

Патогенез и подходы к терапии первичной иммунной тромбоцитопении



Масчан Алексей Александрович

11 октября 2024

RUS-PVG-0394

Иммунная
Тромбоцито
Пения



↓ **тромбоцитов < 100 000/мкл**

обусловленное

выработкой антител к АГ поверхности тромбоцитов с их последующим
разрушением/снижением продукции

Заболеваемость у детей: 35-70 на 1 000 000 в год

Механизмы тромбоцитопении

- **↑ деструкция тромбоцитов**
 - макрофаги селезенки *FcγRIIIA*
 - макрофаги печени и л/у
 - гепатоциты
 - комплемент-зависимый лизис
 - лизис тромбоцитов Т-лимфоцитами
- **↓ продукции тромбоцитов МКЦ**

Специфичность антител

• анти GP IIb/IIIa	90%
• анти GP Ib	~10%
• другие АГ	редко
• множественной специфичности	редко

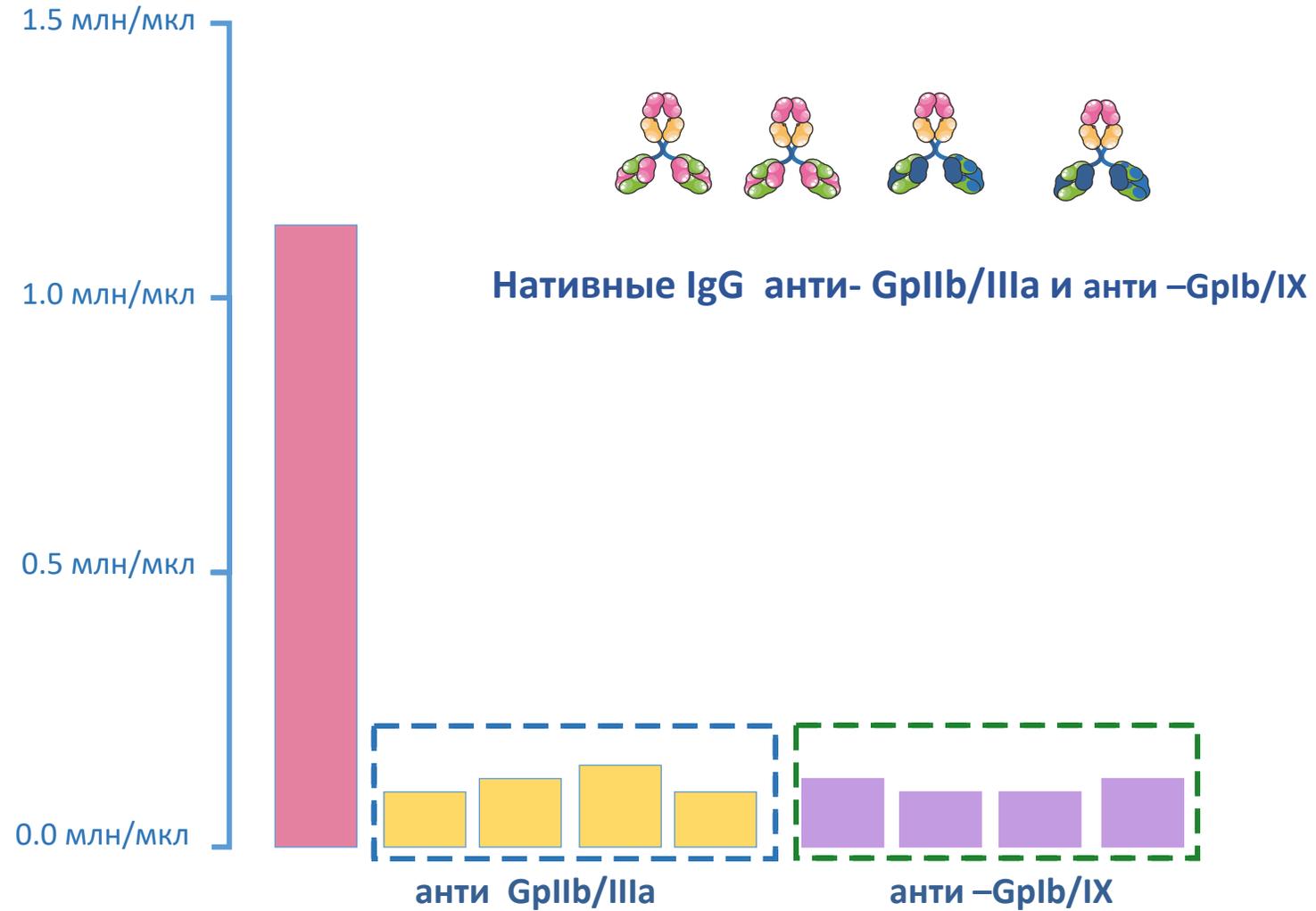
Ответ на ВВИГ	
• анти GP IIb/IIIa	90%
• анти GP Ib	<30%

Механизмы клиренса тромбоцитов

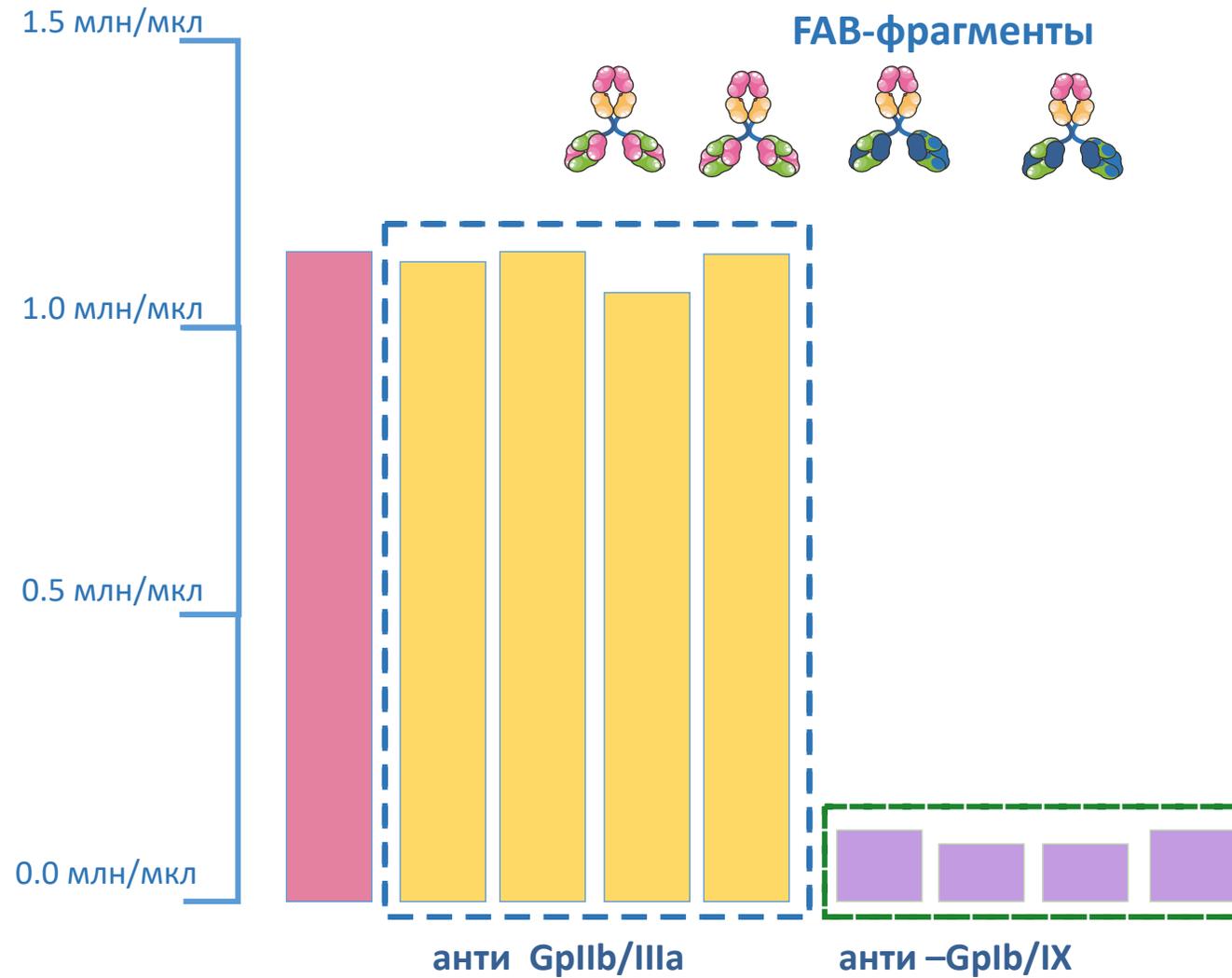
макрофаги селезенки: анти -GpIIb/IIIa и *FcγR IIIA*



Механизмы клиренса тромбоцитов



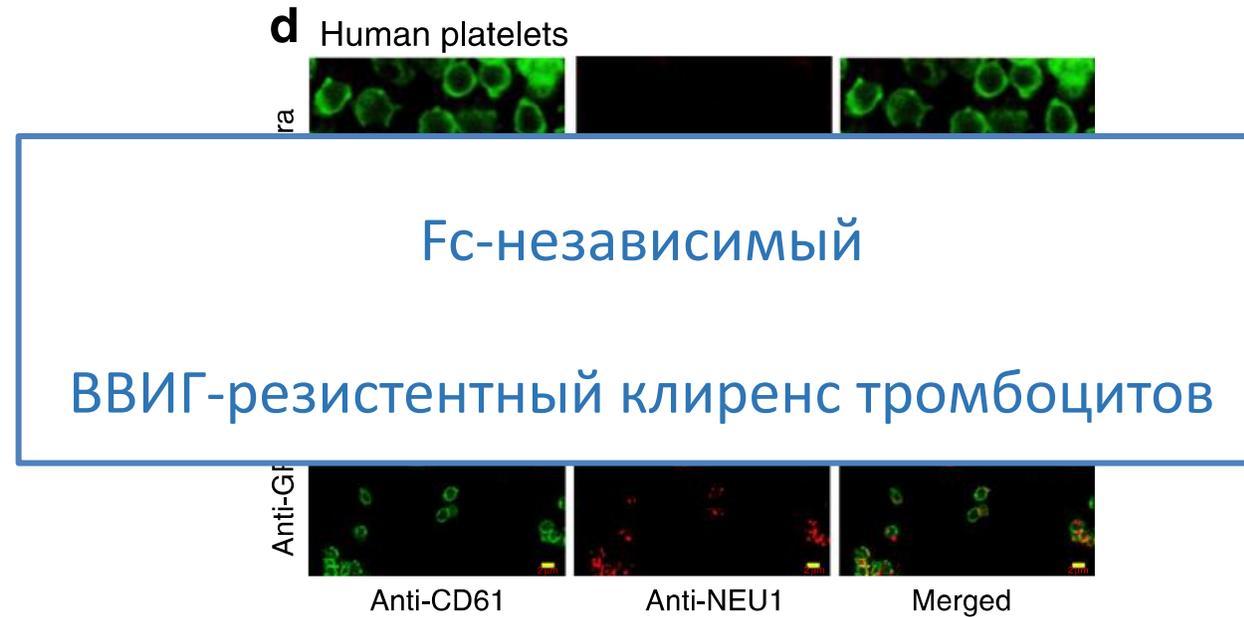
Механизмы клиренса тромбоцитов



Механизмы клиренса тромбоцитов

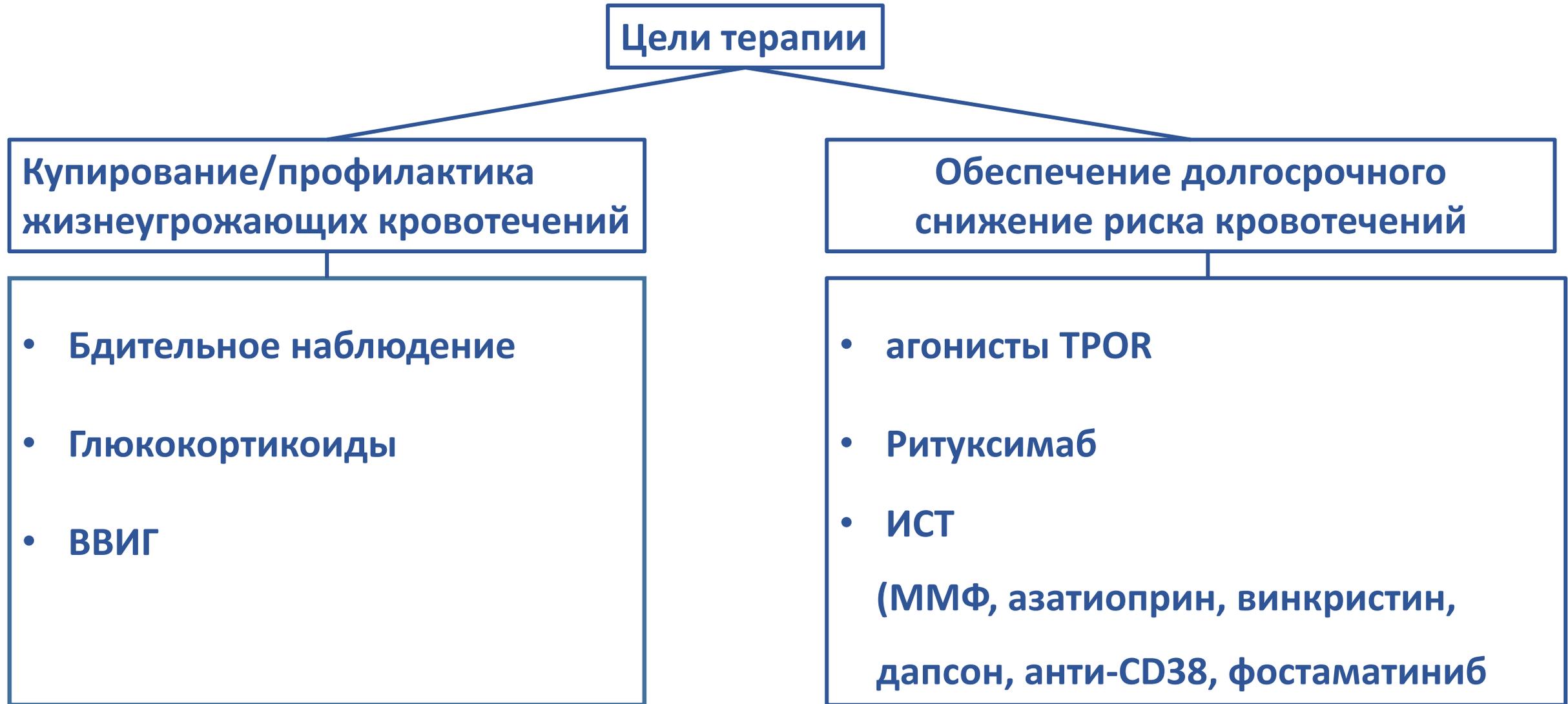
анти-GpIb/IX антитела

Вызывают экспрессию сиалидазы NEU1 и десиамирование тромбоцитов



Десиамированные тромбоциты элиминируются гепатоцитами через рецепторы Эшвела-Морела

ИТП: лечение



Глюкокортикоиды (эффективных режимов много)

препарат	доза	Режим применения
Преднизолон	0,5-2 мг/кг	2-4 недели (снижение 2-5 мес)
Дексаметазон р.о.; в/в	28 мг/м²	4 дня 1 /2-4 недели (1-4 цикла)
Метилпреднизолон р.о.	4 мг/кг	7 дней
Метилпреднизолон в/в	30 мг/кг	3 дня

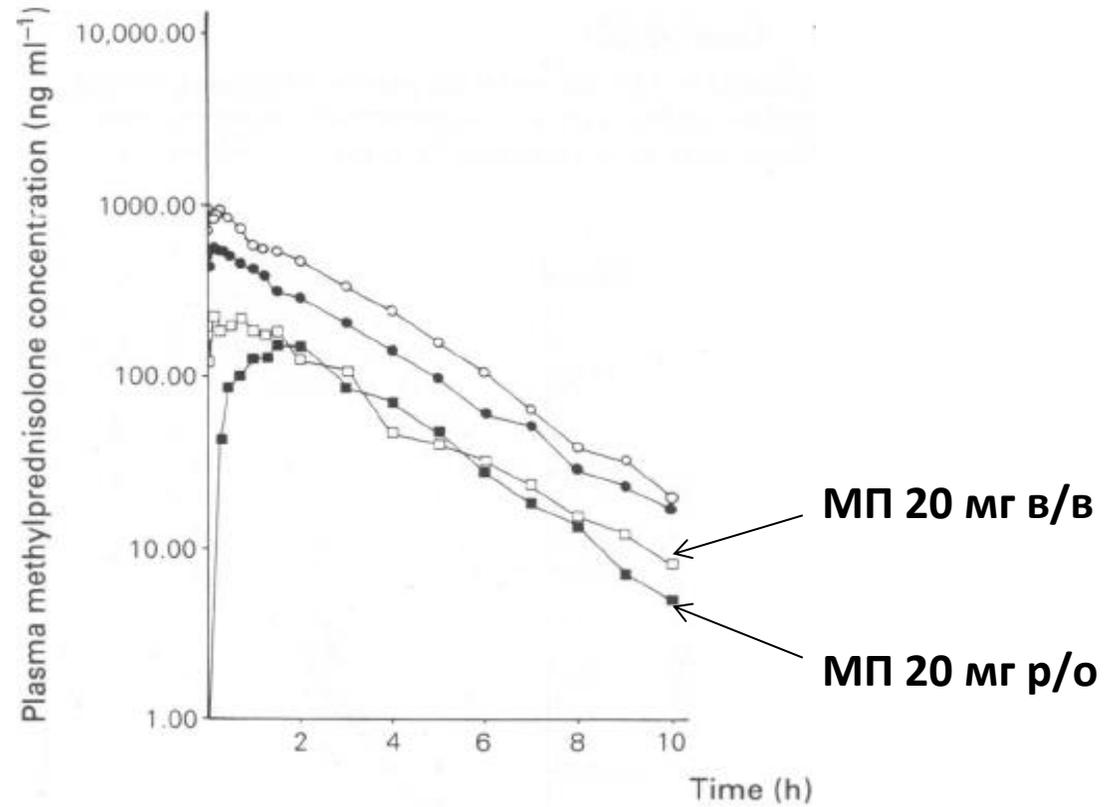
Глюкокортикоиды

**При неэффективности в течение 3-х недель
отмена должна быть быстрой (3-7 дней)**

**Американская гематологическая ассоциация не рекомендует
курсы ГКС длиннее 7 дней (у детей)**

Глюкокортикоиды

Доза внутрь = Доза в/в



ВВИГ

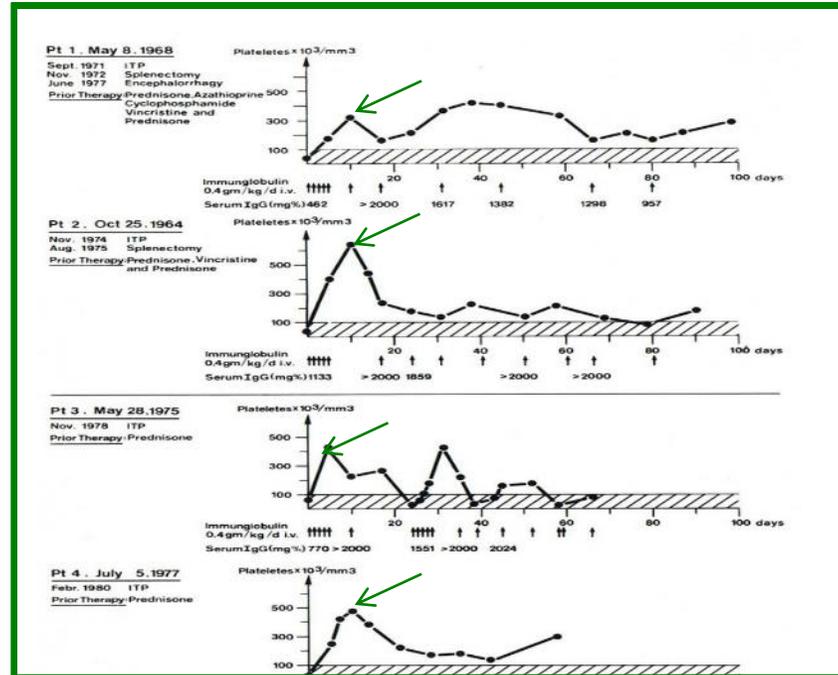


Paul Imbach

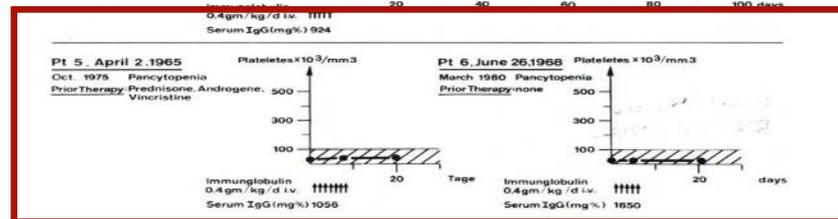
1979	повышение тромбоцитов у пациента с синдромом Вискотта-Олдрича после замещения ВВИГ
1980	повышение тромбоцитов у пациента с ИТП и гипогаммаглобулинемией после множественной иммуносупрессивной терапии

ВВИГ

ИТП



AA

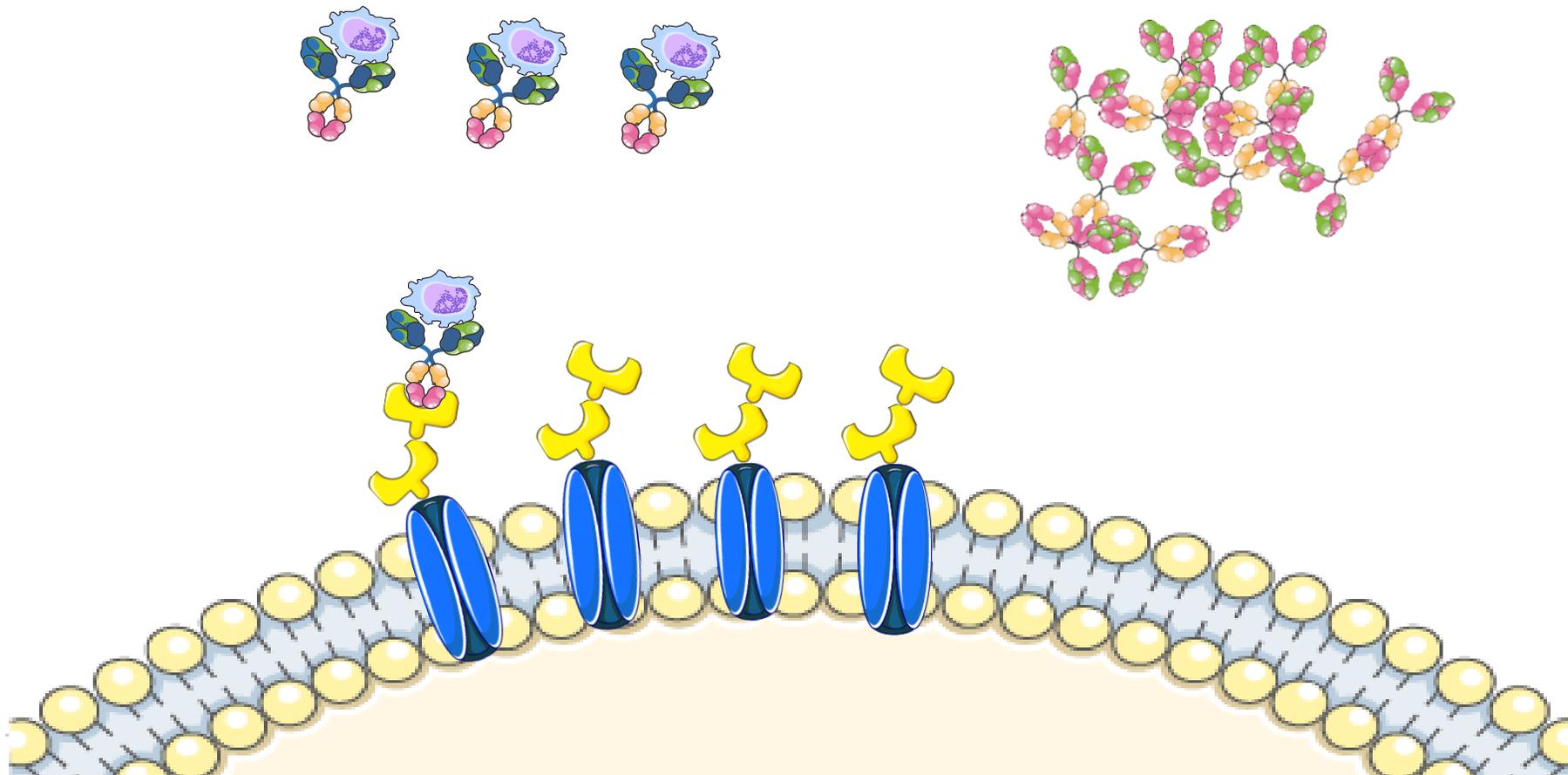


Imbach P, Barandun S, Baumgartner C, Hirt A, Hofer F, Wagner HP. High-dose intravenous immunoglobulin therapy of refractory, in particular idiopathic thrombocytopenia in childhood. *Helv Paediat Acta.* 1981;46:81-6.

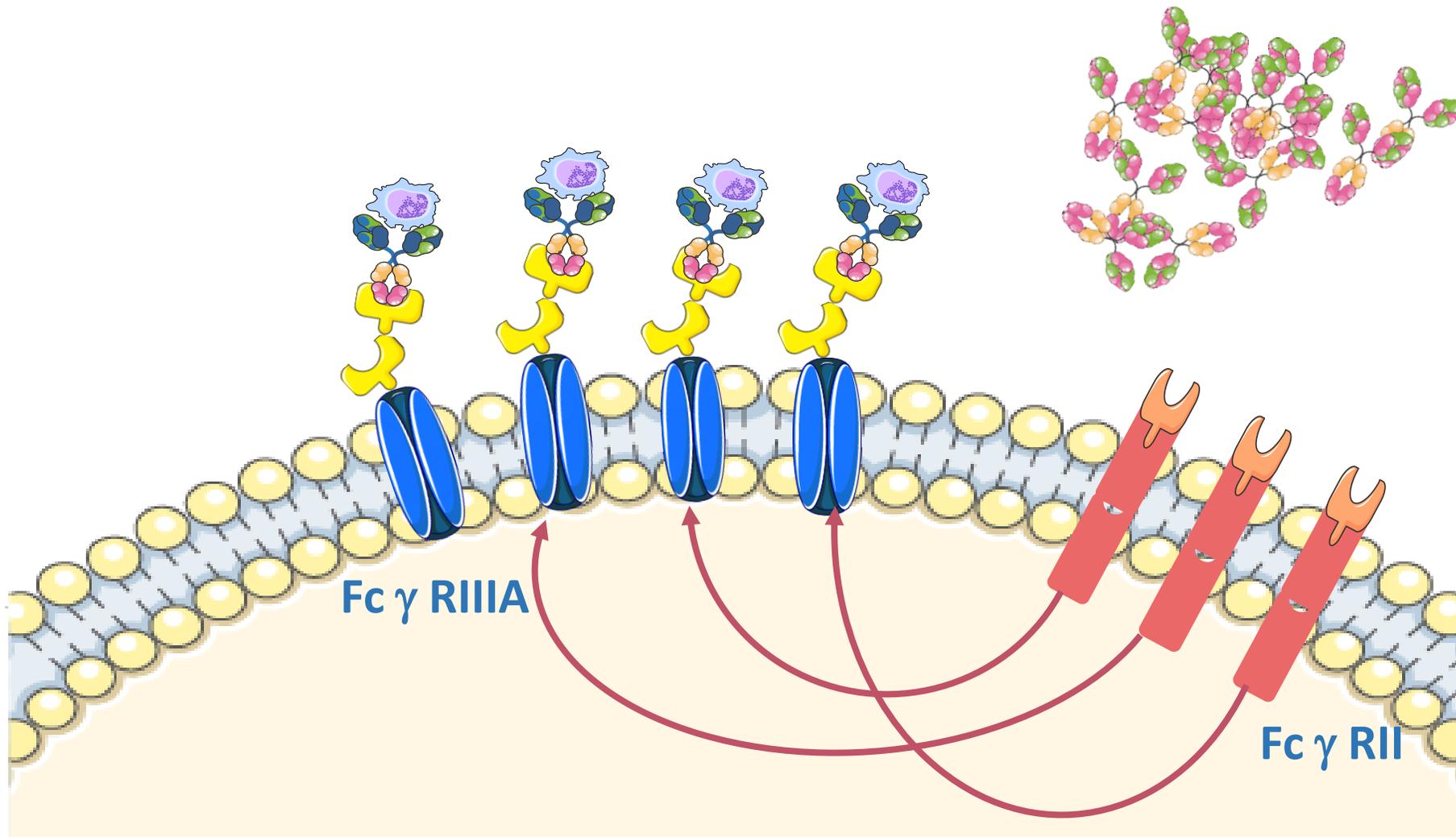
ВВИГ: механизмы действия

- Блокада Fc γ RIIIA - опосредованного клиренса
- \uparrow катаболизма антитромбоцитарных антител
- Подавление АГ-презентирующей функции дендритных клеток
- Индукция Treg

Блокада Fc γ RIIIA - опосредованного клиренса



Блокада Fc γ RIIIА - опосредованного клиренса



↑ катаболизма антитромбоцитарных антител

Неонатальный Fc-рецептор

Экспрессируется в:

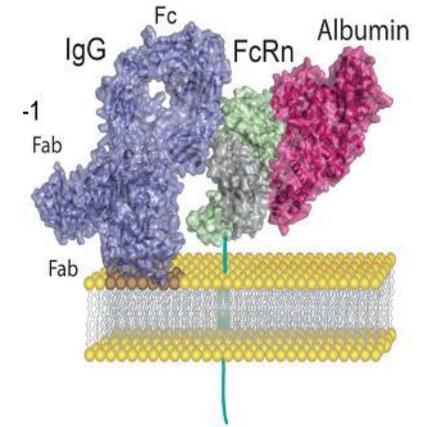
- эпителии кишечника новорожденных
- синцитиотрофобластах плаценты
- молочных железах
- эндотелии
- эпителии дыхательного тракта

- Связывает IgG в кислой среде
- Высвобождает IgG в физиологической среде
- Защищает IgG от деградации

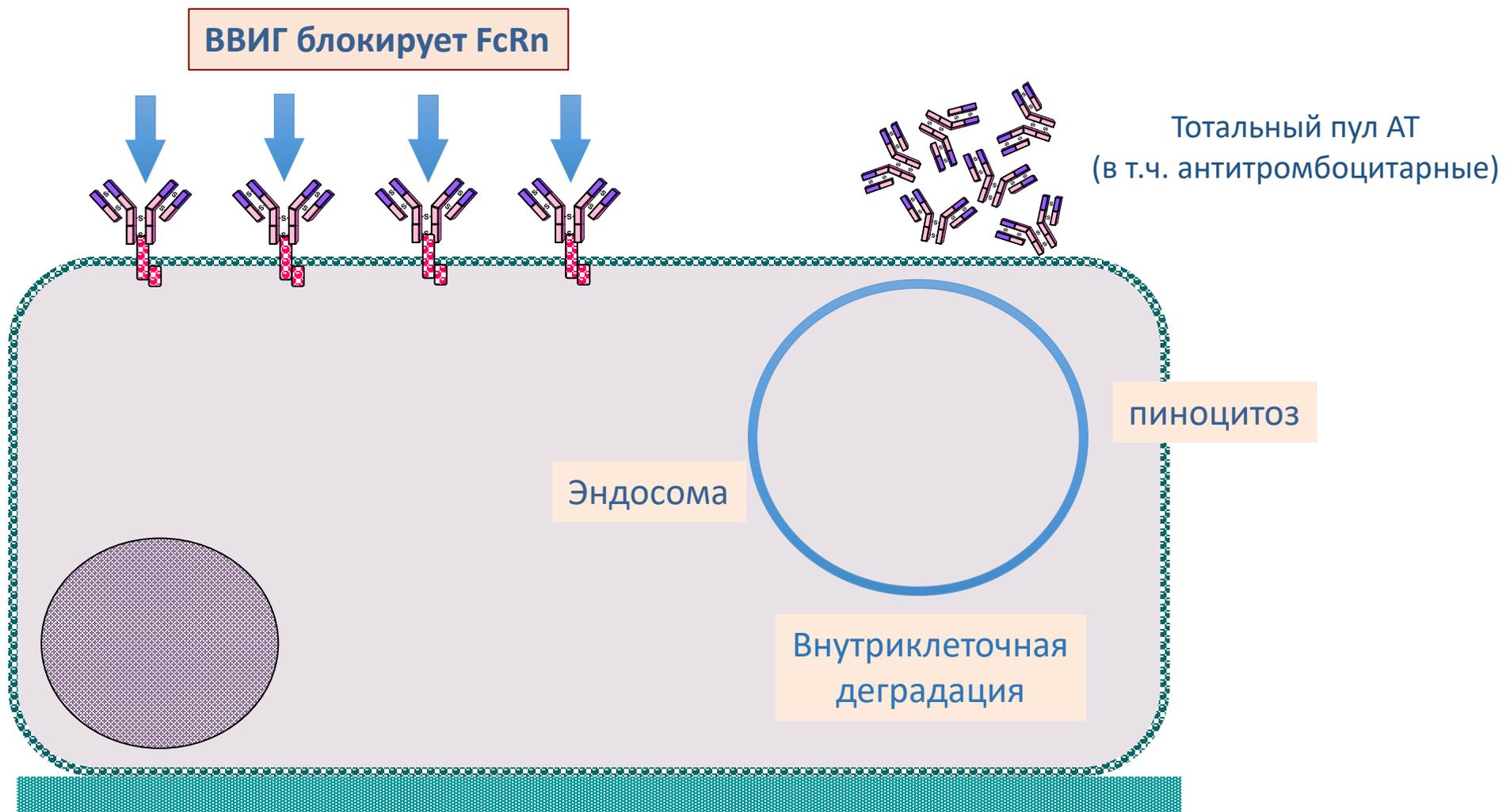
Неонатальный Fc-рецептор

Функции

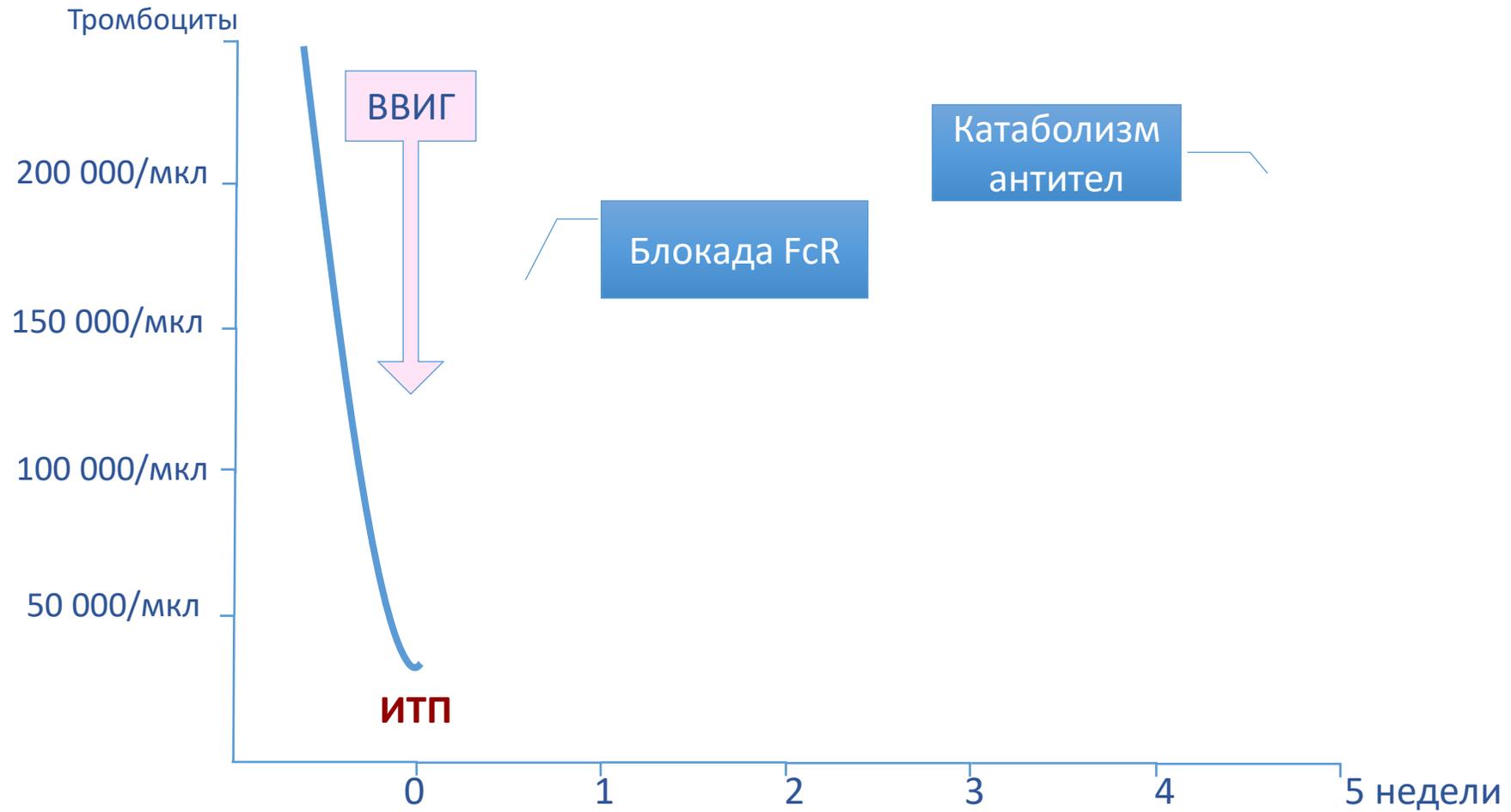
- Механизм транспорта IgG от матери плоду
- Механизм транспорта IgG сыворотки в интерстиций
- Механизм транспорта IgG из материнского плоду
- Механизм транспорта IgE в молоко и IgE молока через кишечную стенку
- Механизм нацеленного транспорта и рециркуляции специфических антител



Неонатальный Fc-рецептор



Фазы действия



Дозировки

Суточная доза мг/кг	Длительность
400	5 дней
800 – 1000	1 день
1000	2 дня

ВВИГ: режимы и дозировки

доза мг/кг сут	Преимущество
400	20-30% отвечают после 1-2 дней терапии Меньше токсичность Амбулаторное проведение
800 -1000-2000	Более быстрый ответ Токсичность Выше стоимость

Практические вопросы

Дозировка	1-й день 800-1000 мг/кг в сутки При тромбоцитах < 50 000/мкл на следующий день + 1000 мг/кг
Длительность инфузии	6-10 часов
При менингеальной симптоматике	LP не делать
При хорошем инициальном ответе и быстром снижении тромбоцитов	Повторить
При отсутствии инициального ответа	Не повторять
При жизнеугрожающих кровотечениях	комбинация с ГКС + трансфузии тромб

Глюкокортикоиды vs ВВИГ: что лучше?

Глюкокортикоиды

дешевы

меньше краткосрочная токсичность,

медленнее ответ

больше долгосрочная токсичность

ВВИГ

дороги

ответ быстро(часто - на следующее утро),

требуют в/в доступа, длительного

введения и госпитализации

При жизнеугрожающих кровотечениях

ГКС (30 мг/кг x 3 дня) + ВВИГ + трансфузии тромбоконцентрата

И последнее...

Можем ли мы *a priori* считать все препараты ВВИГ
одинаково эффективными и безопасными?

Можем ли мы *a priori* считать все препараты ВВИГ одинаково эффективными и безопасными?

- В 2010 году частота тромбозов (венозных и артериальных) при применении одного препарата ВВИГ выросла в ~30 раз (с 0.33 до 9 случаев на 1000 кг препарата)
- Отозваны несколько лотов препарата
- Нарушения процесса производства на 2-х из 6 заводов компании
- Обнаружена примесь FVIIa
- Перезапуск производства
- Возобновление поставок в рынок

Спасибо за внимание!