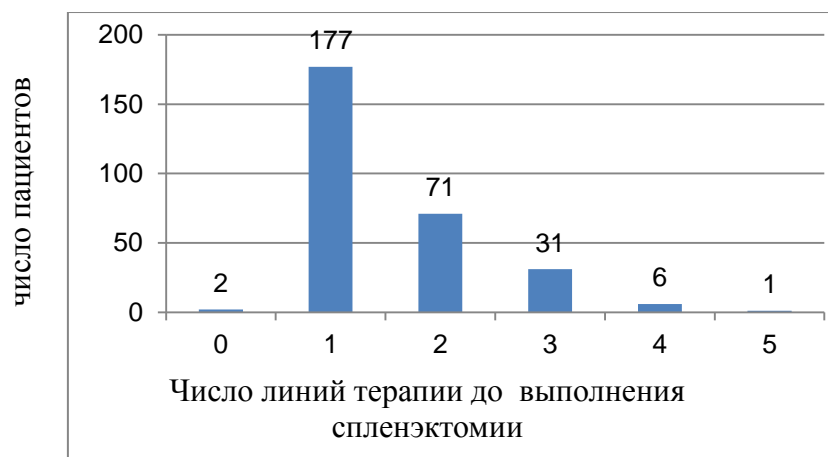


Рисунок 1 - Распределение пациентов по числу линий терапии до выполнения спленэктомии

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).

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.



### **Критерии ответа на спленэктомию**

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].

### **Техника выполнения оперативного вмешательства**

Во всех случаях спленэктомия выполнялась лапароскопическим доступом, с использованием лапароскопической стойки и инструментов Karl Storz и электролигирующего оборудования LigaSure™ Covidien (с 2016 г). Оперативное вмешательство выполняли по стандартной методике, переднебоковым доступом. 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. До появления электролигирующего оборудования выполняли выделение и раздельное клипирование сосудов. 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. После завершения спленэктомии проводили тщательный гемостаз электрокоагуляцией и дополнительный осмотр для выявления добавочных долек селезенки. Для удаления селезенки из брюшной полости выполняли морцелляцию в контейнере EndoCatch 15 мм. Показанием для установки дренажа считалось повреждение ткани поджелудочной железы. Средняя продолжительность оперативного вмешательства составила 70 минут.

### **Методы исследования субпопуляционного состава лимфоцитов и фиксированных антитромбоцитарных антител**

Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов осуществлялось методом многоцветной проточной цитометрии с использованием 6-цветного проточного цитофлуориметра BD FACSCanto II (Beckton Dickinson, США). 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.

### Статистический анализ данных

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.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### Эффективность спленэктомии

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 2, 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.

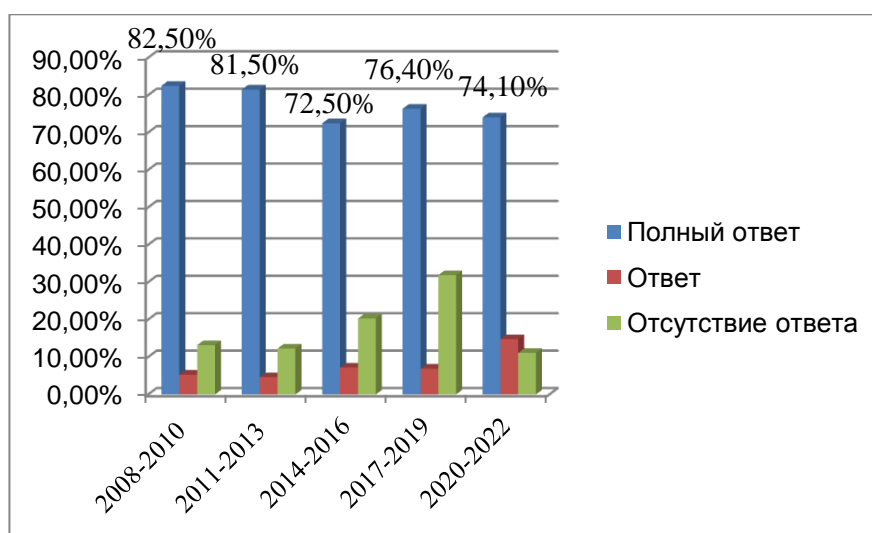


Рисунок 2 - Частота ответа на выполнение спленэктомии

Проведен однофакторный анализ для отбора анамнестических факторов, влияющих на эффективность спленэктомии (Таблица 1).

Таблица 1 - Факторы, оказывающие влияние на эффективность спленэктомии

Признак	Эффективность спленэктомии при отсутствии признака (%)	Эффективность спленэктомии при наличии признака (%)	Отношение шансов	95 % доверительный интервал		р-значение (критерий Фишера)
Пол	<i>женский</i> 162 (78,64 %)	<i>мужской</i> 63 (75,00 %)	0,81	,45	1,48	0,54
Возраст более 40 лет	141 (82,46 %)	84 (70,59 %)	0,51	,29	0,89	<b>0,02</b>
Число линий терапии более двух	150 (83,33 %)	73 (67,59 %)	0,42	,24	0,73	<b>0,003</b>
Терапия ритуксимабом до спленэктомии	210 (78,65 %)	13 (61,90 %)	0,44	,17	1,12	0,1
Терапия агонистами тромбоцетиновых рецепторов до спленэктомии	181 (80,80 %)	42 (65,63 %)	0,45	,25	0,84	<b>0,017</b>
Иммуносупрессивная терапия до спленэктомии	215 (77,90 %)	8 (66,67 %)	0,57	,17	1,95	0,48
Терапия внутривенным иммуноглобулином до спленэктомии	185 (80,43 %)	38 (65,52 %)	0,46	,25	0,87	<b>0,02</b>
Тромбоциты интраоперационно более $20 \times 10^9/\text{л}$	32 (48,48 %)	182 (86,67 %)	6,91	,69	12,91	<b>&lt;0,0001</b>

Следующие факторы оказывали значимое влияние на эффективность спленэктомии: возраст более 40 лет, число линий терапии до проведения спленэктомии более двух, количество тромбоцитов непосредственно перед выполнением спленэктомии более  $20 \times 10^9/\text{л}$ .

Эффективность спленэктомии была слабо связана с возрастом (82,46 % у пациентов до 40 лет по сравнению с 70,59 % у пациентов старше 40 лет). Проанализирована группа пациентов старше 65 лет, полный ответ получен в 11 из 17 случаев (64,7 %).

Эффективность спленэктомии при числе линий терапии менее двух составила 83,3 %, а при более двух линий терапии – 67,9 % ( $p=0,0034$ ).

В проведенном нами исследовании выявлен статистически значимый предиктор ответа — интраоперационное количество тромбоцитов (непосредственно перед спленэктомией) более  $20 \times 10^9/\text{л}$  ( $p<0,0001$ ). Данный показатель отражал эффективность предоперационной подготовки. Вероятно, это косвенный признак, указывающий на резистентность пациента к терапии. 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 спленэктомия.

*Анализ динамики количества тромбоцитов в послеоперационном периоде*

На Рисунке 3 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.

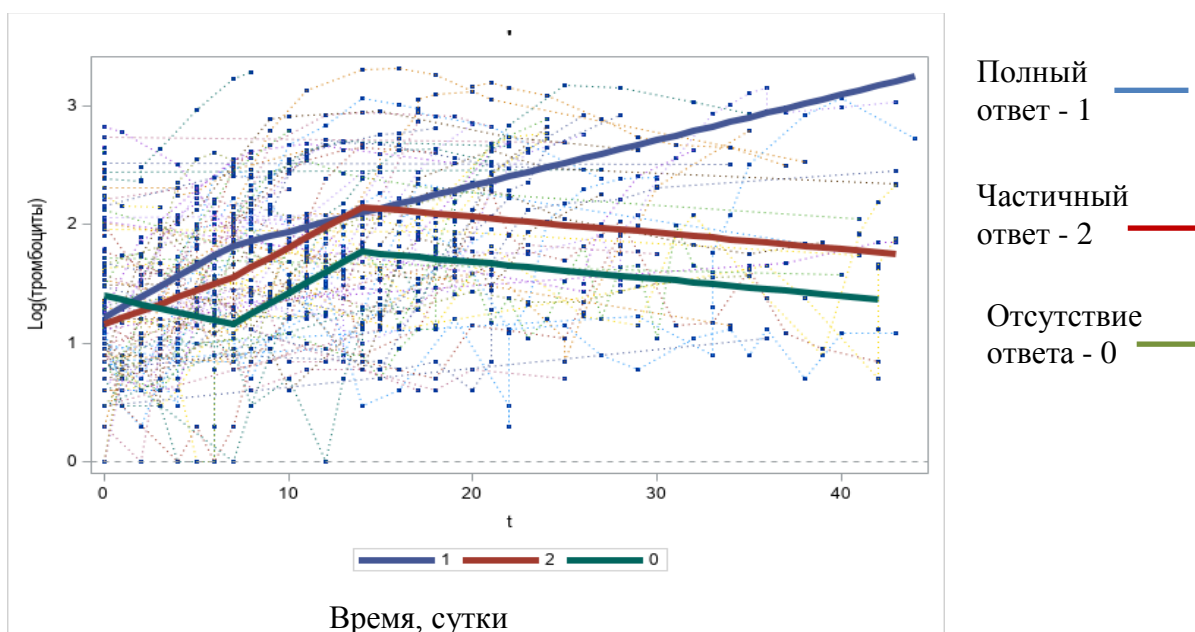


Рисунок 3 - Динамика количества тромбоцитов после выполнения спленэктомии в группах больных в зависимости от наличия ответа на вмешательство

Обращает на себя внимание тенденция к росту количества тромбоцитов в пределах исследованного периода (45 дней) в группе с полным ответом. 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 свидетельствует о вероятном недостижении ответа на спленэктомия.

В 21 случае количество тромбоцитов в раннем послеоперационном периоде (7 суток после спленэктомии) 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.

### 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 4 представлена вероятность потери ответа после получения полного ответа на спленэктомию.

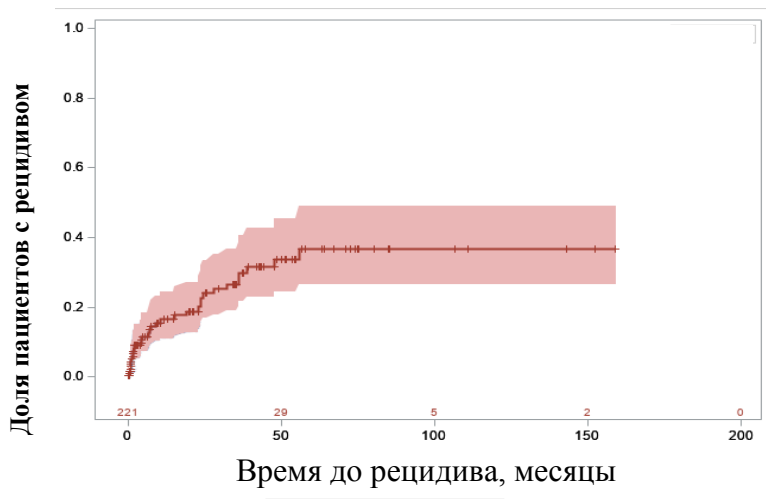


Рисунок 4 - Вероятность рецидива после получения полного ответа на спленэктомию

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.

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 тромбоцетиновых 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.

### **Подготовка к выполнению спленэктомии и интраоперационная гемостатическая терапия**

#### *Методы подготовки к выполнению спленэктомии*

Всем пациентам с количеством тромбоцитов менее  $30 \times 10^9/\text{л}$  проводили предоперационную терапию, направленную на повышение количества тромбоцитов - 267/290 (92,1 %) случаев. Метод предоперационной подготовки определяли индивидуально в зависимости от данных об ответе на предшествующие линии терапии.

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 в 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.

При резистентном течении иммунной тромбоцитопении предоперационная подготовка, включая пульс—терапию метилпреднизолоном, не во всех случаях позволила добиться значимого прироста количества тромбоцитов, необходимого для относительно безопасного выполнения хирургического вмешательства (более  $20 \times 10^9/\text{л}$ ).

Проанализирована необходимость в трансфузии концентрата тромбоцитов в зависимости от интраоперационного количества тромбоцитов (Таблица 2).

Таблица 2 - 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.

#### **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 30-60 мкг/кг. Достижение адекватного гемостаза после проведенной терапии подтверждалось при анализе ТЭГ (значимое укорочение временных интервалов г, к, увеличение скорости образования сгустка — угол альфа и увеличение плотности сгустка — параметр МА ( $p < 0,001$ )). Снижение дозы rFVIIa относительно режима дозирования, применяющегося при ингибиторной форме гемофилии А, обусловлено повышенным риском тромботических осложнений в группе пациентов с иммунной тромбоцитопенией. В 3 случаях интраоперационное внутрибрюшное кровотечение более 500 мл потребовало конверсии доступа. В 11 случаях оперативное вмешательство было завершено без осложнений.

#### **Периоперационные осложнения**

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. Для сравнения, в исследовании

A. Keidar et al. (2005) при количестве тромбоцитов интраоперационно менее  $20 \times 10^9/\text{л}$  частота осложнений составила 25 %, а при более высоком количестве тромбоцитов – 10 %. Частота конверсии доступа составила 2,4 %, в основном она была обусловлена интраоперационным кровотечением, препятствующим адекватной визуализации и продолжению операции лапароскопически. Для сравнения, в исследованиях приводят частоту конверсий 5-10 % (M. N. V. Hani, 2010). Средняя кровопотеря составила 250 мл (0 – 2150 мл). В 265 (91,4 %) случаях кровопотеря была минимальной, кровопотеря более 500 мл рассматривалась, как геморрагическое осложнение. 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 у пациентки с полным ответом на спленэктомию.

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 3 представлена частота тромботических, геморрагических осложнений, послеоперационных пневмоний и панкреатических свищей после выполнения лапароскопической спленэктомии.

Таблица 3 - Частота осложнений в зависимости от интраоперационного количества тромбоцитов

	Количество тромбоцитов		p-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 %

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.



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. Зависимости от степени тромбоцитоза не отмечено. В ряде случаев тромбоз отмечен на фоне умеренной тромбоцитопении. У пациентов с высоким тромбоцитозом после спленэктомии (число тромбоцитов  $700 \times 10^9/\text{л}$  и более) 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 ( $p=0,53$ ). Вероятно, следует предполагать другую причину тромботических осложнений в послеоперационном периоде (местный фактор, недиагностированное системное заболевание соединительной ткани, антифосфолипидные антитела, наследственную тромбофилию).

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.

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 составила 4,5 %.

С увеличением степени ожирения возрастала 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 % ( $p = 0,021$ ).

Таким образом, частота осложнений после выполнения спленэктомии не превышала частоты осложнений на терапии агонистами тромбопоэтиновых рецепторов и существенно ниже таковой при применении ритуксимаба. Основной фактор, увеличивающий 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.

#### *Сочетанные вмешательства*

При наличии показаний одновременно со спленэктомией выполняли вмешательства, направленные на лечение сопутствующей патологии, всего 17 сочетанных вмешательств: холецистэктомия, геморроидэктомия, грыжесечение, гистероскопия, экстирпация матки.

Наиболее частым вмешательством была лапароскопическая холецистэктомия, выполненная в 7 случаях (2,4 %). 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. В Таблице 5 приведена общая частота послеоперационных осложнений при выполнении сочетанных вмешательств.

Таблица 5 - 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%)

#### **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, NK-клеток, Т-регуляторных клеток (T reg). Показатели приведены в Таблице 6. 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 спленэктомия. Динамику показателей экстраполировали с помощью кусочно-линейной регрессии.

Таблица 6 - Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов у пациентов с иммунной тромбоцитопенией, сравнение с группой здоровых доноров

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

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 T-регуляторных лимфоцитов.

При исследовании количества НК-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. 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. 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, показатели не достигают статистической значимости. При отсутствии ответа отмечен более высокий показатель соотношения CD4+/CD8.

Не обнаружено значимых различий в уровнях фиксированных антитромбоцитарных антител по сравнению с группой здоровых доноров. Отмечен значимо более высокий уровень С3 компонента комплемента по (2,9 г/л по сравнению с 2,36 г/л в группе здоровых доноров,  $p=0,0087$ ). Выявлена тенденция к более высокому уровню фиксированных антитромбоцитарных антител и С3 компонента комплемента в группе с отсутствием ответа на спленэктомию, и более выраженное снижение IgM и IgG после выполнения спленэктомии. Значимый разброс показателей фиксированных антитромбоцитарных антител, вероятно, был связан с предлеченностью пациентов.

#### **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 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  $20 \times 10^9$ /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. Накануне операции выполняли УЗИ брюшной полости с определением проекции дна матки и маркировкой места установки первого троакара. Дополнительно проводили УЗИ плода.

*Технические особенности выполнения операции*

У беременных при введении в брюшную полость игл и троакаров соблюдали осторожность для исключения прямой травмы матки. Внутривнутрибрюшное давление мониторовали 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. Селезенку извлекали из расширенного пупочного доступа при помощи экстрактора. Производили тщательное ушивание минилапаротомного доступа для исключения формирования послеоперационной грыжи. При резистентной иммунной тромбоцитопении на поздних сроках в 1 случае выполнена лапароскопическая спленэктомия одновременно с кесаревым сечением, для извлечения селезенки использован доступ по Пфанненштилю.

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. 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.

Продемонстрирована эффективность и безопасность выполнения лапароскопической спленэктомии во втором триместре беременности или в конце третьего триместра одновременно с кесаревым сечением.

## 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. Выполнение сочетанных вмешательств одновременно с лапароскопической спленэктомией возможно, 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  $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$  (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, ответа на предшествующие линии терапии.
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 30-60 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Лапароскопическая спленэктомия при иммунной тромбоцитопенической пурпуре у беременных / Данишян К.И., **Соболева О.А.**, Галстян Г.М., Зверева А.В., Соркина О.М. Лапароскопическая спленэктомия при иммунной тромбоцитопенической пурпуре у беременных // Терапевтический архив. – 2016 – Т. 88 – №7 – С. 109-113. DOI: 0.17116/terarkh2016887109-113
2. Эффективность спленэктомии при первичной иммунной тромбоцитопении / **Соболева О.А.**, Егорова Е.К., Пустовая Е.И., Соркина О.М., Сабиров К.Р., Гемджян Э.Г., Прасолов Н.В., Данишян К.И., Меликян А.Л. // Гематология и трансфузиология. - 2021 – Т. 66 - №3 – С. 362-373. DOI: 10.35754/0234-5730-2021-66-3-362-373
3. Роль спленэктомии в лечении идиопатической тромбоцитопенической пурпуры / Данишян К.И., **Соболева О.А.**, Соркина О.М., Гржимоловский А.В., Буланов А.Ю. // Гематология и трансфузиология. 2014. Т. 59. № 1-S1. С. 91.
4. Place of splenectomy (SE) in the treatment of immune thrombocytopenic purpura (ITP) // Ntanisian K., **Soboleva O.**, Sorkina O., Karagyulyan S., Savchenko V.G. // Blood. 2014. Т. 124. № 21. С. 5010.0
5. Лапароскопическая спленэктомия у больных апластической анемией и иммунной тромбоцитопенической пурпурой / Данишян К.И., Карагюлян С.Р., **Соболева О.А.** // Гематология и трансфузиология. 2016. Т. 61. № 1-S1. С. 110.
6. Лапароскопическая спленэктомия при иммунной тромбоцитопении у беременных / Данишян К.И., **Соболева О.А.**, Меликян А.Л., Прасолов Н.В., Соркина О.М. // Гематология и трансфузиология. 2018. Т. 63. № S1. С. 21.

7. Иммунная тромбоцитопения: обеспечение гемостаза для выполнения спленэктомии при глубокой тромбоцитопении / **Соболева О.А.**, Прасолов Н.В., Соркина О.М., Меликян А.Л., Данишян К.И. // Гематология и трансфузиология. 2018. Т. 63. № S1. С. 182.
8. Интра- и послеоперационные тромбгеморрагические осложнения у взрослых больных иммунной тромбоцитопенией / **Соболева О.А.**, Соркина О.М., Егорова Е.К., Меликян А.Л., Данишян К.И. // Гематология и трансфузиология. 2020. Т. 65. № S1. С. 220-221.
9. Immediate pre-splenectomy platelet count predicts splenectomy response in adult immune thrombocytopenia patients / **Soboleva O.A.**, Ntanisian K.I., Egorova E.K., Melikyan A.L., Gemdzhian E.G., Pustovaya E.I., Sorkina O.M., Sabirov K.R., Grjimolovskiy A.V., Savchenko V.G. // Blood. 2020. Т. 136. № S1. С. 11.
10. Platelet-associated antibodies by flow cytometry in adult patients with immune thrombocytopenia before and after splenectomy / Nikiforova K.A., Egorova E.K., Davydova Yu.O., Kapranov N.M., Pustovaya E.I., **Soboleva O.A.**, Galtseva I.V., Melikyan A.L., Ntanisian K.I., Savchenko V.G. // Blood. – 2020. – Т. 136. № S1. – С. 4-5.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

Абс. — абсолютный

ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин

ГКС — глюкокортикоиды

ИМТ — индекс массы тела

ИТП — иммунная тромбоцитопения

мА — максимальная амплитуда

ОШ — отношение шансов

ТД — терапевтическая доза

ТЭГ — тромбоэластограмма

С3 — С3 компонент комплемента

CD — кластер дифференцировки

IgG — иммуноглобулин G

IgM — иммуноглобулин M

НК —естественные киллеры

rFVIIa — рекомбинантный фактор VII активированный

SYK — нерецепторная тирозинкиназа

Tc —Т-цитотоксические лимфоциты

Th —Т-хелперы

TPO-R — тромбопоэтиновые рецепторы

T reg —Т-регуляторные клетки