

УДК 616.155.294-092:612.017.1] -07

© А.В. Туев, Л.А. Некрутенко, В.Г. Желобов, А. В. Шумихин

ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера»
МЗ РФ

г. Пермь, Россия

ПРЕДИКТОРЫ РЕФРАКТЕЛЬНОГО ТЕЧЕНИЯ АУТОИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ

Аннотация. Авторами выделены предикторы рефрактерного течения аутоиммунной тромбоцитопении. На основании анализа клинико-лабораторных данных двух групп больных – инфицированных и не инфицированных *Helicobacter pylori* доказано, что факторами благоприятного прогноза эффективности терапии иммунной тромбоцитопении являются высокий титр анти-Cag A-антител, назначение эрадикационной терапии *Helicobacter pylori* в дебюте заболевания, возраст моложе 60 лет и острая форма заболевания с продолжительностью менее 3 месяцев. Предикторами рефрактерного течения иммунной тромбоцитопении, ассоциированной с Hp-инфекцией являются хроническая форма заболевания, возраст старше 60 лет, базальный уровень тромбоцитов более $30 \times 10^9/\text{л}$ и низкий базальный титр анти-Cag A-антител.

Ключевые слова: аутоиммунная тромбоцитопения, *Helicobacter pylori*, анти-Cag A-антитела, эффективность терапии.

© A. Tuev, L. Nekrutenko, V. Zhelobov, A. Shumikhin

Perm State Academy of Medicine named after E.A. Vagner

Perm, Russia

PREDICTORS OF A REFRACTORY COURSE OF AUTOIMMUNE THROMBOCYTOPENIA

Abstract. The authors mark the predictors of a refractory course of autoimmune thrombocytopenia. The analysis of the clinical – laboratory data of 2 groups of patients – infected and noninfected by *Helicobacter pylori* – proves that the factors of an effective immune thrombocytopenia therapy are a high titre of anti - Cag A- antibodies, the administration of *Helicobacter pylori* eradication therapy at the beginning of the disease, age under 60 and the acute form of the disease with the period less than 3 months. The predictors of the refractory course of immune thrombocytopenia associated with Hp-infection are a chronic form of the disease, age elder 60, basal level of thrombocytes higher than $30 \times 10^9/\text{l}$ and low basal titre of anti - Cag A- antibodies.

Key words: autoimmune thrombocytopenia, *Helicobacter pylori*, anti - Cag A- antibodies, therapy effectiveness.

Иммунная тромбоцитопения (ИТП) – приобретенное заболевание, проявляющееся геморрагическим синдромом петехиально-пятнистого типа, обусловленное снижением числа тромбоцитов в крови больного, при

отсутствии каких-либо других существенных изменений в количественном и качественном составе крови. ИТП является наиболее распространенной патологией кроветворной системы и развивается с частотой 16–32 случая на миллион населения в год [2]. Заболевание приводит к существенной психологической и социальной дезадаптации, снижению качества жизни, а при длительном снижении уровня тромбоцитов менее $30 \times 10^9/\text{л}$ привести и к существенному росту риска летального исхода [6].

На сегодняшний день достаточно хорошо известно, что иммунная тромбоцитопения может ассоциироваться с различными инфекционными агентами, среди которых наиболее актуальным является *Helicobacter pylori* [3], инфицированность которым взрослого населения России колеблется от 50 до 80 % [4, 5]. В этих условиях весьма актуальной является концепция молекулярной мимикрии хеликобактерного Cag A-белка по причине сходства его с тромбоцитассоциированными иммуноглобулинами G, которая подтверждается перекрестным взаимодействием этих иммуноглобулинов с микробным белком.

Учитывая достаточно высокую стоимость терапии современными препаратами, особый интерес представляет разработка прогностических показателей ожидаемой эффективности лечения. Так, высокую прогностическую ценность имеет метод типирования гена b фактора некроза опухоли, который является хорошим прогностическим показателем быстрого восстановления числа тромбоцитов.

Целью настоящего исследования является разработка комплекса прогностически благоприятных и неблагоприятных факторов эффективности терапии ИТП.

Материалы и методы. Для проведения клинической части исследования обследовано 70 больных иммунной тромбоцитопенией, находившихся на лечении в гематологической клинике Пермской Краевой клинической больницы. Все больные были разделены на две группы. Первую

составили 40 пациентов, у которых ИТП была ассоциирована с *Helicobacter pylori* (Hр). Во вторую вошли 30 больных, у которых инфицированность Hр не была доказана. Обе группы были сопоставимы по полу и возрасту.

Клиническое обследование включало опрос и осмотр по традиционной схеме с детализацией жалоб гематологического и гастроэнтерологического характера в соответствии с действующими современными российскими и международными рекомендациями по диагностике и лечению ИТП [1]. Лабораторное и инструментальное исследование всех больных включало развернутый анализ крови с определением количества ретикулоцитов и длительности кровотечения, мазок периферической крови, исследование аспирата костного мозга, антител к ВИЧ, вирусу гепатита С, биохимическое исследование крови, исследование параметров системы гемостаза и пр. Помимо всего прочего, проводилось исследование антифосфолипидных, антитиреоидных, антинуклеарные антител, а также ПЦР для определения парвовирусных и цитомегаловирусных инфекций.

Исследование общего анализа крови выполнялось на автоматическом гематологическом анализаторе Sysmex XT-2000i («Roche», Япония) с использованием проточной цитофлуометрии. Лейкоцитарная формула дополнительно рассчитывалась под иммерсионной средой микроскопа с помощью камеры Горяева. Наряду с общеклиническими исследованиями для достижения поставленной цели применяли специально разработанный комплекс исследований, включающий морфологическое исследование костного мозга, исследование антитромбоцитарных антител и верификацию инфекции *Helicobacter pylori*. Диагностика инфекции Hр подтверждалась положительными результатами облегченного дыхательного уреазного теста, копрологическим иммунохроматографическим определением антител к *Helicobacter pylori* и иммуноферментным выявлением суммарных антител классов М, А и G к антигену CagA Hр. Инфицированность считалась доказанной при наличии двух положительных результатов из трех

перечисленных различных тестов. Выявление антитромбоцитарных иммуноглобулинов G (IgG) в сыворотке крови больных ИТП проводилось методом непрямой иммунофлуоресценции на препаратах аллогенных тромбоцитов («EUROIMMUN AG», Германия).

Лечение группы больных, инфицированных Нр, проводилось по двум программам. Первая (подгруппа А, тромбоциты $20,3 \pm 6,2 \times 10^9/\text{л}$) включала преднизолон в дозе 1 мг/кг массы тела и эрадикационную терапию инфекционного фактора. Вторая (подгруппа В, тромбоциты $41,1 \pm 4,3 \times 10^9/\text{л}$) предполагала назначение только кортикостероидов. Лечение группы больных без хеликобактериоза проводилось монотерапией преднизолоном.

Исследование проводилось в динамике при поступлении в клинику и через месяц после начала терапии. Статистическая обработка данных проводилась на ПК AMD Turion tm X2 Dual-Core Mobile ZM-80 с использованием программы STATISTICA 6.0. При обработке данных использовались непараметрический метод Манна-Уитни, угловое преобразование Фишера, критерий Уилкоксона. Для описания титра антител применялись медиана и интерквартильный размах (25-й и 75-й процентиля) в виде Me (25; 75).

Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Прогностическая значимость исследуемых параметров определялась с помощью регрессионного анализа.

Результаты исследования. Обсуждение. Сравнительная характеристика клинико-лабораторных показателей в группах исследуемых показали, что по ведущему клиническому синдрому – геморрагическому обе группы были сопоставимы ($p=0,36$), однако имели место существенные различия в количестве тромбоцитов. В первой группе уровень тромбоцитов в среднем составил $22,2 \pm 9,8 \times 10^9/\text{л}$, тогда как в группе сравнения он был достоверно выше при $p=0,041$ (табл. 1).

Таблица 1

Клинико-лабораторная характеристика больных ИТП

Показатель	Больные ИТП с инфекцией Нр (n=40)	Больные ИТП без инфекции Нр (n=30)	p
Проявления геморрагического синдрома, WHO-баллы	1,4±0,3	1,2±0,8	0,36
Тромбоциты, х 10 ⁹ /л	22,2±9,8	42,3±5,1	0,04
Титр анти-CagA-антител, Ме (25; 75)	1:40 (20; 80)	1:10 (5; 20)	0,005
Титр антител к тромбоцитам, Ме (25; 75)	1:160 (20; 250)	1:180 (40; 300)	0,08

P – достоверность различий между группами

Пациенты основной группы имели более высокие титры анти-CagA-антител 1:40 (20; 80) по сравнению с больными группы сравнения – 1:10 (5; 20). Следует отметить, что по уровню антитромбоцитарных антител достоверных различий между группами выявлено не было ($p=0,082$).

Анализ корреляционных связей исследуемых параметров свидетельствует, что инфицированность Нр больных ИТП увеличивается с их возрастом ($r=0,52$, $p=0,021$). Вместе с тем степень выраженности иммунного ответа по титру анти-CagA-антител оказалась существенно выше у пациентов более молодого возраста ($r= -0,22$, $p=0,038$). Количество тромбоцитов пациентов основной исследуемой группы было обратно пропорционально абсолютному количеству лимфоцитов и титру анти-CagA-антител ($r= -0,32$, $p=,047$ и $r= -0,38$, $p=0,041$ соответственно).

Полученные данные, с одной стороны, подтверждают прямую патогенетическую связь инфицированности *Helicobacter pylori* с развитием тромбоцитопении и указывают на необходимость определения специфических анти-CagA-антител в качестве фактора риска развития иммунной тромбоцитопении. С другой стороны, отсутствие перекрестной достоверной связи между уровнем антител к Нр и к тромбоцитам подтверждает следующий тезис – наличие антител к тромбоцитам

верифицируют диагноз ИТП, однако отрицательный результат не позволяет его отвергнуть [7].

Анализ эффективности вариантов терапии показал зависимость последней от нескольких факторов. Так, в лечении пациентов основной группы достаточно эффективными оказались оба варианта терапии (табл. 2) но, если в подгруппе А суммарный ответ получен у 87 % пациентов, то в подгруппе В лишь в 45 % случаев (различия достоверны при $p=0,028$).

Таблица 2

Количество тромбоцитов через месяц после начала лечения

Показатель	Подгруппа А		Подгруппа В	Подгруппа В
	до терапии	через месяц	до терапии	через месяц
Тромбоциты, $10^9/л$	$20,3 \pm 6,2$	$114,2 \pm 10,8$	$41,1 \pm 4,3$	$121,3 \pm 15,6$
p	0,021		0,039	

p – достоверность различий уровня тромбоцитов до начала терапии и через месяц лечения

Прогностически значимые факторы эффективности терапии представлены в таблице 3.

Таблица 3

**Эффективность проводимой терапии больных ИТП
в зависимости от различных факторов**

Значимый фактор	ОШ (95 % ДИ)	p
Длительность ИТП < 3 месяцев	1,9 (1,2–4,7)	<0,02
Длительность ИТП > 12 месяцев	2,1 (1,7–3,3)	<0,02
Возраст > 60 лет	1,7 (1,3–4,2)	< 0,04
Базальный уровень тромбоцитов > $30 \times 10^9/л$	3,5 (2,4–5,7)	< 0,01
Базальный титр анти-CagA-антител > 1:40	3,3 (2,5–5,8)	<0,02
Базальный титр анти-CagA-антител < 1:10	2,9 (1,8–4,9)	<0,03

ОШ – относительные шансы, ДИ – доверительный интервал, p - достоверность различий

Кроме того, эффективность эрадикационной терапии Нр при лечении ИТП в случае впервые выявленной тромбоцитопении оказалась выше, чем ее

проведение у лиц с хронической формой заболевания (относительная ошибка (ОШ) 1,9; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,2–4,7; $p < 0,02$). Выявлена также прогностическая значимость высокого титра анти-CagA-антител (1:40) в качестве позитивного фактора для коррекции тромбоцитопении при эрадикации Hр (ОШ 3,3; 95 % ДИ 1,7–3,3; $p < 0,03$).

Эффективность антихеликобактерной терапии оказалась у лиц с более низким в дебюте заболевания количеством тромбоцитов ($r = -0,41$, $p = 0,028$) и относительно молодым возрастом ($r = -0,70$, $p = 0,038$)

Предшествующая терапия кортикостероидами, равно как и проведенная ранее спленэктомия, а также уровень антитромбоцитарных антител не оказали влияния на эффективность эрадикационной терапии хеликобактерной инфекции с целью коррекции тромбоцитопении.

Предикторами рефрактерного течения иммунной тромбоцитопении, ассоциированной с *Helicobacter pylori* явились хроническая форма заболевания (ОШ 1,2; 95 % ДИ 1,7–3,3; $p < 0,02$), возраст старше 60 лет (ОШ 1,7; 95 % ДИ 1,3–4,2; $p < 0,04$), базальный уровень тромбоцитов в дебюте заболевания более $30 \times 10^9/\text{л}$ (ОШ 3,5; 95 % ДИ 2,4–5,7; $p < 0,01$), а также базальный уровень титра анти-Cag A-антител менее 1:10 (ОШ 2,9; 95 % ДИ 1,8–4,9; $p < 0,02$).

Выводы

1. Учитывая высокую Hр-инфицированность в популяции и возможные механизмы инициации иммунной тромбоцитопении этим инфекционным агентом, верификация Hр-инфекции должна быть предусмотрена в плане обследования всех больных тромбоцитопенией.

2. В случае инфицированности Hр эрадикационная терапия должна предшествовать или проводиться одновременно с другими вариантами терапии иммунной тромбоцитопении.

3. Прогностически благоприятными факторами эффективности терапии иммунной тромбоцитопении являются высокий титр анти-Cag A-

антител, назначение эрадикационной терапии *Helicobacter pylori* в дебюте заболевания, возраст моложе 60 лет и острая форма заболевания с продолжительностью менее 3 месяцев.

4. Предикторами рефрактерного течения иммунной тромбоцитопении, ассоциированной с Нр-инфекцией являются хроническая форма заболевания, возраст старше 60 лет, базальный уровень тромбоцитов более $30 \times 10^9/\text{л}$ и низкий базальный титр анти-Cag A-антител.

Список литературы:

1. Масчан А.А., Ковалева Л.Г., Румянцева А.Г. и др. Рекомендации Российского Совета экспертов по диагностике и лечению больных первичной иммунной тромбоцитопенией // Онкогематол. – 2010. – № 3. – С. 26–45.

2. Масчан А.А., Ковалева Л.Г., Румянцева А.Г. и др. Современные методы диагностики и лечения первичной иммунной тромбоцитопении (по итогам совещания Совета экспертов) (Санкт-Петербург, май 2010 г.) // Вопросы гематол., онкологии и иммунопатол. в педиатрии. – 2010. – Т. 9, № 1. – С. 5–13.

3. Корниенко Е.А. Внежелудочные проявления инфекции *Helicobacter pylori* у детей // Consilium medicum. Гастроэнтерол. – 2009. – № 1. – С. 67–69.

4. Хлынова О.В., Туев А.В. Имеет ли влияние *Helicobacter pylori* – инфекция на субклиническое воспаление при артериальной гипертензии? // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – Т. 8, № S 2. – С. 338.

5. Циммерман Я.С. *Helicobacter pylori* – инфекция: внежелудочные эффекты и заболевания (критический анализ) // Клиническая медицина. – 2006. – Т. 8, № 4. – С. 63–67.

6. Portielje J. et al. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura // Blood. – 2001. – Vol. 97, № 7. – P. 2549–2554.

7. Soki A., Milutinovi A.A., Todorov A.V. et al. Clinical significance of infection with cag A and vac A positive *Helicobacter pylori* strains // Spr. Arh. Celok. Lek. – 2004. – Vol. 132, № 11–12. – P. 458–462.

REFERENCES

1. Maschan A.A., Kovaleva L.G., Rumyantseva A.G. i dr. Rekomendatsii Rossiyskogo Soveta ekspertov po diagnostike i lecheniyu bol'nykh pervichnoy

immunnyy trombotsitopeniyy. *Onkogematol* [Oncohematology]. 2010, no. 3, pp. 6–45.

2. Maschan A.A., Kovaleva L.G., Rumyantseva A.G. i dr. Sovremennyye metody diagnostiki i lecheniya pervichnoy immunnyy trombotsitopenii (po itogam soveshchaniya Soveta ekspertov) (Sankt-Peterburg, may 2010 g.) *Voprosy gematol., onkolog. i immunopatol. v pediatrii* [Questions of hematology, oncology and immunopathology in pediatrics]. 2010, Vol. 9, no. 1, pp. 5–13.

3. Kornienko E.A. Vnezheludochnyye proyavleniya infektsii *Helicobacter pylori* u detey. *Consilium medicum. Gastroenterol* [Consilium medicum. Gastroenterology]. 2009, no. 1, pp. 67–69.

4. Khlynova O.V., Tuev A.V. Imeet li vliyanie *Helicobacter pylori* – infektsiya na subklinicheskoye vospalenie pri arterial'noy gipertenzii? *Kardiovaskulyar. ter. i profilakt* [Cardiovascular therapy and prophylaxis]. 2009, Vol. 8, no. S 2, p. 338.

5. Tsimmerman Ya.S. *Helicobacter pylori* – infektsiya: vnezheludosnyye efekty i zabolevaniya (kriticheskiy analiz). *Klin. med.* [clinical medicine]. 2006, Vol. 8, no. 4, pp. 63–67.

6. Portielje J. et al. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2001, Vol. 97, no. 7, pp. 2549–2554.

7. Soki A., Milutinovi A.A., Todorov A.V. et al. Clinical significance of infection with cag A and vac A positive *Helicobacter pylori* strains. *Spr. Arh. Celok. Lek.* 2004, Vol. 132, no. 11–12. pp. 458–462.

Туев Александр Васильевич – доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, заведующий кафедрой госпитальной терапии № 1 ГБОУ ВПО «ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера Минздрава России»;

Некрутенко Людмила Александровна – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии № 1;

Желобов Владимир Геннадьевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии № 1, e-mail: zhelobov.v@yandex.ru;

Aleksandr Shumikhin – MD, PhD, Centre Hospitalier Universitaire Estaing, 63003 Clermont-Ferrand Cedex 1, tél. 04 737 55297, mob. 06 95 30 56 80;

ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера» Минздрава России, 614990 Пермь, ул. Петропавловская, 26.

Tuev Aleksandr Vasilyevich – Doctor of Medical Science, professor, Honored Scientist of the Russian Federation, head of the department of hospital therapy № 1, Perm State Academy of Medicine named after E.A. Vagner;

Nekrutenko Lyudmila Aleksandrovna – Doctor of Medical Science, professor of the department of hospital therapy № 1, Perm Sate Academy of Medicine named after E.A. Vagner;

Zhelobov Vladimir Gennadyevich – Doctor of Medical Science, professor of the department of hospital therapy № 1, Perm Sate Academy of Medicine named after E.A. Vagner, Perm, Zvonarev street, 3-61, tel. 8-908-279-66-54, e-mail: zhelobov.v@yandex.ru;

Aleksandr Shumikhin – MD, PhD, Centre Hospitalier Universitaire Estaing, 63003 Clermont-Ferrand Cedex 1, tél. 04 737 55297, mob. 06 95 30 56 80;

Perm Sate Academy of Medicine named after E.A. Vagner, 614990, Perm, Petropavlovskaya street, 26.