DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-1-74-80 УДК 616.155.194.18:616.155.294-07-085

А.А. Якушев*[1], И.Г. Федоров[1,2], Л.Ю. Ильченко[2], С.С. Шмыкова[2], Н.В. Ильин[2], Г.Г. Тотолян[2], И.О. Сиренова[1], И.Г. Никитин[2,3]

[1] — Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница имени В.М. Буянова» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

[2] — Кафедра госпитальной терапии № 2 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

[3] — Федеральное государственное автономное учреждение «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России, Москва, Россия

СИНДРОМ ФИШЕРА-ЭВАНСА: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ В ПРАКТИКЕ ТЕРАПЕВТА

A.A. Yakushev*[1], I.G. Fedorov[1,2], L.Yu. Ilchenko[2], S.S. Shmycova[2], N.V. Ilin[2], G.G. Totolyan[2], I.O. Sirenova[2], I.G. Nikitin[2,3]

[1] — State Clinical hospital named after V.M. Buyanov, Moscow, Russia

[2] — 2nd Department of hospital therapy, N.I. Pirogov Russian national research medical university, Moscow, Russia

[3] — Federal state autonomous institution «Centre of medical rehabilitation» ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

FISHER-EVANS SYNDROME. CASEREPORT IN PHYSICIAN'S PRACTICE

Резюме

В статье приведены особенности диагностики и лечения редкой патологии, сочетающей аутоиммунную тромбоцитопеническую пурпуру с аутоиммунной гемолитической анемией — синдром Фишера-Эванса. Пациентка П., 68 лет госпитализирована в стационар бригадой скорой медицинской помощи с направительным диагнозом "Острый панкреатит". Геморрагический и анемический синдромы являлись ведущими в клинической картине заболевания. При физикальном осмотре у П. выявлены геморрагические высыпания в виде полосы в области паховых складок, передней поверхности бедер и голеней. В ходе дифференциально-диагностического поиска был установлен диагноз синдром Фишера-Эванса. Начальные пероральная и пульс-терапия преднизолоном эффекта не оказали. Пациентке регулярно проводилось переливание тромбоцитарной массы. При включении в терапию элтромбопага отмечено улучшение состояния пациентки, а также тенденция к нарастанию уровня тромбоцитов. На 35-е сутки пациентка была выписана из стационара.

Нами рассмотрены различные клинические варианты тромбоцитопении, встречающиеся в реальной клинической практике.

Ключевые слова: *синдром Фишера-Эванса, клинические варианты тромбоцитопений, преднизолон, элтромбопаг*

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 20.11.2019 г.

Принята к публикации 22.01.2020 г.

Для цитирования: Якушев А.А., Федоров И.Г., Ильченко Л.Ю. и др. СИНДРОМ ФИШЕРА-ЭВАНСА: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ В ПРАКТИКЕ ТЕРАПЕВТА. Архивъ внутренней медицины. 2020; 10(1): 74-80. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-1-74-80

*Контакты: Андрей Александрович Якушев, e-mail: dgin1260@yandex.ru
*Contacts: Andrey A. Yakushev, e-mail: dgin1260@yandex.ru

Abstract

The article presents the clinical features and treatment options for autoimmune thrombocytopenic purpura associated with autoimmune hemolytic anemia in the context of Fisher-Evans syndrome. Patient P. was admitted to the emergency department by an ambulance team with a direct diagnosis of acute pancreatitis. Leading clinical syndromes were hemorrhagic and anemic syndromes. A physical examination also revealed a strip-formed hemorrhagic rash in the area of inguinal folds, the anterior surface of the thighs and lower legs. During the differential diagnostic search, the diagnosis of Fisher-Evans syndrome was established. Initial oral and pulse therapy with prednisone was not effective. The patient received platelet transfusions regularly. When eltrombopag was included in therapy, there was an improvement in the patient's condition, as well as a tendency to increase the level of platelets. On the 35th day, the patient was discharged from the hospital.

We examined various clinical variants of thrombocytopenia, I meet in real clinical practice.

Key words: *Fisher-Evans syndrome, clinical features of thrombocytopenias, prednisone, eltrombopag*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 20.11.2019

Accepted for publication on 22.01.2020

For citation: Yakushev A.A., Fedorov I.G., Ilchenko L.Yu. et al. FISHER-EVANS SYNDROME. CASEREPORT IN PHYSICIAN'S PRACTICE. The Russian Archives of Internal Medicine. 2020; 10(1): 74-80. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-1-74-80

АД — артериальное давление, ГКС — глюкокортикостероиды, ГЭО — гастроэнтерологическое отделение, ИТП — идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, КТ — компьютерная томография, НПВС — нестероидные противовоспалительные препараты, ОАК — общий клинический анализ крови, ОАМ — общий клинический анализ мочи, УЗИ — ультразвуковое исследование, ФКС — фиброколоноскопия, ФЭС — синдром Фишера-Эванса, ЭГДС — эзофагогастродуоденоскопия, HELLP-синдром — (Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy) гемолиз, увеличение активности печеночных ферментов, тромбоцитопения (в III триместре беременности)

Введение

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура или первичная иммунная тромбоцитопения (ИТП) — это заболевание, представляющее собой изолированную иммуноопосредованную тромбоцитопению (количество тромбоцитов в периферической крови менее 100×10^9/л), возникающую и/или сохраняющуюся без каких-либо явных причин, с геморрагическим синдромом различной степени выраженности или без него [1]. Типичным проявлением ИТП является развитие на фоне полного здоровья петехий или пурпуры через несколько дней или недель после перенесенного инфекционного заболевания.

Комбинация ИТП с аутоиммунной гемолитической анемией, именуется синдромом Фишера-Эванса (ФЭС). Заболевание впервые описал J.A. Fisher в 1947 г., предположивший иммунный генез анемии и тромбоцитопении. В 1951 г. R.Evans исследовал 24 пациента в возрасте от 3 до 78 лет с изолированной АИГА, изолированной тромбоцитопенией (в некоторых случаях была также отмечена нейтропения) и различными вариантами их сочетаний [2].

Заболеваемость ИТП в мире составляет 1,6-3,9 случаев на 100 000 населения в год, распространенность колеблется от 4,5 до 20 случаев на 100 000 населения. Дети болеют чаще взрослых, а пик заболеваемости приходится на пять лет.

Несмотря на то, что первые случаи развития ФЭС были описаны в педиатрии, его манифестация может наблюдаться в любом возрасте. Согласно исследованию, проведенному в Дании с 1977 г. по 2017 г., медиана заболеваемости ФЭС составила 58,5 лет [3].

ФЭС является диагнозом исключения ввиду того, что по отношению к другим заболеваниям может быть как первичным, так и вторичным. Описана ассоциация с такими патологическими состояниями как системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром, ВИЧ-инфекция, вирусные гепатиты, лимфопролиферативные заболевания и др. Не исключается связь ФЭС с контаминацией хеликобактера пилори.

Ниже представлено описание клинического случая пациентки П., 69 лет с ФЭС первичного характера.

Клиническое наблюдение

Пациентка П., до 2018 г. чувствовала себя удовлетворительно. В анамнезе имелась компенсированная гипертоническая болезнь с максимальным артериальным давлением (АД) 150 и 90 мм рт. ст., без сердечно-сосудистых событий; а также распространенный остеохондроз с дорсалгией, по поводу чего систематически в течение полугода принимала нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС). Кроме того обращало на себя внимание немотивированное снижение массы тела на 20 кг с 2017 г. (с 73 кг до 53 кг).

Наследственный и лекарственный анамнез без особенностей: у пациентки и ее родственников отсутствовали аллергические и аутоиммунные заболевания, злокачественные новообразования.

Весной 2018 г. Пациентка П., отметила появление слабости и одышки при небольшой физической нагрузке, в связи с чем обратилась к терапевту по месту жительства.

При амбулаторном обследовании в общем анализе крови выявлено снижение уровня гемоглобина до 95 г/л, лейкоциты составили $5,8\times10^9$/л), тромбоциты не определялись. Без исследования содержания сывороточного железа был назначен препарат железа, который пациентка принимала 2 месяца без эффекта. За 2 недели до госпитализации появились боли тупого характера в эпигастральной области и левом подреберье без четкой связи с приемом пищи и физической активностью, а также периодическое повышение температуры до 38 °С, без ознобов, длительностью до 1-2 часов, дважды в неделю, самостоятельно проходящее. Диспепсические и дизурические явления отсутствовали. Стул оформленный, без примесей крови.

П. обратилась в поликлинику по месту жительства, откуда бригадой скорой медицинской помощи была доставлена в городскую клиническую больницу им. В.М. Буянова с направительным диагнозом «Острый панкреатит» (?). На этапе обследования в приемном отделении данных за острую хирургическую патологию получено не было (выполнены: обзорная рентгенография и ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, общие клинический анализ крови (ОАК) и мочи (ОАМ), консультация хирурга). В связи с неясной причиной болевого синдрома в животе госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение (ГЭО).

В ГЭО у пациентки сохранялись жалобы на слабость, утомляемость, дискомфорт в эпигастральной области. Состояние П. расценивалось как средней степени тяжести. Температура — 36,8 °С. Индекс массы тела составлял 18,75 кг/м^2. Кожные покровы и видимые слизистые бледные, без желтушного оттенка. Лимфоузлы не увеличены. На коже, в области паховых складок и на передней поверхности обоих бедер имелись геморрагические высыпания в виде полосы шириной 4 см; аналогичные высыпания меньшей интенсивности — в области голеней (рисунок 1).

В легких дыхание везикулярное, тахипноэ — до 24 дыхательных движений в минуту. Тоны сердца ослаблены, ритм правильный, тахикардия — частота сердечных сокращений 100 уд/мин, гипотония (АД — 90 и 60 мм рт.ст.). Язык влажный. Живот нормальных размеров, мягкий, нерезко болезненный при пальпации в верхней половине живота, в правом подреберье. Печень и селезенка перкуторно и пальпаторно не увеличены.

По данным ОАК установлена нормохромная микроцитарная анемия легкой степени (уровень гемоглобина — 94 г/л), лейкопения — $3,3\times10^9$/л без сдвига в лейкоцитарной формуле и тяжелая тромбоцитопения — 14×10^9/л. В анализе крови отмечался ретикулоцитоз (25%), в связи с чем был заподозрен и впоследствии подтвержден пробой Кумбса гемолитический характер анемии.

В ОАМ обнаружен уробилиноген (3,2 мкмоль/л), качественная реакция на билирубин — отрицательная; белок, глюкоза не выявлены.

Исследованы биохимические показатели крови: аланиновая (9 МЕ/л) и аспарагиновая (27 МЕ/л) аминотрансферазы, общий билирубин (15 мколь/л), конъюгированный билирубин (2 мкмоль/л), неконъюгированный билирубин (13 мкмоль/л), щелочная фосфатаза (108 МЕ/л), лактатдегидрогеназа (230 МЕ/л), общий белок (66 г/л), мочевина (7 ммоль/л), креатинин (92 мкомль/л), сывороточное железо (11 мкмоль/л), глюкоза (5.2 ммоль/л), а-амилаза (108 МЕ/л) — отклонений не выявлено. В коагулограмме обнаружено более чем пятикратное увеличение содержания D-димеров (3020 мкг/л), остальные исследуемые параметры (протромбиновый индекс (100%), тромбиновое время (17,4 с), фибриноген (2.2 г/л), международное нормализованное отношение (1)) — в пределах референсных значений.

При проведении бактериологического исследования биологических сред (кровь, моча) роста микрофлоры не получено.

ЭКГ: нормальное положение электрической оси сердца, признаки гипертрофии левого желудочка, тахикардия — 98 уд/мин.

При УЗИ органов брюшной полости и почек патологических изменений печени, билиарной системы, селезенки, почек не выявлено; отмечена лишь повышенная эхогенность поджелудочной железы.

Учитывая длительный прием НПВС, анемию, проведены эндоскопические исследования.

Рисунок 1. *Петехиальная сыпь на нижней конечности у пациентки П.*
Figure 1. *Petechial rash on the lower extremity in patient P.*

По данным эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) выявлены: розетка кардии смыкается неполностью, поверхностный гастрит (слизистая оболочка желудка диффузно умеренно гиперемирована, истончена, сосудистый рисунок усилен); изменений слизистой пищевода, двенадцатиперстной кишки не обнаружено. При фиброколоноскопии (ФКС) проведен осмотр всех отделов толстой кишки, эндоскоп введен в купол слепой кишки. Слизистая кишки бледно-розовая, гладкая, сосудистый рисунок не изменен, лишь на отдельных участках сигмовидной кишки слизистая сегментарно гиперемирована, с поверхностно располагающимися контактно кровоточащими единичными эрозиями до 2-3 мм на фоне четко прослеживающейся сосудистой сети. Биопсия слизистой кишки пациентке не проводилась ввиду высокого риска кровотечения.

Пациентка была также всесторонне обследована в связи с онконастороженностью: при компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости, малого таза и грудной клетки патологических изменений выявлено не было.

Для исключения онкогематологического заболевания проведена стернальная пункция. Пунктат костного мозга богат клеточными элементами, отсутствовали бласты, количество плазматических клеток 2%. Мегакариоциты присутствовали в достаточном количестве (0,5%). Обращало на себя внимание нарушение отшнуровки тромбоцитов от них.

Также с целью исключения системной красной волчанки у пациентки с наличием лихорадки, геморрагических высыпаний, тромбоцитопении проведено определение антифосфолипидных, волчаночных антител; получены отрицательные результаты.

Учитывая тяжелую степень тромбоцитопении, геморрагические проявления и необходимость проведения инвазивных методов обследования (стернальная пункция, ЭГДС, ФКС, заборы крови) неоднократно проводилось переливание тромбоцитарной массы (в количестве 1 дозы, ежедневно, в течение 20 дней). После трансфузии при контрольном определении через 2 часа уровень тромбоцитов повышался до $80x10^9$/л, однако на следующие сутки возвращался к исходным цифрам. Динамику изменения показателей анализа крови представлена в таблице 1.

На основании проведенного обследования у пациентки П. был установлен диагноз первичного ФЭС, начата терапия глюкокортикостероидами (ГКС) — 44 мг метипреда.

Однако на 14-е сутки терапии ГКС отмечено усиление геморрагического синдрома, проявлявшегося экхимозами сливного характера на правой верхней конечности и животе, кровоизлиянием в конъюнктиву правого глаза. Состояние пациентки было расценено как нестабильное, в связи с чем продолжено переливание тромбоцитарной массы в той же дозе, а также проведена пульс-терапия ГКС в течение трех суток — преднизолоном в дозе 300 мг/сутки внутривенно.

Таблица 1. *Динамика основных лабораторных показателей у пациентки П.*
Table 1. *Dynamics of the main laboratory parameters in patient P.*

Показатели, референсные значения / Indicators, reference-isolated values	**23.06.18**	**25.06.18**	**26.06.18**	**09.07.2018**	**21.07.2018**	**25.07.18**
Гемоглобин / Hemoglobin (112-153 г/л)	94	93	87	93	105	106
Эритроциты / Erytrocytes ($3.8\text{-}5.15*10^{12}$/л)	3.60	3.31	3.13	3.39	3.68	3.54
Гематокрит/ Hematocrit (34.9-45.6%)	28.6	26.9	26.0	28.6	31.4	30.4
Средний объём эритроцитов/ The average volume of erytrocytes (82-98 фл)	79.4	81.0	83.1	84.0	85.3	86.0
Среднее содержание гемоглобина / The average hemoglobin content (26.7-33 пг)	26.1	28.2	27.2	27.4	28.5	30.0
Тромбоциты / Platelets ($150\text{-}375*10^9$/л)	14	10	11	9	16	81
Лейкоциты / Leukocytes ($3.4\text{-}10.8*10^9$/л)	3.3	3.10	1.90	6.80	4.50	5.40
Железо / Fe (9.0-30.4 мкмоль/л)	-	-	10.5	-	10.4	-
Прокальцитонин / Procalcitonin (0.05-0.50 нг/мл)	-	0.11	-	-	-	-
С-реактивный белок / CRP (0.1-7.0)	-	17.9	17.7	3.9	1.6	-

Ввиду отсутствия положительной динамики в состоянии пациентки на 25-е сутки госпитализации дополнительно в лечение П. включен стимулятор тромбоцитопоэза — элтромбопаг однократно в дозе 50 мг per os (в период 25-35 суток госпитализации). Начато постепенное снижение дозы ГКС.

Пациентка была выписана на 35-е сутки с заключительным диагнозом первичного, остро развившегося ФЭС (тромбоцитопения крайне тяжелой степени, анемия легкой степени, минимальная лейкопения). Осложнения: эрозивный сигмоидит. Сопутствующая патология: гипертоническая болезнь 2 ст., 2 степени, риск 3 (анамнестически). Хроническая болезнь почек 3а (скорость клубочковой фильтрации по CKD-EPI –54.73 мл/мин/1.73 м^2). Хронический гастрит, недостаточность кардии. Распространенный остеохондроз с дорсалгией.

На фоне проведенного лечения состояние П. стабилизировалось (сохранялась нормальной температура, площадь и интенсивность геморрагических высыпаний уменьшилась, выраженность слабости также уменьшилась), уровень тромбоцитов, гемоглобина, лейкоцитов с тенденцией к нарастанию (таблица 1).

Пациентке было рекомендовано продолжить прием элтромбопага в дозе 50 мг в сутки с приемом пищи; 16 мг метипред (8 мг в 07.00 ч и 8 мг в 10.00 ч); омепразол 20 мг вечером; ребамипид 100 мг трижды в сутки; эналаприл 10 мг дважды в сутки. Направлена к гематологу по месту жительства для дальнейшего ведения и коррекции проводимой терапии. При проведении инвазивных методов обследования и лечения с целью профилактики геморрагических осложнений пациентке П. целесообразно проводить переливание тромбоцитарной массы. Рекомендуется избегать инсоляции; приема препаратов, блокирующих функцию торомбоцитов; исключить НПВС, избегать контактов с больными с вирусными инфекциями. Проведение вакцинопрофилактики должно решаться строго индивидуально.

Обсуждение

На этапе первичного осмотра у пациентки П. клиническая картина была обусловлена анемическим синдромом. Трудности первичной диагностики заключались в необходимости проведения дифференциального диагноза между стабильно текущим хроническим заболеванием и жизнеугрожащей подострой патологией. Наличие тахипноэ, гипотонии, тахикардии на фоне лихорадки требовали исключения синдрома органной дисфункции. В связи с этим решался вопрос о месте нахождения пациентки — в отделении общего профиля или интенсивной терапии.

В клинической практике для оценки синдрома органной дисфункции используется шкала SOFA. По данным литературы, важнейшим аспектом в лечении полиорганной недостаточности, включая сепсис, является его своевременная диагностика. С целью скрининга органной дисфункции у постели больного, разработаны критерии Quick SOFA. У нашей пациентки имелось 2 балла (систолическое АД при поступлении 90 мм рт.ст., ЧДД — 24/мин), что также указывало на высокую вероятность (80%) наличия сепсиса.

Изменения лабораторных показателей (цитопения и высокий уровень D-димеров) не исключали возможность генерализованного ответа организма на неуточненный инфекционный агент. Однако, классические симптомы воспаления у пациентки отсутствовали. При инструментальной диагностике инфекционного очаг выявлен не был.

Немаловажную роль в диагностике сепсиса отводится определению биомаркеров. Уровень прокальцитонина у П. составил 0,11 нг/мл, что указывает с высокой степенью достоверности на отсутствие сепсиса. Существенным подтверждением этого явились отрицательные результаты посевов биологических сред. Таким образом, тяжесть состояния пациентки, наиболее вероятно, была обусловлена хроническим заболеванием.

Дифференциально-диагностический поиск включал: гемобластозы, миелодиспластические паранеопластические синдромы, апластическую анемию. Отсутствие спленомегалии, нормальный уровень активности лактатдегидрогиназы позволяли исключить миелофиброз, острый лейкоз и др.

Отсутствие проявлений диссеминированного внутрисосудистого свертывания при наличии гемолитической анемии ставило под сомнение у больной такой редкой патологии как пароксизмальная ночная гемоглобинурия. А учитывая преобладание геморрагического синдрома, не исключалась патология собственно тромбоцитов в качестве основного фактора, обуславливающего клиническую картину.

Этиология геморрагического синдрома разнообразна. Различают васкулиты, тромбоцитопатии, коагулопатии. Тип кровоточивости в этих случаях имеет микроциркуляторный характер и встречается при тромбоцитопениях и тромбоцитопатиях, болезни фон Виллебранда, недостаточности факторов протромбинового комплекса (VII, X, V и II), некоторых вариантаях гипо- и дисфибриногенемий, умеренной передозировки антикоагулянтами.

Следует также подчеркнуть то, что тромбоцитопения может быть как первичной патологией, так и протекать на фоне онкопроцесса. Согласно результатам тщательно проведенного инструментального обследования (КТ органов грудной клетки и брюшной полости, УЗИ органов брюшной полости, почек, малого таза, щитовидной железы, ЭГДС, ФКС), признаков опухолевого процесса обнаружено не было.

В анализируемом случае ведущим патологическим симптомом у пациентки П. в клинической картине являлась панцитопения в сочетании с геморрагическим, анемическим синдромами. Гипертермия,

по-видимому, носила неспецифический характер. Учитывая клиническую картину и, принимая во внимание результаты проведенного обследования у пациентки П., нами был установлен ФЭС.

Таким образом, дифференциальная диагностика тромбоцитопений представляет собой весьма трудную задачу. На рисунке 2 представлены наиболее часто встречающиеся заболевания, ассоциированные с тромбоцитопениями.

Прежде всего, на наш взгляд, следует исключить ургентную патологию, требующую экстренной госпитализации. Особую категорию пациентов составляют больные инфекционной патологией. Наличие отягощенного эпидемиологического анамнеза, продромального периода, лихорадки являются надежными маркерами диагностики данного состояния. Основной причиной тромбоцитопении в отделениях реанимации является сепсис, осложненный синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания, наиболее часто обусловленным пневмонией, уросепсисом, инфекцией мягких тканей.

Учитывая особую медико-социальную значимость, следует обращать внимание на женщин детородного возраста. Наиболее частой причиной является гестационная тромбоцитопения, она характеризуется спонтанным регрессом после родов и не ассоциирована с неблагоприятными исходами для матери и ребенка. Однако не стоит забывать о таких тяжелых состояниях как эклампсия/преэклампсия и HELP-синдром.

Помимо характерных для гестации тромбоцитопений, у женщин не исключается наличие гематологической патологии, в том числе ИТП.

Вторым этапом в диагностике тромбоцитопении следует считать исключение технической ошибки при проведении собственно лабораторного анализа, что требует оценки морфологической характеристики и подсчета тромбоцитов по Фолио.

Наличие спленомегалии характерно для патологии как гепатобилиарной зоны вследствие портальной гипертензии, так и гематологической патологии. Дифференциальный диагноз строится с учетом печеночно-клеточной функции (содержания протромбина, общего белка и фракций, активности ферментов цитолиза и холестаза), исключения вторичной портальной гипертензии. В трудных случаях проводится стернальная пункция.

Диагностика лекарственно-индуцированных тромбоцитопений сложна. По мнению ряда авторов, наличие антитромбоцитарных антител не является надежным маркером данной патологии. Лишь

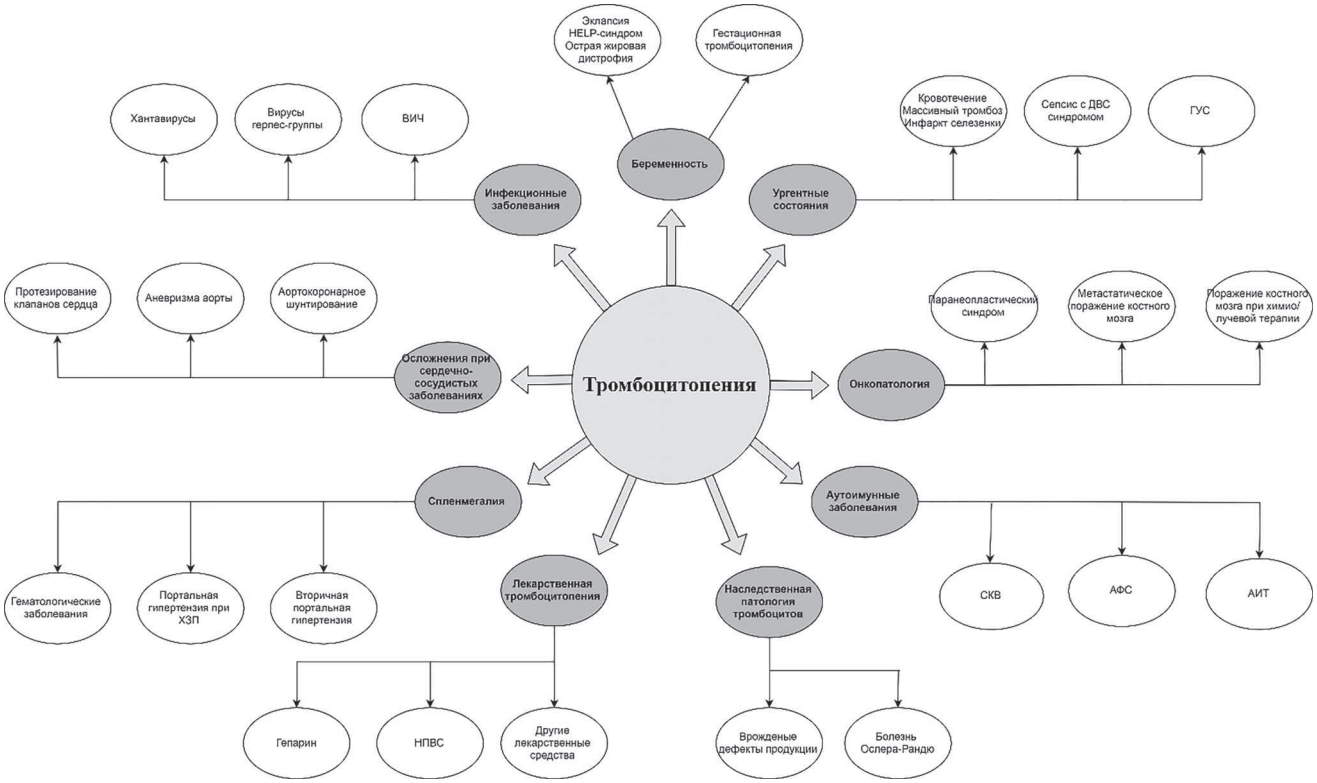

Рисунок 2. *Состояния, ассоциированные с тромбоцитопений*
Figure 2. *Conditions that associated with thrombocytopenias*

Примечание: АИТ — аутоиммунный тиреоидит (autoimmune thyroiditis), АФС — антифосфолипидный синдром (antiphospholipid syndrome), ВИЧ — вирус иммунодефицита человека (Human immunodeficiency virus), ГУС — гемолитико-уремический синдром (hemolytic uremic syndrome), ДВС- диссеминированное внутрисосудистое свертывание (disseminated intravascular coagulation), НПВС — нестероидные противовоспалительные средства (nonsteroid anti-inflammatory drugs), СКВ — системная красная волчанка (systemic lupus erythematosus), ХЗП — хронические заболевания печени (chronic liver disease), HELLP-синдром — гемолиз, увеличение активности печеночных ферментов, тромбоцитопения в III триместре беременности (syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy)

нарастание количества тромбоцитов после отмены лекарственного препарата позволяет ее диагностировать.

Помимо классической гепарин-индуцированной тромбоцитопении существует много описаний случаев снижения количества тромбоцитов на фоне приема НПВС, антиаритмических и антибактериальных средств. Наиболее часто лекарственные тромбоцитопении развиваются в течение 1-5 суток приема препарата.

Помимо этого, существуют вторичные тромбоцитопении у пациентов ревматологического и онкологического профиля.

Также не всегда поддается коррекции тромбоцитопения у пациентов с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, особенно после проведения оперативных вмешательств.

Заключение

ФЭС является диагнозом исключения. Вместе с тем, помимо трудностей в диагностике этого синдрома, следует подчеркнуть наличие резистентности к терапии в случае нашей пациентки.

Согласно российским и зарубежным публикациям терапией первой линии ФЭС является применение ГКС (в частности, преднизолона) в дозе 1-2 мг/кг массы тела.

У пациентки П. применение 44 мг метипреда перорально и пульс-терапия не оказали ожидаемого эффекта. У более 70% взрослых пациентов с ФЭС также данная тактика оказывается не эффективной [1, 5].

В связи с небольшим числом пациентов рандомизированные исследования других терапевтических опций при ФЭС не проводились, а алгоритм терапии не разработан.

В качестве второй линии терапии применяют ритуксимаб, циклоспорин А, микофенолата мофетил, винкристин; проводят спленэктомию и трансплантацию стволовых гемопоэтических клеток [4, 5].

Нами была эффективно предпринята методика использования агониста тромбопоэтиновых рецепторов элтромбопага. Данный подход с успехом применялся у пациентов разных возрастных групп, причем впервые использован у детей с ФЭС.

Отдельным вопросом в лечении ФЭС обсуждается применение компонентов крови. Согласно рекомендациям российского общества гематологов, переливание концентрата тромбоцитов не эффективно. Однако, при снижении уровня тромбоцитов до $50x10^9$ л появляются риски геморрагических событий [1, 5], в связи с этим переливание тромбоцитарного концентрата в таких состояниях необходимо, а при появлении мелкоточечных геморрагий на верхней половине туловища, кровоизлияний в конъюнктиву и на глазном дне, локальных кровотечений (желудочно-кишечный тракт, матка, почки, мочевой пузырь) — переливание тромбоцитарного концентрата является экстренной, жизненно показанной процедурой.

Таким образом, ФЭС относится к сложным диагностическим и терапевтическим проблемам, осведомленность о котором позволит врачам более эффективно и своевременно оказывать помощь пациентам. Однако в целом прогноз ФЭС остается серьезным в связи с рецидивирующим характером заболевания, а также развитием инфекционных и геморрагических осложнений на фоне проводимой ГКС-терапии.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Якушев А.А.: написание, создание рисунков

Ильченко Л.Ю.: написание и редактирование статьи

Федоров И.Г.: анализ полученных данных

Шмыкова С.С.: поиск литературных источников

Ильин Н.В.: поиск литературных источников

Тотолян Г.Г.: анализ полученных данных

Сиренова И.О.: редактирование статьи

Никитин И.Г.: дизайн и утверждение финального варианта статьи

Author Contribution:

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication.

Yakushev A.A.: writing, creating drawings

Fedorov I.G.: analysis of the data

Ilchenko L.Yu.: writing and editing the paper

Shmycova S.S.: search for literature

Ilin N.V.: search for literature

Totolyan G.G.: analysis of the data

Sirenova I.O.: article editing

Nikitin I.G.: design and approval of the final version of the article

Список литературы / References:

1. Масчан А.А., Румянцев А.Г., Ковалева Л.Г., и др. Рекомендации Российского совета экспертов по диагностике и лечению больных первичной иммунной тробоцитопенией. Онкогематология. 2010; 3: 36-45
   Maschan A.A., Rumyantsev A.G., Kovaleva L.G. et al. Recommendations of the Russian council of experts in diagnostics and treatment of patients with primary immune throbocytopenia. Oncogematologiya. 2010; 3: 36-45 [in Russian].
2. Evans R.S., Takahashi K. & Duane R.T. Primary thrombocytopenic purpura and acquired hemolytic anemia. Archives of Internal Medicine. 1951; 87: 48-65.
3. Hansen D.L, Möller S., Andersen K. et al. Evans syndrome in adults — incidence, prevalence, and survival in a nationwide cohort. Am. J. Hematol. 2019; 94: 1081-1090.
4. Vaughn J.E., Anwer F., Deeg H.J., Treatment of refractory ITP and Evans syndrome by haematopoietic cell transplantation: is it indicated, and for whom? Vox. Sang. 2016; 110(1): 5-11.
5. Gómez-Almaguer D., Colunga-Pedraza P.R., Gómez-de León A. et al. Eltrombopag, low-dose rituximab, and dexamethasone combination as frontline treatment of newly diagnosed immune thrombocytopaenia. Br.J. Haematol. 2019; 184(2): 288-290.