

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 616.155.294-092:612.017.1.064]-07

Меликян А.Л., Егорова Е.К., Калинина М.В., Пустовая Е.И., Колошейнова Т.И.,
Гилязитдинова Е.А., Суборцева И.Н.

ВТОРИЧНАЯ ИММУННАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ ПРИ ПЕРВИЧНОМ ИММУНОДЕФИЦИТНОМ СОСТОЯНИИ ВО ВЗРОСЛОЙ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России,
125167, г. Москва, Россия

Тромбоцитопения – симптом широкого спектра гематологических и негематологических заболеваний, требующий выполнения обширного диагностического поиска. Быстрое выявление основной причины тромбоцитопении влияет на прогноз и лечебную тактику у ряда пациентов с гематологическими заболеваниями. Одной из причин развития вторичной тромбоцитопении являются первичные иммунодефицитные состояния (ПИДС), дебют которых возможен в возрасте старше 18 лет. Диагностика данной патологии затруднена в связи с малой информированностью врачей первичного звена здравоохранения о наличии благоприятно протекающих первичных иммунодефицитов, первым проявлением которых может быть иммунная тромбоцитопения, выявленная у взрослого человека. Данная статья посвящена описанию клинических случаев ПИДС, впервые диагностированного во взрослом возрасте, с дебютом в виде аутоиммунных осложнений.

Ключевые слова: вторичная иммунная тромбоцитопения; первичное иммунодефицитное состояние; селективный иммунодефицит иммуноглобулина А.

Для цитирования: Меликян А.Л., Егорова Е.К., Калинина М.В., Пустовая Е.И., Колошейнова Т.И., Гилязитдинова Е.А., Суборцева И.Н. Вторичная иммунная тромбоцитопения при первичном иммунодефицитном состоянии во взрослой гематологической практике. *Гематология и трансфузиология*. 2017; 62(3): 159-163. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0234-5730-2017-62-3-159-163>

Melikyan A.L., Egorova E.K., Kalinina M.V., Pustovaya E.I., Kolosheynova T.I., Gilyazitdinova E.A., Subortseva I.N.

SECONDARY IMMUNE THROMBOCYTOPENIA IN THE PRIMARY IMMUNODEFICIENCY DISORDER IN ADULT HEMATOLOGICAL PRACTICE

National Research Center for Hematology, Moscow, Russian Federation

Thrombocytopenia is a symptom of a wide range of hematological and non-hematological diseases, requiring extensive diagnostic search. Rapid detection of the main cause of thrombocytopenia affects the prognosis and therapeutic tactics in a number of patients with hematological diseases. One of the reasons for the development of secondary thrombocytopenia are primary immunodeficiency disorders (PID), whose debut is possible at the age of over 18 years. Diagnosis of this pathology is difficult, due to the low alertness of primary care physicians about the presence of favorably occurring primary immunodeficiencies, the first manifestation of which can be the immune thrombocytopenia revealed in an adult. This article is devoted to the report of the clinical cases of newly diagnosed PID in adulthood, debuting from autoimmune complications.

Key words: secondary immune thrombocytopenia; primary immunodeficiency disorder; selective immunodeficiency of immunoglobulin A.

For citation: Melikyan A.L., Egorova E.K., Kalinina M.V., Pustovaya E.I., Kolosheynova T.I., Gilyazitdinova E.A., Subortseva I.N. Secondary immune thrombocytopenia in the primary immunodeficiency state in adult hematological practice (description of clinical cases). *Hematology and Transfusiology. Russian Journal (Gematologiya i transfusiologiya)*. 2017; 62(3): 159-163. (in Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0234-5730-2017-62-3-159-163>

Acknowledgments. The authors thank Shcherbina A.Yu. for her help in formulating of the final diagnosis and the choice of therapeutic tactics in these patients.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 27 June 2017

Accepted 20 October 2017

Для корреспонденции:

Меликян Анаит Левоновна, доктор медицинских наук, заведующая научно-клинического отделения стандартизации методов терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, 126167, г. Москва, Россия. E-mail: anoblood@mail.ru.

For correspondence:

Melikyan Anait Levonovna, MD, PhD, DSc., Head Department of standardization of methods therapy, National Research Center for Hematology, Moscow, 125167, Russian Federation. E-mail: anoblood@mail.ru.

Information about authors:

Melikyan A.L., <http://orcid.org/0000-0002-2119-3775>, ResearcherID: M-7116-2014; Egorova E.K., <http://orcid.org/0000-0001-6038-9474>, ResearcherID: G-3839-2016; Gilyazitdinova E.A., <http://orcid.org/0000-0002-3883-185X>; Subortseva I.N., <http://orcid.org/0000-0001-9045-8653>, ResearcherID: M-7101-2014.

Снижение количества тромбоцитов (тромбоцитопения) ниже порогового значения – часто встречающаяся и актуальная проблема в амбулаторном звене здравоохранения. Тромбоцитопения является симптомом многих заболеваний, может встречаться у детей и взрослых и требует проведения обширного диагностического поиска.

Принято выделять наследственные тромбоцитопении, связанные с врожденными дефектами синтеза альфа-гранул, утратой тех или иных рецепторов на мембранах тромбоцитов, и приобретенные, которые могут быть обусловлены нарушением продукции тромбоцитов (лекарственные, токсические, а также возникающие вследствие метастазирования гематологических и негематологических опухолей в костный мозг) и ускоренным разрушением тромбоцитов.

Одной из причин, ускоряющих разрушение тромбоцитов, является появление у человека аутоантител к гликопротеинам на поверхности мембраны клетки. В случае выработки антитромбоцитарных антител класса IgG, направленных против гликопротеинов GPIIb/IIIa или GPIb/IX на поверхности мембраны тромбоцитов, говорят о первичной иммунной тромбоцитопении (идиопатической тромбоцитопенической пурпуре – ИТП); выработки иных аутоантител – о вторичной иммунной тромбоцитопении, которая может являться симптомом инфекционных, в том числе вирусных, аутоиммунных заболеваний (системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром, ревматоидный артрит) и первичных иммунодефицитных состояний (ПИДС) [1].

Клинических отличий вторичная иммунная тромбоцитопения не имеет. К диагностическим особенностям можно отнести:

- нормальный уровень тромбоцитассоциированных антител в сыворотке крови;
- сниженное количество мегакариоцитов (МКЦ) в костном мозге (пунктате, трепанобиоптате) и/или гипоплазию кроветворения.

Вторичная иммунная тромбоцитопения обычно встречается у детей и подростков с диагностированными ПИДС, входя в симптомокомплекс последних. В связи с этим вторичная иммунная тромбоцитопения как дебют ПИДС у взрослых в практике врача-гематолога встречается редко, что затрудняет своевременную диагностику и лечение этих случаев [2].

ПИДС – врожденные нарушения иммунной системы, связанные с генетическими дефектами одного или нескольких ее компонентов: системы комплемента, фагоцитоза, гуморального и/или клеточного звеньев [3, 4].

Первый случай ПИДС описал американский педиатр Отген Брутон в 1952 г. на примере 8-летнего мальчика [5], анамнез жизни которого состоял из многочисленных рецидивирующих инфекционных заболеваний: пневмонии, синуситы, отиты, менингиты и сепсис. Во время обследования ребенка при исследовании белков сыворотки крови методом электрофореза была выявлена агаммаглобулинемия. Генетический механизм данного заболевания, а именно – мутация в гене рецепторной тирозиназы, был открыт только в 1993 г., после чего описанная патология получила название X-сцепленная агаммаглобулинемия или болезнь Брутона [6, 7].

В 80% случаев ПИДС диагностируется до 18 лет, и только в 20% случаев при благоприятном течении дебют заболевания и первичная диагностика приходится на взрослый возраст. Исследование, проведенное на основе Бразильского регистра, показало, что число пациентов с ПИДС старше 20 лет составляет около 30% [8]. Это связано с повышением качества общей медицинской помощи больным с различными патологиями, а также с улучшением диагностики и специализированной терапии ПИДС [9].

По эпидемиологическим данным, мужчины болеют в 3 раза чаще женщин, что обусловлено сцепленностью большинства синдромов с X-хромосомой. Частота встречаемости значительно варьирует в зависимости от варианта ПИДС и сейчас, по данным многочисленных исследований, превышает 1 случай на 10 000 населения [10].

В настоящее время классификация ПИДС насчитывает около 300 нозологий, которые подразделяются в зависимости от пораженного звена иммунитета [3, 11]. Пациенты с дефектами гуморального звена иммунитета составляют 60% от всех случаев [12].

Клиническая картина, диагностика и лечебная тактика зависят от варианта ПИДС. Но существует ряд общих клинических характеристик: частые рецидивирующие и хронические инфекции, цитопении, аутоиммунные и аллергические реакции, расстройство пищеварения (диарея и синдром мальабсорбции), осложнения при вакцинации (сепсис), сочетание с врожденными пороками развития, высокий риск развития лимфопролиферативных и онкологических заболеваний.

К клиническим особенностям ПИДС международными экспертами отнесено атипичное течение развившихся на их фоне аутоиммунных и гематологических заболеваний, позволяющее в ряде случаев заподозрить вторичную природу последних [13].

Диагностика ПИДС включает в себя определение концентрации нормальных иммуноглобулинов в сыворотке крови – IgA, M, G, подклассов IgG, иммунофенотипирование лейкоцитов, оценку функционального состояния фагоцитов, определение компонентов комплемента, анализ на ВИЧ-инфекцию, молекулярно-генетические исследования [14].

Наиболее часто встречаемым ПИДС (1 на 500 человек) является селективный дефицит IgA, для которого характерно снижение сывороточного IgA менее 0,05 г/л при нормальных количественных показателях других звеньев иммунитета [12–16].

Молекулярно-генетические основы данного иммунодефицита неизвестны. Предполагается, что в патогенезе заболевания лежит функциональный дефект В-клеток, о чем свидетельствует снижение IgA-экспрессирующих В-лимфоцитов у больных с этим синдромом [12].

Селективный дефицит IgA является некорригируемым первичным дефектом иммунной системы, при котором не показано специфической заместительной терапии. Коррекция инфекционных, аллергических и аутоиммунных заболеваний у пациентов с селективным дефицитом IgA не отличается от тактики ведения больных без данного ПИДС, исключение составляет заместительная терапия препаратами крови (свежезамороженная плазма и др.), которая противопоказана из-за риска развития аллергических реакций немедленного типа (анафилактические реакции и др.) [4, 12]. При необходимости введения внутривенных иммуноглобулинов рекомендовано использование качественных препаратов с низким содержанием IgA [9].

Течение ПИДС, обусловленного селективным дефицитом IgA, благоприятное, серьезные инфекционные осложнения встречаются редко, в отличие от атипично протекающих аутоиммунных реакций. Основную роль в формировании аутоиммунных осложнений у пациентов с ПИДС играют нарушения как центральной, так и периферической толерантности В-клеток. Центральная В-клеточная толерантность формируется за счет клональной делеции аутореактивных незрелых В-лимфоцитов в костном мозге. Главный механизм в данном случае – рецепторное редактирование, в результате которого происходит снижение аффинности В-клеточного рецептора к аутоантигену ниже порогового уровня, ведущее к

возникновению аутоиммунного процесса. Ключевым механизмом периферической толерантности является супрессорная толерантность, осуществляемая регуляторными CD4⁺ Т-лимфоцитами. В основе формирования аутоиммунных осложнений у больных ПИДС лежит нарушение супрессорного воздействия Т-клеток на аутореактивные В-лимфоциты, что приводит к повышенной выработке аутоантител [12, 17].

В связи с благоприятным течением селективного иммунодефицита IgA диагностика данного ПИДС в детском и подростковом возрасте затруднена. Выявление у взрослого пациента аутоиммунного заболевания с атипичным течением, неадекватным ответом на стандартную терапию требует обязательного обследования на наличие/отсутствие ПИДС. В данной статье представлено описание двух клинических случаев ПИДС, впервые диагностированного во взрослом возрасте, с дебютом в виде аутоиммунных осложнений.

Клиническое наблюдение №1

Пациентка К., 20 лет, обратилась в поликлиническое отделение ФГБУ «Гематологический научный центр» (ныне «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» – НМИЦ гематологии) Минздрава России в июле 2016 г. с жалобами на изменения в общем анализе крови – снижение количества тромбоцитов и концентрации гемоглобина.

Из анамнеза стало известно, что заболевание дебютировало в январе 2016 г. с геморрагического синдрома в виде спонтанных и контактных экхимозов и петехий на коже верхних и нижних конечностей. При обследовании по месту жительства в общем анализе крови была выявлена умеренная анемия с концентрацией гемоглобина 93 г/л (норма 120–140 г/л), тромбоцитопения $24 \times 10^9/\text{л}$ (норма $150\text{--}320 \times 10^9/\text{л}$). Морфологическое исследование мазка периферической крови выявило наличие гипохромии эритроцитов, встречались овалоциты и серповидные эритроциты. В биохимическом анализе крови – изолированная гипербилирубинемия до 25,7 мкмоль/л (норма 5–21 мкмоль/л) за счёт непрямой фракции – 20,5 мкмоль/л (норма 1,7–17 мкмоль/л).

При исследовании пунктата костного мозга показатели МКЦ составляли 2–4 в поле зрения, без видимой отшнуровки тромбоцитов, в эритроидном ростке преобладал нормобластический тип кроветворения, гранулоцитарный росток соответствовал норме.

С учетом клинической картины и данных обследования, была диагностирована первичная иммунная тромбоцитопения. В связи с наличием глубокой тромбоцитопении и кожного геморрагического синдрома с февраля по май 2016 г. больная получала терапию 1-й линии: глюкокортикостероидные (ГКС) гормоны (преднизолон) в дозе 1 мг/кг массы тела в течение 2 нед с последующей медленной отменой и полным клинико-гематологическим ответом в виде нормализации количества тромбоцитов до $150 \times 10^9/\text{л}$, билирубина 19,2 мкмоль/л и полного купирования геморрагического синдрома.

В июле 2016 г. на фоне полного здоровья пациентка отметила возобновление геморрагического синдрома в виде контактных экхимозов на коже верхних и нижних конечностей. В гемограмме отмечено снижение количества тромбоцитов до $47 \times 10^9/\text{л}$, в связи с чем пациентка обратилась в ФГБУ ГНЦ (Москва).

При объективном осмотре признаков геморрагического синдрома и других отклонений не выявлено. Из анамнеза жизни выяснилось, что пациентка с детства страдает частыми инфекционными заболеваниями – хронический тонзиллит с обострениями до 3 раз в течение года.

Пациентку обследовали по протоколу дифференциальной диагностики тромбоцитопений, представленному в «Национальных клинических рекомендациях по диагностике и лечению ИТП у взрослых» [1]. В общем анализе крови: гемоглобин 122 г/л, эритроциты $4,68 \times 10^{12}/\text{л}$ (норма $3,9\text{--}4,7 \times 10^{12}/\text{л}$), количество тромбоцитов при подсчете по Фонио составило $51 \times 10^9/\text{л}$, микроцитоз (MCV 71 фл) и гипохромия (MCH 23 пг). Обращали на себя внимание увеличение количества ретикулоцитов 45,9% (норма 0,2–1,2%) и стойкая гипербилирубинемия до 47 мкмоль/л за счет непрямой фракции (38,6 мкмоль/л) в биохимическом анализе крови при отрицательной прямой пробе Кумбса.

Учитывая наличие в мазке периферической крови овалоцитов и эритроцитов серповидной формы, признаки гемолиза (гипербилирубинемия и ретикулоцитоз), для исключения наследственного характера анемии было выполнено исследование осмотической резистентности эритроцитов (без отклонений) и анализ распределения эритроцитов по плотности (отмечено уменьшение средней плотности эритроцитов, характерное для железодофицитных состояний, было подтверждено снижением содержания сывороточного железа до 5,47 мкмоль/л). Это позволило исключить наследственную гемолитическую анемию, однако не исключило наличие гемолитической анемии иного генеза.

Дальнейшее обследование пациентки показало повышение титра антитромбоцитарных антител до 640% (норма до 200%), качественный скрининг на системные заболевания соединительной ткани (методом ELISA) отклонений от нормы не выявил.

Повторное исследование костномозгового кроветворения выявило в миелограмме признаки дизэритропоэза (мегалобластоподобный оттенок, цитоплазматические мостики, анизоцитоз клеточных элементов) и умеренное количество МКЦ (10–20). Появление признаков дизэритропоэза и небольшое увеличение количества МКЦ в пунктате костного мозга в динамике расценены как ответ на предшествующую терапию кортикостероидными гормонами. В трепанобиоптате определялся нормоклеточный костный мозг с относительным расширением эритроидного ростка, с признаками омоложения, наличием мегалобластоподобных форм, что не противоречило диагнозу «гемолитическая анемия». Данных, которые подтверждали бы первичный иммунный генез тромбоцитопении, не получено.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости выявили увеличение размеров селезенки до 138×43 мм (норма 110×45 мм).

Основной находкой стал обнаруженный при иммунохимическом исследовании белков сыворотки крови и мочи полный селективный дефицит IgA – менее 5 МЕ/мл (норма 55–250 МЕ/мл), моноклональная секреция отсутствовала.

Для уточнения варианта ПИДС пациентке проведено дополнительное иммунологическое обследование: исследование популяций иммуноглобулинов, выявившее изолированное снижение IgA до уровня менее 0,233 г/л (норма 1–2,3 г/л) при нормальных показателях системы комплемента и отсутствии aberrаций иммунофенотипа по результатам иммунофенотипирования лейкоцитов с панелью CD45/CD3/CD4/CD8/CD19/CD16/CD56 и определением индекса CD4/CD8, CD3⁺HLADR⁺, CD25.

Результаты комплексного обследования позволили установить окончательный диагноз: первичное иммунодефицитное состояние – селективный дефицит IgA, осложнившийся развитием вторичной иммунной тромбоцитопении, аутоиммунной гемолитической анемии.

Учитывая отсутствие инфекционных осложнений и геморрагического синдрома, безопасный уровень тромбоцитов и минимальные проявления гемолитической анемии, совместно с врачом-иммунологом пациентке было рекомендовано динамическое наблюдение без проведения специфической терапии. В настоящее время отмечается спонтанное увеличение количества тромбоцитов до $120 \times 10^9/\text{л}$, признаки гемолиза не нарастают, сохраняется незначительная гипербилирубинемия – общий билирубин $28,3 \text{ мкмоль/л}$, специфическая терапия не проводится.

Клиническое наблюдение №2

Пациентка Х., 20 лет, обратилась в ФГБУ ГНЦ (Москва) в октябре 2016 г. с жалобами на увеличение массы тела, появление спонтанных синяков на коже живота, отсутствие менструаций в течение последних 3 мес, язвенные высыпания в надлобковой области, сухой кашель. Заболевание дебютировало в июне 2016 г. с геморрагического синдрома в виде спонтанных экхимозов на коже нижних конечностей.

При обследовании по месту жительства в общем анализе крови была выявлена изолированная тромбоцитопения ($12 \times 10^9/\text{л}$). При исследовании пунктата костного мозга определялось значительно увеличенное количество МКЦ (более 50) без отшнуровки тромбоцитов. На основании этих результатов пациентке был установлен диагноз первичной иммунной тромбоцитопении.

С июля 2016 г. начата терапия 1-й линии: ГКС (преднизолон) в суточной дозе 1 мг/кг массы тела перорально; без эффекта. Через 2 нед в связи с сохраняющимся кожным геморрагическим синдромом суточную дозу увеличили до 2 мг/кг массы тела перорально. Прием преднизолона сопровождался появлением сильных болей в мышцах бедер и голеней, для купирования которых применялись нестероидные противовоспалительные препараты либо, при их неэффективности, наркотические анальгетики – тримеперидин (промедол).

Увеличения количества тромбоцитов не было получено, в связи с чем с августа на фоне гормональной терапии назначен агонист рецепторов тромбопоэтина – ромиплостим (энплейт) из расчета 3 мкг/кг массы тела (150 мкг подкожно), достигнут частичный ответ – количество тромбоцитов колебалось от 30 до $90 \times 10^9/\text{л}$.

Длительная терапия ГКС осложнилась развитием синдрома Кушинга, появлением болезненных гнойничковых высыпаний на кожных покровах лобка, артериальной гипертензии с показателями артериального давления до $150/100 \text{ мм рт. ст.}$, а к осени 2016 г. – артериальной гипотонии ($100/70 \text{ мм рт. ст.}$) как начального проявления вторичной надпочечниковой недостаточности.

Сохраняющийся кожный геморрагический синдром, тромбоцитопения до $33 \times 10^9/\text{л}$, неэффективность и осложнения 1-й и 2-й линий терапии ИТП послужили причиной обращения пациентки в ФГБУ ГНЦ (Москва).

При сборе анамнестических данных стало известно, что больная с детства страдает частыми рецидивирующими инфекционными заболеваниями верхних дыхательных путей (до 4 раз в год), которые требуют применения антибактериальной терапии.

При оценке соматического статуса обращали на себя внимание выраженный синдром Кушинга, развернутый кожный геморрагический синдром в виде экхимозов в области живота и на нижних конечностях, многочисленные болезненные гнойничковые высыпания на кожном покрове лобковой области с формированием небольших язвенных дефектов.

Больную обследовали по протоколу дифференциальной диагностики тромбоцитопений, представленному

в «Национальных клинических рекомендациях по диагностике и лечению ИТП у взрослых» [1]. Выявлено: в общем анализе крови глубокая тромбоцитопения до $12 \times 10^9/\text{л}$ при подсчете по методу Фонио, лейкоцитоз до $12 \times 10^9/\text{л}$ (норма $4\text{--}10 \times 10^9/\text{л}$) без изменений в лейкоцитарной формуле; СОЭ до 25 мм/ч (норма $0\text{--}20 \text{ мм/ч}$); в коагулограмме определялось выраженное снижение агрегационной способности тромбоцитов с аденозиндифосфатом до 13% (норма $50\text{--}80\%$), агрегация с коллагеном полностью отсутствовала (норма $50\text{--}80\%$); в биохимическом анализе крови – изолированное повышение лактатдегидрогеназы (ЛДГ) до 818 ЕД/л (норма $208\text{--}378 \text{ ЕД/л}$); повышение титра антитромбоцитарных антител до 620% на фоне приема пероральных ГКС; исследование пунктата костного мозга в динамике подтвердило достаточное количество МКЦ (более 50) и нормальное соотношение ростков кроветворения; по данным гистологического исследования трепанобиоптата обращало на себя внимание увеличенное количество МКЦ. При иммунохимическом исследовании белков сыворотки крови был выявлен изолированный дефицит IgA (3 МЕ/мл).

Проведенное обследование позволило установить диагноз – первичный иммунодефицит: селективный дефицит IgA, осложнившийся развитием вторичной иммунной тромбоцитопении.

В связи с отсутствием эффекта от терапии ГКС и ромиплостимом (глубокая тромбоцитопения, развернутый кожный геморрагический синдром) и развитием многочисленных осложнений (синдром Кушинга, артериальная гипертензия, гнойничковое поражение кожных покровов, миалгии), обусловленных длительным приемом преднизолона, 02.11.16 больной была выполнена лапароскопическая спленэктомия с биопсией печени. Послеоперационный период протекал без особенностей.

При гистологическом исследовании в селезенке были выявлены морфологические изменения, характерные для иммунной тромбоцитопении.

В послеоперационном периоде было отмечено увеличение количества тромбоцитов максимально до $363 \times 10^9/\text{л}$, что позволило начать отмену ГКС терапии и выписать больную под амбулаторное наблюдение.

Контрольное обследование через 2 нед после спленэктомии позволило констатировать клинко-гематологическую ремиссию и рекомендовать полную отмену преднизолона.

В настоящее время состояние пациентки сохраняется удовлетворительным, за прошедший период геморрагического синдрома и инфекционных осложнений не было, количество тромбоцитов $500 \times 10^9/\text{л}$.

Таким образом, во взрослой гематологической практике не диагностированное ранее ПИДС может манифестировать в виде аутоиммунных осложнений – в частности анемии и тромбоцитопении – с атипичным течением и/или неадекватным ответом на стандартную терапию, что продемонстрировано в данных клинических случаях. Обследование пациентов по протоколу дифференциальной диагностики тромбоцитопений, рекомендованному в «Национальных клинических рекомендациях по диагностике и лечению ИТП у взрослых» [1], с обязательным выполнением иммунохимического исследования белков сыворотки крови/определением концентрации нормальных иммуноглобулинов в сыворотке крови позволяет уточнить истинную причину снижения количества тромбоцитов на любом этапе течения заболевания.

Терапия иммунных цитопений у пациентов с ПИДС: селективным дефицитом IgA проводится по стандартному протоколу лечения данных состояний, однако имеет свои особенности (запрет на трансфузии компонентов

крови, введение качественных препаратов внутривенных иммуноглобулинов с низким содержанием IgA только по жизненным показаниям и др.), знание которых позволяет избежать серьезных осложнений в процессе лечения.

Внедрение в практику новых методов генетического обследования, улучшение диагностики и лечения ПИДС у детей приводят к увеличению когорты пациентов, достигших и перешагнувших 18-летний рубеж, что требует от врачей других специальностей знаний, насыщенности и преемственности в ведении таких больных.

Благодарность. Авторы выражают благодарность Щербине А.Ю. за помощь в формулировании окончательного диагноза и выборе лечебной тактики у данных пациентов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Меликян А.Л., Пустовая Е.И., Цветаева Н.В., Абдулкадыров К.М., Лисуков И.А., Грицаев С.В. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению первичной иммунной тромбоцитопении (идиопатической тромбоцитопенической пурпуры) у взрослых. *Гематология и трансфузиология*. 2015; 60(1): 44–56.
4. Сетдикова Н.Х., Латышева Т.В., Пинегин Б.В., Ильина Н.И. Иммунодефициты: принципы диагностики и лечения. М.: Фармарус Принт; 2006.
9. Щербина А.Ю. Маски первичных иммунодефицитных состояний: проблемы диагностики и терапии. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2016, 3(1): 52–8.
12. Кондратенко И.В. Первичные иммунодефициты. *Медицинская иммунология*. 2005; 7 (5–6): 467–76.
17. Щербина А.Ю., Пашанов Е.Д., ред. Иммунология детского возраста. Практическое руководство по детским болезням. М.: Медпрактика-М; 2006.

Остальные источники литературы см. в References.

REFERENCES

1. Melikyan A.L., Pustovaya E.I., Tsvetaeva N.V., Abdulkadyrov K.M., Lisukov I.A., Gritsaev S.V., et al. National clinical guidelines for the diagnosis and treatment of primary immune thrombocytopenia (idiopathic thrombocytopenic purpura) in adults. *Hematology and Transfusiology, Russian journal (Gematologiya i transfusiologiya)*. 2015; 60(1): 44–56. (in Russian)
2. Stasi R. How to approach thrombocytopenia. *Hematology Am. Soc Hematol. Educ. Program*. 2012; 2012: 191–7.
3. Bousfiha A., Jeddane L., Al-Herz W., Ailal F., Casanova J.L., Chatila T., et al. The 2015 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J. Clin. Immunol.* 2015; 35(8): 727–38.

4. Setdikova N.Kh., Latysheva T.V., Pinegin B.V., Ilina N.I. Immunodeficiencies: principles of diagnosis and treatment. Moscow: Farmarus Print; 2006. (in Russian).
5. Bruton O.C., Apt L., Gitlin D., Janeway C.A. Absence of serum gamma globulins. *AMA Am. J. Dis. Child.* 1952; 84(5): 632–6.
6. Tsukada S., Saffran D.C., Rawlings D.J., Parolini O., Allen R.C., Klisak I., et al. Deficient expression of a B cell cytoplasmic tyrosine kinase in human X-linked agammaglobulinemia. *Cell*. 1993; 72(2): 279–90.
7. Vetrie D., Vorechovsky I., Sideras P., Holland J., Davies A., Flinter F., et al. The gene involved in X-linked agammaglobulinemia is a member of the src family of protein-tyrosine kinases. *Nature*. 1993; 361(6409): 226–33.
8. Carneiro-Sampaio M., Moraes-Vasconcelos D., Kokron C.M., Jacob C.M., Toledo-Barros M., Dorna M.B., et al. Primary immunodeficiency diseases in different age groups: a report on 1,008 cases from a single Brazilian reference center. *J. Clin. Immunol.* 2013; 33(4): 716–24.
9. Shcherbina A.Yu. Masks of primary immunodeficiency disorders: diagnostic and therapeutic problems. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology (Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i oncologii)*. 2016, 3(1): 52–8. (in Russian)
10. Boyle J.M., Buckley R.H. Population prevalence of diagnosed primary immunodeficiency diseases in the United States. *J. Clin. Immunol.* 2007; 27(5): 497–502.
11. Picard C., Al-Herz W., Bousfiha A., Casanova J.L., Chatila N., Conley M.E., et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency. *J. Clin. Immunol.* 2015; 35(8): 696–726.
12. Kondratenko I.V. Primary immunodeficiencies. *Medical Immunology. Russian journal (Meditsinskaya immunologiya)*. 2005; 7(5–6): 467–76. (in Russian)
13. Geha R.S., Notarangelo L.D., Casanova J.L., Chapel H., Conley M.E., Fischer A., et al. Primary immunodeficiency diseases: an update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 120(4): 776–94.
14. Oliveira J.B., Fleisher T.A. Laboratory evaluation of primary immunodeficiencies. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125(2, Suppl. 2): 297–305.
15. Wanchu A., Sud A., Bamberg P., Singh S., Dutta U., Varma S. Common variable immunodeficiency in adult. *Indian J. Chest. Dis. Allied. Sci.* 2000; 42(3): 185–7.
16. Clark J.A., Callicott P.A., Brenner N.A., Bradley C.A., Smith D.M.Jr. Selective IgA deficiency in blood donors. *Am. J. Clin. Pathol.* 1983; 80(2): 210–3.
17. Shcherbina A.Yu., Pashanov E.D., eds. Childhood Immunology. A practical guide to children's illnesses. Moscow: Medpraktika-M; 2006. (in Russian)

Поступила 21.06.17

Принята к печати 20.10.17

Уважаемые читатели!

На сайте Научной Электронной Библиотеки www.elibrary.ru открыта подписка на электронную версию нашего журнала и других журналов Издательства «Медицина» на 2018 год.

Архив журналов Издательства Медицина 2012–2014 гг. находится в открытом (бесплатном) доступе на сайтах Научной электронной библиотеки www.elibrary.ru и Киберленинки www.cyberleninka.ru