

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель

министра здравоохранения

\_\_\_\_\_ В.В.Колбанов

23 октября 2006 г.

Регистрационный № 165-1105

**АЛГОРИТМ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЕЧЕНИЯ ИММУННОЙ  
ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКОЙ ПУРПУРЫ У ДЕТЕЙ**

Инструкция по применению

**Учреждение разработчик:** Республиканский научно-практический центр  
детской онкологии и гематологии

**Авторы:** канд. мед. наук Т.А Углова, д-р мед. наук О.В. Алейникова, канд.  
биол. наук М.В. Белевцев, канд. техн. наук О.В. Красько

## ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Иммунная тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) характеризуется снижением уровня тромбоцитов менее  $150 \times 10^9$  /л вследствие образования антител к собственным тромбоцитам с последующим их разрушением в макрофагально-моноцитарной системе и проявляется как кожным геморрагическим синдромом (петехии, пурпура, экхимозы), так и различными кровотечениями из слизистых оболочек. Потенциальными предрасполагающими факторами иммунной тромбоцитопенической пурпуры могут быть: гипогаммаглобулинемия, дефект классического пути компонентов комплемента (C4, C2), определенный HLA тип (B8DR3), нарушения экспрессии CD95 (Fas-путь), различные «неудачи» лимфоцитов при осуществлении аутоиммунных реакций, определенный полиморфизм Fc-рецепторов. Однако они не имеют сильной ассоциации с возникновением и течением заболевания, т.к. не присутствуют у большинства больных. В настоящее время отсутствует «золотой стандарт» в диагностике заболевания. ИТП – это диагноз исключения, основанный на исключении таких заболеваний как лейкоз, миелодиспластический синдром, апластическая анемия, системные заболевания соединительной ткани, иммунодефицитные состояния и др. Оценить эффективность тех или иных диагностических мероприятий при ИТП на основе публикаций крайне затруднительно из-за их незначительного числа.

В последнее десятилетие внимание гематологов привлечено к так называемым «первично хроническим» формам ИТП (ПХИТП), т.к. практический опыт показал, что терапевтическая тактика у больных детей с первично хронической формой ИТП (ПХИТП) должна быть иной, чем у детей с острыми формами заболевания (ОИТП).

Прогнозирование течения иммунной тромбоцитопенической пурпуры у конкретного больного на этапе постановки диагноза позволит индивидуализировать терапию, снизить риск ее побочных последствий и улучшить качество жизни как больного ребенка, так и всей его семьи.

В ходе выполнения темы НИР «Патогенетические механизмы хронизации иммунной тромбоцитопенической пурпуры у детей» нами разработан алгоритм прогнозирования течения ИТП у детей. Выбор данного набора методов обусловлен тем, что, выясняя механизмы формирования хронического течения ИТП, мы преследовали цель широкого практического внедрения своей работы.

## **ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, МАТЕРИАЛОВ И РЕАКТИВОВ**

1. Гематологические анализаторы разного уровня автоматизации для подсчета и анализа клеток крови (возможно использование ручных микроскопических методов). Анализатор “Turbitime” с тест-системой “Turbiquant”. Анализатор “Hitachi 912” с тест системой.
2. Проточный цитофлуориметр FACScan.
3. Моноклональные антитела Control, CD3, CD4, CD8, CD19, CD16-56, HLA-DR.
4. Анализаторы для иммуноферментного анализа: “Elecsys 1010”, “Axim”, “Cobas Amplicore”, “Perkin Elmen 2400”.
5. Наборы для иммуноферментного анализа для определения иммуноглобулина E(IgE), антигенов цитомегаловируса (AgCMV), вируса простого герпеса (AgVPG), вируса Эпштейна–Барр (Ag VEB), а также иммуноглобулинов (Ig) M,G,A - анти–CMV-IgM/IgG, анти–VPG (1 + 2)-IgM/IgG, анти–VEB-IgM/IgG.

## **ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА**

1. Определяют уровень тромбоцитов еженедельно. Количество тромбоцитов на 28 день после установления диагноза является важным прогностическим фактором течения заболевания. При уровне тромбоцитов менее  $150 \times 10^9$  /л обязательное изучение мазка периферической крови для исключения *in vitro* агрегации тромбоцитов - “псевдотромбоцитопении”. Следует учитывать, что агрегация тромбоцитов *in vitro* выражена при

использовании в качестве антикоагулянта гепарина. При наличии в сыворотке крови аутоантител к тромбоцитам, что наблюдается при ИТП, ЭДТА также может индуцировать их агрегацию *in vitro*.

2. Определение серологических маркеров герпесвирусных инфекций (анти-CMV-IgM/IgG, анти-VPG (1 + 2)-IgM/IgG, анти-VEB-IgM/IgG методом иммуноферментного анализа), а также AgCMV, AgVPG в сыворотке крови и в костном мозге, т.к. активация латентно персистирующей герпесвирусной инфекции у детей с ИТП создает благоприятные условия для прогрессирования аутоиммунного процесса.

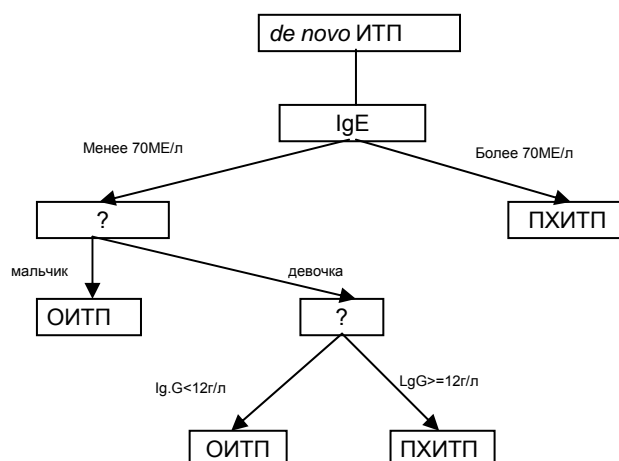
3. Определение содержания общего IgE в сыворотке крови электрохемилюминесцентным методом с использованием тест систем с анти-IgE моноклональными антителами. При блокаде Пб/Ша тромбоциты теряют способность связывать IgE. Именно инициальный уровень этого иммуноглобулина является одним из самых сильных прогностических факторов течения ИТП у детей.

4. Определение субпопуляций лимфоцитов периферической крови (ПК) (CD3+, CD19+, CD4+CD8-, CD4-CD8+, CD16+CD56+, CD3+HLA-DR+, CD3+CD16+CD56+, CD3-CD8+) методом проточной цитофлуорометрии. С 1986 года эксперты ВОЗ не рекомендуют использование E-розеткообразование для идентификации Т-лимфоцитов. Эта реакция может использоваться лишь для оценки адгезивных свойств лимфоцитов. Прогрессирование заболевания при ИТП у детей характеризуется активацией Т-клеточного звена иммунитета (Т-клеточной цитотоксичности), а именно, увеличением в динамике содержания активированных Т-лимфоцитов (CD3+HLA-DR+), естественных Т-киллеров (CD3+CD16+CD56+) и Т-супрессоров/цитотоксических (CD4-CD8+) лимфоцитов при одновременном снижении естественных Т-киллеров (CD16+CD56+). Повышенный уровень В-лимфоцитов (CD19+), снижение уровня цитотоксических не-Т (CD3-CD8+) клеток и Т-супрессоров/цитотоксических клеток (CD4-CD8+) являются прогностическими факторами острого течения иммунной тромбоцитопенической пурпуры.

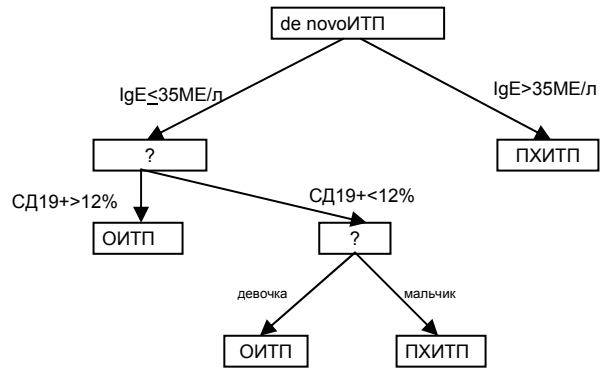
5. Определение концентрации IgG, IgA, IgM и фракций комплемента (С3с, С4) в сыворотке крови турбодиметрическим методом. У детей с благоприятной стабилизацией клинико-лабораторных показателей отмечается рост содержания IgA в динамике заболевания, а у детей с постоянно рецидивирующим течением болезни его дальнейшее снижение. Инициальный уровень IgG является важным прогностическим фактором течения заболевания у девочек старше 6 лет.

## АЛГОРИТМ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЕЧЕНИЯ ИТП У ДЕТЕЙ

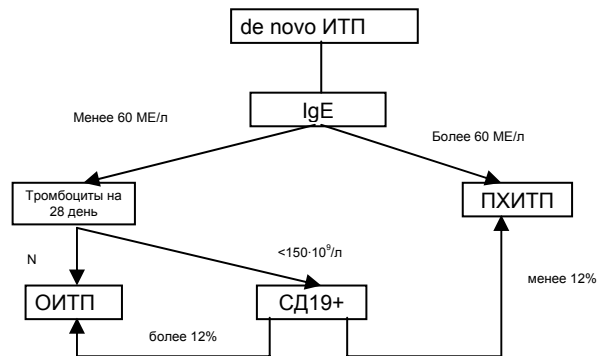
### 1. *Дерево принятия решения у детей в возрасте старше 6 лет с de novo ИТП (вероятность безошибочной классификации 86%)*



### 2. *Дерево принятия решения у детей в возрасте 1-6 лет с de novo ИТП (вероятность безошибочной классификации 90%)*



**3. Дерево принятия решения у детей de novo ИТП на 28 день после установления диагноза (вероятность безошибочной классификации 88%)**



**4. Стратификация детей de novo ИТП по группам**

## ОИТП

1. Мальчики в возрасте старше 6 лет с инициальным уровнем общего IgE в сыворотке крови менее 70 МЕ/л.
2. Девочки старше 6 лет с инициальными уровнями в сыворотке крови общего IgE менее 70МЕ/л и IgG менее 12 г/л.
3. Дети в возрасте 1-6 лет с инициальным уровнем общего IgE менее 35 МЕ/л содержанием CD19+ лимфоцитов в ПК более 12 %.
4. Девочки в возрасте 1-6 лет с инициальным уровнем общего IgE менее 35 МЕ/л и содержанием CD19+ лимфоцитов в ПК менее 12 %
5. Дети с инициальным уровнем общего IgE менее 60 МЕ/л, содержанием CD19+ лимфоцитов в ПК более 12 % и количеством тромбоцитов в ПК на 28 день менее  $150 \times 10^9$ /л.
6. Дети с инициальным уровнем общего IgE менее 60 МЕ/л и количеством тромбоцитов в ПК на 28 день более  $150 \times 10^9$ /л.

## ПХИТП

1. Дети в возрасте старше 6 лет с инициальным уровнем общего IgE в сыворотке крови более 70 МЕ/л.
2. Дети в возрасте 1-6 лет с инициальным уровнем общего IgE более 35 МЕ/л.
3. Девочки старше 6 лет с инициальными уровнями в сыворотке крови общего IgE менее 70 МЕ/л и IgG более 12 г/л.
4. Мальчики в возрасте 1–6 лет с инициальным уровнем общего IgE менее 35 МЕ/л и содержанием CD19+ лимфоцитов в ПК менее 12 %
5. Дети с инициальным уровнем общего IgE менее 60 МЕ/л, содержанием CD19+ лимфоцитов в ПК менее 12 % и количеством тромбоцитов в ПК на 28 день менее  $150 \times 10^9$ /л.