

Синдром Фишера–Эванса

Е.В. Сунцова, Д.Д. Байдильдина, Ж.А. Кузьмина, И.И. Калинина,
У.Н. Петрова, Т.Ю. Салимова, А.В. Пшонкин, А.А. Масчан, Г.А. Новичкова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии,
онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Синдром Фишера–Эванса (СФЭ) – редкое заболевание, характеризующееся сочетанием иммунной тромбоцитопении (ИТП) и Кумбс-позитивной аутоиммунной гемолитической анемии (АИГА). При этом ИТП и АИГА могут развиваться одновременно или последовательно с интервалом от нескольких месяцев до нескольких лет. Первичный, или идиопатический, СФЭ не имеет какой-либо связи с другими заболеваниями, в то время как вторичный СФЭ может быть проявлением другого подлежащего заболевания или сочетаться с ним. В отличие от изолированной ИТП или АИГА, для СФЭ характерны склонность к более тяжелому хроническому рецидивирующему течению иммунных цитопений и значительно более высокая смертность. Терапия СФЭ основана на алгоритмах, принятых для лечения ИТП и АИГА, но для поддержания гематологического ответа требуется более длительная и агрессивная иммуносупрессивная терапия (ИСТ). Результаты лечения при этом крайне вариабельны. В статье представлены основные характеристики четырех пациентов, наблюдавшихся с ИТП и развивших вторую цитопению через 4–53 месяца от начала заболевания, варианты и эффективность лечения, исходы СФЭ у детей.

Ключевые слова: синдром Фишера–Эванса, аутоиммунные цитопении, иммунная тромбоцитопения, аутоиммунная гемолитическая анемия, иммуносупрессивная терапия.

Контактная информация:

Сунцова Елена Викторовна, научный сотрудник отдела депрессий кроветворения, миелоидных лейкозов, редких и наследственных болезней НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России.
Адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1
Тел.: 8 (495) 287-6570, доб. 5567
E-mail: elena.suncova@fccho-moscow.ru

DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-1-75-86

Fisher–Evans syndrome

E.V. Suntsova, D.D. Baydildina, G.A. Kuzminova, I.I. Kalinina, U.N. Petrova, T.U. Salimova,
A.V. Pshonkin, A.A. Maschan, G.A. Novichkova

Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology,
Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

Fisher–Evans syndrome is an uncommon condition characterized by combination of immune thrombocytopenia (ITP) and autoimmune hemolytic anemia (AIHA) with a positive direct Coombs test. ITP and AIHA occur simultaneously or sequentially from several months to years. There is primary (or idiopathic) and secondary (associated with an underlying disease) Fisher–Evans syndrome. Therapeutic approaches in Fisher–Evans syndrome based on ITP and AIHA guidelines, but the results of treatment are variable. Unlike primary ITP and AIHA this syndrome have more severe chronic and relapsing course with significant mortality. In this article we present four clinical cases of sequentially occur of ITP and AIHA, treatments and their outcomes in childhood.

Key words: Fisher–Evans syndrome, autoimmune cytopenias, immune thrombocytopenia, autoimmune haemolytic anemia, immunosuppressive therapy.

Correspondence:

Elena V. Suntsova, MD, Department of hematopoiesis depressions, myeloid leukemias, rare and inherited diseases, Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation.
Address: Russia 117997, Moscow, Samory Mashela st., 1
Tel.: +7 (495) 287-6570, ext. 5567
E-mail: elena.suncova@fccho-moscow.ru

Синдром Фишера–Эванса (СФЭ) – редкое аутоиммунное заболевание, которое характеризуется сочетанием иммунной тромбоцитопении (ИТП) и Кумбс-позитивной аутоиммунной гемолитической анемии (АИГА), которые могут развиваться одновременно или последовательно, а в некоторых случаях сочетаются с иммунной нейтропенией [1].

По данным нескольких ретроспективных исследований, примерно у половины пациентов ИТП и АИГА развиваются одновременно, остальные случаи – это последовательное развитие цитопений, причем примерно в 30% случаев сначала развивается ИТП, а в 16–25% случаев – АИГА. В среднем период между цитопениями составляет 4,2 года, но описаны случаи, когда между их развитием проходило более 16 лет [1–3].

В 1947 году Джордж Фишер впервые описал данное заболевание и предположил иммунный генез анемии и тромбоцитопении. В 1951 году Роберт Эванс исследовал 24 пациента в возрасте от 3 до 78 лет с изолированной аутоиммунной гемолитической анемией, изолированной тромбоцитопенией и различными вариантами их сочетаний, в некоторых случаях была отмечена нейтропения. У этих пациентов незначительно различались дебюты заболеваний, клинические проявления анемии и тромбоцитопении, ответ на проводимую терапию. При этом автор отмечал, что у большинства пациентов с сочетанием цитопений заболевание носило более тяжелый хронически-рецидивирующий характер и являлось неблагоприятным прогностическим признаком болезни. После обнаружения антител, направленных против тромбоцитов и эритроцитов, было подтверж-

дено родство описанных заболеваний и их аутоиммунная природа [1, 4].

Эпидемиология. СФЭ – довольно редкое заболевание. Так, в 1950–1958 годах из 399 взрослых пациентов с АИГА и 367 пациентов с ИТП синдром Фишера–Эванса был установлен только у 6 из них [1]. В одном из первых описаний СФЭ у детей, 164 из которых ранее наблюдались с ИТП и 15 – с АИГА, диагноз был установлен у 7 пациентов [1]. По современным данным, СФЭ диагностируется у 0,8–3,7% всех пациентов с впервые выявленными ИТП или АИГА [2].

СФЭ может развиваться в любом возрасте. По результатам проведенного во Франции ретроспективного анализа 68 взрослых пациентов, средний возраст на момент диагностики СФЭ составляет 55 ± 33 года. Чаще болеют женщины (60%) [1]. По данным педиатрического регистра, в который включено 156 детей с СФЭ, средний возраст к моменту инициальной цитопении составил 5,4 года (0,2–17 лет). Среди детей младшего возраста преобладали мальчики, в старшем возрасте – девочки. Интересно, что, по данным того же регистра, 22% детей с СФЭ имели одного или более родственников с какими-либо аутоиммунными заболеваниями, пятеро из которых – с аутоиммунными цитопениями [3]. У большинства пациентов (до 82%) СФЭ ассоциировался с другими системными состояниями: позитивным титром антинуклеарных антител, изменением уровня сывороточных иммуноглобулинов, экземой, инсулинзависимым сахарным диабетом, синдромом Гийена–Барре, мигренью, аутоиммунным гепатитом или нефритом [5, 6].

Патофизиология. Идиопатический СФЭ развивается в результате иммунной дисрегуляции организма, но, как и при других аутоиммунных заболеваниях, не ясно, что является пусковым моментом для нарушения толерантности иммунной системы к собственным антигенам. У детей вероятными триггерами могут быть различные инфекции или вакцинация.

Ведущая роль в патогенезе СФЭ принадлежит В-лимфоцитам и плазматическим клеткам, продуцирующим аутоантитела, направленные против тромбоцитов и эритроцитов [1, 4, 5]. Механизм развития тромбоцитопении классически связан с выработкой антитромбоцитарных антител (иммуноглобулинов класса G), направленных против антигенов мембраны тромбоцитов – гликопротеидов IIb–IIIa и гликопротеидов Ib или их комбинации. Антитромбоцитарные антитела опсонизируют тромбоциты, что приводит к их разрушению макрофагами, главным образом в селезенке. Иммунная деструкция эритроцитов в большинстве случаев развивается вследствие фиксации

аутореактивных иммуноглобулинов класса G, активных при 37 °C (тепловые антитела) на поверхности мембраны эритроцитов, что приводит к внесосудистой гемолизу. Реже развивается внутрисосудистый гемолиз с участием иммуноглобулинов класса A и M, разрушающих эритроциты опосредованно через каскад компонентов комплемента, при более низкой температуре (холодовые антитела). В некоторых случаях оба эти механизма могут сочетаться. Развитие нейтропении связано также с образованием антинейтрофильных антител.

В настоящее время стало известно о различных новых путях иммунной регуляции, свидетельствующих о том, что патогенез СФЭ, как и других аутоиммунных заболеваний, более сложен. Так, при обследовании детей с СФЭ Wang и др. выявили персистирующее повышение T4 (хелперов), снижение T8 (супрессоров) и значительное повышение соотношения T4/T8 в сравнении с нормальным контролем и пациентами с хронической ИТП [1]. Сходными были изменения и в другом исследовании – у мальчика 12 лет с СФЭ, данное соотношение сохранялось у него после выполнения спленэктомии [1]. У пациентов обнаруживают также повышение продукции ИЛ10 и ИНФ- γ , которые являются активаторами В-клеток, продуцирующих антитела против тромбоцитов и эритроцитов. Однако эти изменения неспецифичны и выявляются при других аутоиммунных состояниях, а также ассоциируются с вирусными инфекциями. У некоторых пациентов описаны непостоянные изменения уровня сывороточных иммуноглобулинов G, M, A, лимфоидная гиперплазия и гиперактивность, связанная с нарушением регуляции антигена APO-1, который экспрессируется на активированных T- и В-клетках и имеет тесную связь с иммунными механизмами, индуцирующими апоптоз. Кроме того, существуют некоторые специфические аспекты патофизиологии в случаях ассоциации СФЭ с другими аутоиммунными, лимфопролиферативными или иммунодефицитными состояниями (вторичный СФЭ) [4].

Клинические проявления. Клинические проявления СФЭ включают в себя обычные симптомы тромбоцитопении (геморрагическая сыпь, синяки, кровотечения) и гемолитической анемии (слабость, бледность, сонливость, желтуха). Симптомы заболевания могут развиваться остро или постепенно; у половины пациентов в дебюте заболевания развиваются анемия и/или тромбоцитопения тяжелой степени. У части пациентов описывают увеличение лимфоузлов, печени и/или селезенки, которые могут быть постоянными или интермиттирующими и проявляться в периоды обострения заболевания. Предшествующее или одновременное развитие нейтропении встреча-

ется в 14,7–55% случаев, а панцитопении – в 6–14%. Пациенты с нейтропенией могут развивать мукозиты, повторные инфекции верхних дыхательных путей, диарею и более тяжелые проявления бактериальных инфекций, включая сепсис [2, 3, 5–8].

Диагностика. С момента первого описания и до настоящего времени СФЭ остается диагнозом исключения. Вместе с тем современные знания о патогенезе заболевания и обнаружение различных генетических дефектов, затрагивающих ключевые пути иммунной регуляции, позволяют выявить причины некоторых случаев СФЭ (вторичный СФЭ).

Прежде чем установить первичный СФЭ, необходимо исключить другие состояния, на фоне которых мог развиваться вторичный СФЭ, и заболевания, при которых СФЭ может быть первым их проявлением [9–11]. По данным литературы, СФЭ может ассоциироваться с инфекциями (Эпштейн–Барр вирусной, цитомегаловирусной, вирусом иммунодефицита, гепатитом С, парвовирусом, варицелла-зостер вирусом, микоплазменной инфекцией, туберкулезом), иммунодефицитными и лимфопролиферативными состояниями, ревматоидными, аутоиммунными и злокачественными заболеваниями, такими как системная красная волчанка (СКВ), антифосфолипидный синдром (АФЛС), синдром Шегрена, дефицит иммуноглобулина А (IgA), аутоиммунный лимфопролиферативный синдром (АЛПС), общая переменная иммунная недостаточность (ОВИН), лимфогранулематоз (ЛГМ), хронический лимфобластный лейкоз (ХЛЛ), аутоиммунный тиреоидит, аутоиммунный гепатит, артериит Такаюсу, системный склероз.

У половины взрослых пациентов СФЭ ассоциируется с СКВ или со злокачественными новообразованиями: лимфомами, хроническим миелоидным лейкозом (ХМЛ), ХЛЛ, миелодиспластическим синдромом (МДС) [1]. У детей иммунная цитопения может быть проявлением первичного иммунодефицитного состояния (ПИД): до 50% детей с АЛПС могут иметь клинические проявления СФЭ к моменту постановки диагноза или развить их впоследствии; у 10–20% детей с ОВИН могут развиваться СФЭ или изолированная вторичная ИТП [1–4]. В подростковом возрасте СФЭ, как и у взрослых, может быть первым проявлением СКВ.

Для диагностики СФЭ может быть полезна оценка семейной предрасположенности к аутоиммунным заболеваниям, злокачественным новообразованиям, связи с приемом лекарственных препаратов и вакцинациями, которые могли послужить триггером заболевания. На практике первичный СФЭ у детей диагностируют в 30% случаев, вторичный – в 10%, но до 60% случаев все еще остаются неклассифицированными [3].

Лабораторное обследование. В таблице 1 представлен список основных рекомендуемых обследований при СФЭ [4]. При лабораторном обследовании пациентов в общем анализе крови выявляется анемия, тромбоцитопения ± нейтропения. При морфологическом исследовании периферической крови могут быть описаны аномальные формы эритроцитов, характерные для АИГА, и исключаются другие возможные заболевания (злокачественные, микроангиопатическая гемолитическая анемия, врожденные гемолитические и тромбоцитопенические состояния). Для диагностики анемии следует включить в анализ подсчет количества ретикулоцитов и шизоцитов. Могут быть выявлены агглютинация эритроцитов по типу «монетных столбиков» и ложный макроцитоз как следствие такой агглютинации. В биохимическом анализе сыворотки крови определяют повышение ЛДГ, неконъюгированного билирубина и снижение гаптоглобина. При проведении прямой и непрямой проб Кумбса реакция может быть положительной, слабopоложительной и даже отрицательной (в 10%). При определении антитромбоцитарных и антинейтрофильных антител негативный результат также не исключает диагноза СФЭ. Исследование сывороточных иммуноглобулинов и их субклассов рекоменду-

Таблица 1
Обследования, необходимые при синдроме Фишера–Эванса [4]

Гематологические и биохимические исследования	<ul style="list-style-type: none"> ● Общий анализ крови ● Ретикулоциты ● Шизоциты ● Мазок крови ● Группа крови ● Гемолитические индексы (ЛДГ, гаптоглобин, билирубин) ● Прямая и непрямая пробы Кумбса ● Биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, АЛТ, АСТ, ГГТ, ЦРБ) ● Коагулограмма (АЧТВ, фибриноген, Д-димер) ● Витамин В12 ● Миелограмма
Инфекционный скрининг	<ul style="list-style-type: none"> ● ВИЧ, гепатит В и С ● ЭБВ, ЦМВ, парвовирус В19 (серология и ПЦР) ● <i>Helicobacter Pylori</i>
Иммунологические исследования	<ul style="list-style-type: none"> ● Иммунофенотипирование лимфоцитов: CD3, CD4, CD19, CD16, CD56, наивные В-клетки (CD19+ IgD+ CD27-), В-клетки памяти (CD19+ CD27+) ● Сывороточные иммуноглобулины и их субклассы ● С3, С4, СН50 ● Аутоантитела: антинуклеарные, анти-ДНК, антифосфолипидные, анти-Sm, анти-TГ, анти-ТПО ● Скрининг АЛПС: дубль-негативные Т-лимфоциты (CD4-/CD8-, CD3+, TCRαβ+), ИЛ10, ИЛ18, циркулирующий FAS, FAS-апоптотический функциональный тест
Генетические исследования	<ul style="list-style-type: none"> ● Гены <i>FAS</i>, <i>FAS-L</i>, <i>CASP8</i>, <i>CASP10</i> ● Мультигенная панель иммунодефицитных состояний
Инструментальные исследования	<ul style="list-style-type: none"> ● Рентгенография грудной клетки ● УЗИ (селезенка, печень, лимфоузлы)

ется всем пациентам не только с целью исключения ОВИН и дефицита IgA, при которых возможно развитие цитопений, но и для определения их базального уровня до начала иммуносупрессивной терапии. Для подтверждения/исключения других аутоиммунных состояний, в частности СКВ, исследуют антинуклеарные антитела, двухспиральную ДНК и ревматоидный фактор [12–15].

Костномозговая пункция проводится для исключения инфильтративных и миелодиспластических процессов, первым проявлением которых может быть цитопения. Картина костного мозга при СФЭ неспецифична, может выявляться нормальная или повышенная его клеточность [4].

С целью диагностики АЛПС всем пациентам с СФЭ (а по некоторым рекомендациям, и с изолированной ИТП) проводится исследование субпопуляций Т-клеток с помощью проточной цитометрии периферической крови [16]. Присутствие дубль-негативных (CD4-/CD8-, CD3+, TCR $\alpha\beta$ +) Т-клеток является чувствительным скрининговым тестом, позволяющим дифференцировать идиопатический СФЭ и АЛПС.

В настоящее время возрастает роль генетической диагностики при СФЭ. При дифференциальной диагностике СФЭ и АЛПС помогает проведение молекулярно-генетического исследования: у 76% пациентов обнаруживают специфические мутации, чаще всего в генах *FAS*, *FAS-L*, *CASP8* и *CASP10* [3, 4]. Кроме того, всем пациентам показано выполнение углубленного генетического исследования на базе технологий секвенирования нового поколения (NGS) с целью выявления других генетически детерминированных иммунодефицитных состояний.

В некоторых случаях может потребоваться исследование уровня витамина B12, компонентов комплемента, активности фермента ADAMTS13 и др. Серологический и молекулярный инфекционный скрининг необходим для выявления возможного триггера заболевания [17–19].

Инструментальное обследование. Ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) печени, селезенки, лимфоузлов, а также рентгенография и КТ грудной клетки также необходимы при диагностике. Хотя СФЭ не имеет специфических проявлений при инструментальных исследованиях, выявленные изменения могут указать на природу первичного заболевания [4].

Дифференциальная диагностика. В связи с тем, что СФЭ – диагноз исключения, в круг дифференциальной диагностики включают другие иммунные цитопении, СКВ, ОВИН, дефицит IgA, врожденные и приобретенные гемолитические анемии, а также

хроническую холодовую агглютинацию, пароксизмальную ночную гемоглобинурию (ПНГ), тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП), типичный и атипичный гемолитико-уремический синдром (ГУС/аГУС), лекарственно-ассоциированные гемолитические анемии и/или тромбоцитопении, синдром Казабах–Меррита. Помимо этого, СФЭ может быть проявлением паранеопластического состояния и развиваться после аутологичных и аллогенных трансплантаций стволовых клеток [1–3, 9].

Лечение

Терапия СФЭ до сих пор остается непростой задачей. Заболевание характеризуется хроническим течением с частыми обострениями АИГА и/или ИТП. По данным литературы, рецидивы ИТП отмечаются несколько чаще (в среднем 3–5 эпизодов ИТП на 2–3 эпизода АИГА) и хуже, чем АИГА, поддаются контролю [1]. Соответственно, терапия, направленная на лечение тяжелой ИТП, требуется чаще. Тактика наблюдения за пациентом, рекомендуемая для детей с впервые выявленной ИТП, для пациентов с СФЭ не может быть рекомендована в связи со значительно более высоким риском развития кровоизлияний и дополнительной тяжестью состояния, обусловленной гемолизом. Среди пациентов с СФЭ описаны лишь единичные случаи спонтанных ремиссий. Большинству пациентов для сохранения гематологического ответа требуется проведение длительной комбинированной ИСТ, сопряженной с множественными побочными проявлениями. При этом ответы на проводимую терапию могут быть сильно вариабельны даже у одного пациента. Кроме того, при последовательном развитии ИТП и АИГА терапия, направленная на инициальную цитопению, включая спленэктомию, не предотвращает развитие второй цитопении, которое может произойти спустя несколько месяцев и даже лет [1].

В связи с небольшим числом пациентов рандомизированные исследования различных терапевтических подходов при СФЭ не проводились, рекомендуемого алгоритма терапии ни для взрослых, ни для детей не существует. Обычно терапия пациентов с СФЭ строится на индивидуальном опыте лечебного учреждения по ведению пациентов с ИТП и АИГА [1–3]. По аналогии с терапией ИТП и АИГА препараты, применяемые для лечения СФЭ, делятся на препараты первой и второй линий. Цель терапии первой линии – достижение быстрого контроля над цитопенией, предотвращение развития жизнеугрожающих кровотечений и анемии. В отличие от ИТП и АИГА, при достижении инициального ответа снижение доз препаратов первой линии проводится значительно более медленно. Терапия второй линии требуется пациентам с резистентностью к терапии первой линии,

при рецидивирующем течении СФЭ для поддержания длительной ремиссии и минимизации доз глюкокортикостероидов (ГКС), рекомендуемых в первой линии. Длительность поддерживающей терапии обычно составляет не менее 2 лет. В случаях сохранения ремиссии отмена терапии проводится постепенно, не быстрее чем за 6 месяцев.

Первая линия терапии. По данным проанализированной литературы, препаратами первой линии для СФЭ остаются ГКС (преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон), позволяющие достичь хорошего инициального ответа (около 83%). Преднизолон назначается в стандартных дозах – 1–2 мг/кг/сут на 4 недели с постепенным снижением; хороший эффект достигается при применении метилпреднизолона – 30 мг/кг за 3 дня или 20 мг/кг за 4 дня, также с постепенным снижением дозы. Но, несмотря на инициальный ответ, большинство пациентов (около 70%) рецидивирует после снижения дозы ГКС и/или при присоединении инфекции [2].

При неэффективности или токсичности ГКС для достижения ремиссии иногда применяют внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ) в различных режимах (за 1–5 дней) – суммарно 1–2 г/кг/курс. В случае АИГА некоторые авторы рекомендуют дозы до 5 г/кг/курс [1], при этом частота ответов на ВВИГ при СФЭ различна – в среднем около 40%; длительность ремиссии обычно составляет не более 4 недель, может быть улучшение только по одной цитопении (в основном ИТП), при последующих курсах ответ может утрачиваться. Возможно, инициальная терапия с применением ВВИГ предпочтительна для детей младше 2 лет, у которых повышен риск развития побочных проявлений на терапию стероидами [6]. Необходимость одновременного назначения ВВИГ и ГКС, что является общепринятой практикой, не доказана.

В острых ситуациях при выраженных симптомах анемии и/или кровотечениях могут потребоваться заместительные трансфузии компонентов крови (эритроцитарной взвеси и/или тромбоцитарного концентрата), которые необходимо ограничить жизненными показаниями, а не применять для коррекции уровня гемоглобина и/или количества тромбоцитов.

Вторая линия терапии. При СФЭ она требуется около 73% взрослых пациентов, чаще с вторичным СФЭ [1]. Дети в 69% случаев также нуждаются во второй линии терапии, а в 47% – более чем в двух линиях терапии (от 2 до 7) [9]. В качестве второй линии терапии применяют ритуксимаб, циклоспорин А, микофенолата мофетил, даназол, винкристин и другие агенты, проводят спленэктомию (табл. 2) [1]. Выбор терапии второй линии зависит от клиниче-

ских данных, возраста пациента, тяжести проявлений и течения СФЭ, от побочных действий используемых препаратов и опыта их применения в медицинском учреждении.

Ритуксимаб представляет собой химерное моноклональное антитело мыши/человека, направленное против В-лимфоцитов, экспрессирующих CD20 антиген, и вызывающее их лизис. Ритуксимаб одобрен для применения при различных В-клеточных лимфопролиферативных и некоторых аутоиммунных заболеваниях, например, при ревматоидном артрите. В последние годы этот препарат стали широко применять для терапии АИГА и рефрактерной ИТП у взрослых и детей [20]. В литературе описаны клинические случаи и несколько небольших исследований применения ритуксимаба при СФЭ [21–24]. Режим дозирования включает еженедельные введения 375 мг/м² в течение 3–4 (8) недель. Среди 11 взрослых пациентов с СФЭ длительный парциальный и полный ответы достигнуты в 64% случаев – у пациентов, получивших ритуксимаб в связи с тяжелыми рецидивирующими течением ИТП или АИГА, в том числе после спленэктомии. По данным исследования у детей, 13 из 17 пациентов с СФЭ достигли улучшения хотя бы по одной цитопении в среднем через 3–6 недель (до 12 недель); достигнутые ремиссии длились от 0,5 до 7 лет [21]. В некоторых случаях при рецидиве заболевания успешно применяли повторные курсы ритуксимаба. Во время инфузии ритуксимаба могут быть отмечены гипертермия, сыпь, бронхоспазм, реже развиваются отсроченные реакции в виде сыпороточной болезни. После терапии ритуксимабом необходимо помнить о повышенном риске развития гипогаммаглобулинемии и предрасположенности

Таблица 2

Терапия второй и последующих линий при синдроме Фишера–Эванса [1]

Иммуносупрессивные агенты
Циклоспорин А Микофенолата мофетил
Химиотерапия
Циклофосфамид Винкристин
Моноклональные антитела
Ритуксимаб Алемтузумаб
Другие
Азатиоприн Анти-Д АТГ Бортезомиб Даназол Сиролимус Такролимус ТПО-РА 6-МП
Спленэктомия
Плазмаферез
ТГСК

к инфекциям, особенно у пациентов с вероятным подлежащим иммунодефицитным состоянием. Всем пациентам, получившим терапию ритуксимабом, необходим контроль уровня сывороточных иммуноглобулинов, а при необходимости – поддерживающая терапия внутривенным иммуноглобулином. Другое редкое осложнение терапии ритуксимабом – лейкоэнцефалопатия, которая чаще развивается у пациентов после ТГСК [1, 4]. В некоторых случаях пациенты одновременно с ритуксимабом получают циклоспорин А, азатиоприн или ГКС.

Микофенолатамофетил (ММФ) ингибирует инозинмонофосфатдегидрогеназу, препятствуя пролиферации лимфоцитов. Применяется в качестве профилактики отторжения трансплантата. ММФ показал свою эффективность при АИГА и СФЭ (средняя частота ответов – около 62%). Рекомендуемая доза – 500 мг × 2 раза в сутки с повышением до 1000 мг × 2 раза в сутки через 2 недели или 600 мг/м² × 2 раза в сутки. Ответ на ММФ развивается примерно через 3 месяца, в связи с этим рекомендуется его применение в качестве поддерживающей терапии после курсов ГКС или ритуксимаба. В тех случаях, когда ММФ применяли одновременно с преднизолоном, преднизолон удалось отменить через 13–15 месяцев. При достижении ответа терапия продолжается до 2 лет, далее рекомендуется постепенное, в течение нескольких месяцев, снижение дозы. В целом препарат переносится хорошо [1, 4, 24].

Циклоспорин А назначают в дозе 5–10 мг/кг/сут за два приема. Эффективен у взрослых и детей при АИГА и СФЭ. Описаны случаи успешного одновременного применения с ГКС, ВВИГ и др. При совместном применении циклоспорина А с преднизолоном через 8 недель становится возможным уменьшение дозы преднизолона. Вероятность побочных проявлений диктует необходимость длительного мониторинга концентрации препарата в сыворотке крови во время терапии. Циклоспорин А обычно рекомендуют при стероид-зависимых формах, после неудачи терапии ритуксимабом и ММФ [1, 4, 24].

Сиролимус – ингибитор специфической «мишени рапамицина млекопитающих» (mTOR), нарушающий клеточный цикл и вызывающий апоптоз лимфоцитов, применяют в лечении аутоиммунных заболеваний и при трансплантации солидных органов. Есть данные об успешном опыте его назначения у детей с цитопениями, ассоциированными с АЛПС, при ИТП и СФЭ. Дозы сиролимуса составляют 2–3 мг/м²/сут, однократно, под контролем концентрации в сыворотке крови с целью поддержания оптимальной концентрации – 9 нг/мл (4–12 нг/мл). Оценка ответа производится через 3 месяца; при эффективности терапия продолжается не менее 2 лет с дальнейшей медленной отменой аналогично ММФ [4].

Спленэктомия используется также во второй линии терапии у пациентов с тяжелыми аутоиммунными анемиями и тромбоцитопениями, которые не ответили или рецидивировали после других вариантов терапии. Считается, что эффективность спленэктомии при СФЭ ниже, чем описано для хронической ИТП (70–75%), а риск развития послеоперационного сепсиса выше. Хотя непосредственный ответ на спленэктомию при СФЭ может быть достигнут, зачастую это лишь транзиторный ответ, в большинстве случаев через 1–2 месяца вновь развивается рецидив. В литературе описано как редкий случай сохранения ремиссии после спленэктомии в течение 3 лет; в другой клинической серии – 8 пациентов, которым была проведена спленэктомия, – длительная ремиссия (более 6 лет) была достигнута у одного пациента. В некоторых случаях спленэктомия позволяет снизить частоту рецидивов или уменьшить дозу базисных ГКС; по другим данным, роль спленэктомии при данном синдроме вообще не ясна [1]. В любом случае, принимая решение о спленэктомии, необходимо оценить все возможные риски, а от проведения спленэктомии у детей младше 6 лет, как и при других заболеваниях, рекомендуется воздержаться, за исключением редких случаев. В качестве предоперационной подготовки рекомендуется проведение профилактических вакцинаций против пневмококковой, менингококковой и гемофильной инфекций, а после операции детям необходима длительная антибактериальная профилактика [1–4, 5, 25].

У пациентов с тяжелым течением болезни, не ответивших на терапию первой и второй линий в течение нескольких лет, применяют циклофосфамид, алемтузумаб, трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) и др. [1, 4, 26–28].

Циклофосфамид применяют при тяжелом течении АИГА, ИТП, СФЭ. Описаны эффективные дозы – 1–2 мг/кг/сут per.os. в течение 2–3 месяцев и высокие дозы циклофосфамида – 200 мг/кг внутривенно за 4 дня [4].

Алемтузумаб – это гуманизированное моноклональное антитело против Т- и В-лимфоцитов, экспрессирующих CD52. Препарат использовали при резистентности СФЭ к другим вариантам терапии в дозе 10 мг/сут внутривенно в течение 10 дней. Достигается кратковременный эффект длительностью до 3 месяцев [1].

ТГСК проводят лишь небольшому числу пациентов с СФЭ, ранее перенесших серьезные жизнеугрожающие осложнения. Есть отдельные сообщения о проведенных аутологичных и аллогенных ТГСК. Общая частота достижения ремиссий составляла 50%, а смерть, ассоциированная с трансплантацией, – 15% [28, 29].

Бортезомиб – ингибитор 26S протеасомы, применяется при иммунных цитопениях после ТГСК и вторичных АИГА при гаммапатиях. Предположительно, бортезомиб влияет на В-клетки, сохранившиеся после терапии анти-CD20 и играющие роль в персистенции аутоиммунного заболевания [4].

Другие медикаменты: винкристин – 1,5 мг/м²/нед. в составе мультиагентной терапии, даназол – 600–800 мг/сут у взрослых в монотерапии или совместно с другими препаратами (плохо переносится детьми), азатиоприн, 6-меркаптопурин, такролимус, плазмаферез [1, 4, 26].

В последнее время появились единичные сообщения об успешном применении при тяжелой тромбоцитопении в рамках СФЭ препаратов из группы агонистов тромбоцетиновых рецепторов (ромиплостима и элтромбопага) в комбинации с другими препаратами, чаще всего с ГКС [4, 30]. При развитии инфекционных осложнений на фоне нейтропении используют колониестимулирующие факторы [4].

В целом специфической и нетоксичной терапии не существует, все предложенные варианты терапии скорее паллиативные, чем излечивающие.

Прогноз. При анализе исходов СФЭ у 68 взрослых пациентов, наблюдавшихся в среднем 4,8 года, в полной или частичной ремиссии без терапии к моменту анализа оставались 32% пациентов; 56% продолжали получать терапию (в подавляющем большинстве случаев – комбинированную ИСТ) и имели полную или частичную ремиссию; 12% продолжали получать терапию без ремиссии заболевания; умерли 24% пациентов; наиболее частые причины

смерти – септический шок и кровотечения [2].

При анализе небольшой группы детей (11 пациентов), наблюдавшихся от 4 месяцев до 19 лет, была показана смертность до 36%. Причинами летальных исходов стали кровоизлияния в головной мозг и сепсис, обусловленный заболеванием или множественными линиями ИСТ, в том числе после спленэктомии [8]. По данным более позднего педиатрического регистра (156 детей), за период наблюдения – в среднем 6,5 года (0,1–28,8 года) – при последовательном и одновременном развитии ИТП и АИГА соответственно 24 и 31% пациентов сохраняли полную ремиссию; 49 и 32% – частичную ремиссию; 2 и 3% пациентов наблюдались без ремиссии; умерли 10% пациентов: из них 70% – от инфекционных осложнений и 30% – от геморрагических осложнений (кровоизлияния в головной мозг и желудочно-кишечные кровотечения). В целом смертность от кровоизлияний при СФЭ гораздо выше, чем при изолированной ИТП (1–3% – у взрослых и 0,2% – у детей) [3].

Клинические наблюдения

По данным нашего наблюдения за пациентами в возрасте до 18 лет, направленными в стационары Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии (НМИЦ ДГОИ) им. Дмитрия Рогачева Минздрава России с диагнозом «первичная иммунная тромбоцитопения», СФЭ был установлен в 4 из 122 случаев в связи с развитием эпизодов АИГА. Основные клинические характеристики пациентов, данные обследований, терапия и исход заболеваний представлены в *таблицах 3–5*.

Таблица 3

Общие характеристики пациентов

Характеристика пациента	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3	Пациент 4
Пол	Девочка	Девочка	Мальчик	Девочка
Возраст на момент ИТП, лет	7	9	7,1	12
Количество тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	Менее 10	Менее 10	Менее 20	Менее 10
Кровотечения	Носовые, десневые, почечное	Носовые	Носовые	Носовые, маточные
Терапия ИТП	1-я линия	ВВИГ ГКС	ВВИГ ГКС	ВВИГ ГКС
	2-я линия	Ритуксимаб Ромиплостим Циклоспорин А	Роферон Элтромбопаг Ромиплостим	-
Ответ на терапию ИТП	Рецидивирующее течение, развитие резистентности к 2-й линии	Рецидивирующее течение, развитие резистентности к 2-й линии	Рецидивирующее течение	Рецидивирующее течение, развитие резистентности к 2-й линии
Возраст при диагностике СФЭ, лет	10	14	7,5	15
Интервал между ИТП и АИГА	3 года	5 лет	4 мес.	3 года
Другие аутоиммунные заболевания	Не было	Не было	Не было	Аутоиммунный тиреоидит, аутоиммунный гепатит (получала буденсонид, ММФ)

Таблица 4
Результаты лабораторных исследований при синдроме Фишера–Эванса

Характеристика пациента	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3	Пациент 4
Количество тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	2	10	7	3
Концентрация гемоглобина, г/л	57	80	77	70
МСV, фл	97	85	81	90
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	5,3	15,4	9,6	9,0
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	2,0	12,0	4,65	4,8
Ретикулоциты, %	2	7	4	10
Проба Кумбса	+++ Агглютинаты в пробирке	+++	+++	++++ Агглютинаты в пробирке
Общий билирубин, мкмоль/л	30	30	99	40,8
Прямой билирубин, мкмоль/л	4,3	5,5	55	17,3
ЛДГ, Ед./л	912	883	296	307
Миелограмма	Полиморфный к/м	Полиморфный к/м	Полиморфный к/м	Полиморфный к/м
Цитогенетика	46XX	46XX	46XY	46XX
Имунофенотипирование	б/о	б/о	-	б/о
Антитела к ДНК, антиядерные антитела	отр.	отр.	-	отр.
Имуноглобулины	N	N	N	N
Другие исследования	Молекулярная генетика	-	Молекулярная генетика	Молекулярная генетика

Таблица 5
Клиническая презентация, лечение, ответ, исход синдрома Фишера–Эванса

Характеристика пациента	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3	Пациент 4
Проявления СФЭ	Лимфаденопатия, периодически спленомегалия, лихорадка, гингивит, внезапные боли в животе, слабость, обморок, головная боль, бледность, синяки	Слабость, бледность, синяки, бронхит, гайморит	Бледность, желтушность кожи, синяки, профузное носовое кровотечение, боли в животе	Головная боль, анемия, полиморфный кожный геморрагический синдром, кровоизлияния в слизистые оболочки, носовые, десневые кровотечения, стоматит
Терапия СФЭ 1-й линии	ГКС	ВВИГ ГКС	ВВИГ ГКС	ВВИГ ГКС
Ответ на 1-ю линию	Да	Да	Да	Нет
Терапия СФЭ 2-й линии	ММФ	ММФ	ММФ	ММФ Ритуксимаб Циклофосфан
Ответ на 2-ю линию	Временный	Да	Да	Временный, только по анемии (ММФ)
Количество рецидивов ИТП + АИГА	Около 8	6	4	Около 7
Спленэктомия	Да	Нет	Нет	Нет (не проведена в связи с тяжелым состоянием)
Ответ на спленэктомию	Нет	-	-	-
Исход	Смерть после спленэктомии (генерализованный геморрагический синдром)	Ремиссия 23 мес. на терапии	Ремиссия 18 мес. на терапии	Смерть во время ИСТ (внутричерепное кровоизлияние)

Клиническое наблюдение № 1. Пациентка, 2003 год рождения, диагноз ИТП впервые был установлен в возрасте 7 лет. В дебюте заболевания проводили общепринятую терапию повторными курсами ВВИГ и ГКС (стандартные дозы и пульс-терапия) без значимого эффекта. Учитывая тяжелое резистентное течение ИТП, назначили терапию ритуксимабом – 375 мг/м², N4, и ромиплостим – 5 мкг/кг коротким курсом; был достигнут полный ответ. Через 8 месяцев вновь зарегистрировано снижение коли-

чества тромбоцитов, в связи с чем повторно назначили ритуксимаб – 375 мг/м², N4, и ромиплостим – 5–10 мкг/кг коротким курсом; вновь был достигнут полный ответ, который сохранялся почти 2 года. При очередном эпизоде заболевания проводили курсы ВВИГ с достижением парциального ответа. Была предпринята попытка терапии циклоспорином А – 5 мг/кг, которая оказалась неэффективна. Очередной курс терапии ромиплостимом также не дал эффекта. Для дальнейшей терапии пациентка

поступила в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России. При обследовании отмечена тромбоцитопения; по данным миелограммы, клеточность костного мозга нормальная, мегакариоцитарный росток расширен; стандартная цитогенетика костного мозга показала нормальный женский кариотип. Во время обследования состояние пациентки резко ухудшилось за счет болей в животе, развития синкопального состояния, после которых появились слабость и головная боль. По данным КТ, было исключено кровоизлияние в головной мозг. В общем анализе крови обнаружено снижение гемоглобина до 57 г/л, повышение ретикулоцитов, единичные шизоциты, тромбоциты – $35 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты – $9,3 \times 10^9/\text{л}$, лейкоцитарная формула без особенностей. Визуально в пробирке с этилендиаминтетраацетатом (ЭДТА) выявлялось сладжирование эритроцитов по типу «монетных столбиков». В биохимическом анализе крови обнаружено повышение ЛДГ, снижение гаптоглобина. Прямая и непрямая пробы Кумбса положительные. На основании совокупности данных был установлен диагноз «синдром Фишера–Эванса». С помощью дополнительных обследований не удалось выявить подлежащую причину заболевания. В качестве неотложной терапии провели курс метилпреднизолона – 30 мг/кг/сут, 3 дня. Была достигнута ремиссия. Далее назначили поддерживающую терапию ММФ – 45 мг/кг/сут, ремиссия сохранялась. Через год (после самостоятельной отмены ММФ) развился рецидив заболевания. По месту жительства после безуспешной терапии повторными курсами ВВИГ и ГКС была выполнена экстренная спленэктомия, но ремиссии достичь не удалось. Пациентка умерла от множественных геморрагических осложнений в ранний послеоперационный период.

Клиническое наблюдение № 2. Пациентка, 2000 год рождения, заболела ИТП в возрасте 9 лет после перенесенной ОРВИ. Проводилась терапия преднизолоном с достижением временного ответа. В связи с повторным эпизодом тромбоцитопении была начата терапия дексаметазоном, N6, и дексаметазоном + ВВИГ, N2, – достигнут временный ответ. В качестве терапии второй линии пациентка получала α -интерферон, подкожно, около 2,5 года; в период терапии поддерживался парциальный тромбоцитарный ответ, утраченный при снижении дозы. Для продолжения терапии пациентку направили в НМИЦ ДГОИ им. Рогачева Минздрава России, где в связи с хроническим рецидивирующим течением ИТП назначили терапию элтромбопагом – 50–75 мг/сут. Во время терапии удалось достичь парциального ответа, который был утрачен после присоединения ОРВИ. Элтромбопаг был заменен на ромиплостим: на дозе 10 мкг/кг/нед. был достигнут

стабильный тромбоцитарный ответ длительностью 15 месяцев. После очередного эпизода ОРВИ, осложненного верхнечелюстным синуситом, тромбоцитарный ответ вновь был потерян. При обследовании в общем анализе крови, кроме тромбоцитопении, выявили снижение гемоглобина, лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево до миелоцитов и метамиелоцитов, ретикулоцитоз, нормобласты и единичные шизоциты, ускоренное СОЭ. В биохимии крови: общий билирубин и его фракции – в норме, повышение ЛДГ. Положительная проба Кумбса. По данным миелограммы: сохранение всех ростков кроветворения, злокачественных клеток не обнаружено. Трепанобиопсия: степень миелофиброза – 0. Диагностирован синдром Фишера–Эванса. С помощью доступных исследований подлежащих причин СФЭ выявить не удалось. Проведенная терапия ВВИГ оказалась без ответа. Назначен преднизолон – 2 мг/кг/сут; через 2 недели была достигнута полная ремиссия, но сохранялась положительная проба Кумбса (стала негативной через 8 месяцев). В качестве поддерживающей терапии назначили ММФ; терапию преднизолоном отменяли очень медленно (общая длительности терапии – 8 месяцев). В данный момент терапия ММФ продолжается 2 года, сохраняется полная ремиссия, планируется начало отмены терапии.

Клиническое наблюдение № 3. Пациент, 2006 год рождения, после ОРВИ в возрасте 7 лет выявлена тромбоцитопения. Установлен диагноз «ИТП». Инициальная терапия проводилась с применением ВВИГ и метилпреднизолона – достигнут полный ответ. При повторном эпизоде заболевания на фоне тромбоцитопении развилось тяжелое носовое кровотечение со снижением гемоглобина до 77 г/л. Проведен повторный курс ВВИГ с метилпреднизолоном, достигнут ответ. При очередном ухудшении состояния пациент был направлен в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России. При обследовании в общем анализе крови, кроме тромбоцитопении, выявлена анемия средней степени тяжести, лейкоциты и ретикулоциты в норме. Биохимия крови: повышение билирубина за счет непрямой фракции. Положительная проба Кумбса. По данным миелограммы, описан клеточный костный мозг. Установлен диагноз «синдром Фишера–Эванса». Подлежащих причин заболевания не выявлено. Терапия стандартными дозами преднизолона не оказала эффекта, после курса ВВИГ был достигнут полный тромбоцитарный ответ. Назначена поддерживающая терапия ММФ. Через 3 месяца от начала терапии отмечено ухудшение состояния: после перенесенной ОРВИ развился болевой абдоминальный синдром. При обследовании: количество тромбоцитов в норме; снижение гемоглобина до 89 г/л; повышение билирубина; положительная проба

Кумбса. После курса терапии преднизолоном уровень гемоглобина нормализован. На данный момент поддерживающая терапия ММФ продолжается около 1,5 года.

Клиническое наблюдение № 4. Пациентка, 1999 год рождения. Диагноз «ИТП, тяжелая форма» впервые установлен в возрасте 12 лет. Терапия повторными курсами преднизолона и ВВИГ позволяла достичь временного частичного ответа. В возрасте 14 лет диагностировали аутоиммунный тиреозит, девочка получала заместительную терапию. Для дальнейшего лечения направлена в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России. В связи с отсутствием удовлетворительного ответа на проводимую терапию назначен элтромбопаг – 50–75 мг/сут; достигнут частичный ответ, купированы кровотечения, но в связи с повышением уровня печеночных ферментов терапия остановлена. В дальнейшем, в течение 6 месяцев, получала ромиплостим – 9 мкг/кг/нед., в этот период поддерживался флюктуирующий тромбоцитарный ответ. Во время терапии ромиплостимом был диагностирован аутоиммунный гепатит. Терапия ромиплостимом была остановлена, назначена ИСТ. На фоне начала терапии ГКС нормализовались печеночные трансаминазы, сохранялся тромбоцитарный ответ. В качестве поддерживающей терапии назначили ММФ, начали медленное снижение дозы ГКС, при этом появилась тенденция к усугублению тромбоцитопении. При возвращении терапевтической дозы ГКС, назначении курсов ВВИГ и возобновлении ромиплостима тромбоцитарный ответ не достигнут. Было запланировано проведение спленэктомии. За неделю до операции состояние пациентки ухудшилось, развилось длительное носовое кровотечение. В общем анализе крови: тяжелая тромбоцитопения, снижение гемоглобина, в пробирке с ЭДТА визуально определялась агглютинация эритроцитов по типу «монетных столбиков». Проба Кумбса резко положительная. Интерпретация группы крови невозможна. На основании совокупности данных установлен диагноз «синдром Фишера–Эванса». В качестве неотложной терапии назначены мегадозы метилпреднизолона – без эффекта. Проводились заместительные трансфузии тромбоцитарной массы. В качестве терапии второй линии СФЭ в связи с тяжестью состояния начата комбинированная ИСТ ритуксимабом и циклофосфаном. Через неделю от начала ИСТ состояние стабилизировалось, разрешился геморрагический синдром. При обследовании отмечен прирост уровня гемоглобина, агглютинация эритроцитов отсутствовала, стало возможным определение группы крови, но сохранялась положительная проба Кумбса и тромбоцитопения. Через 3 недели от начала ИСТ состояние вновь ухудши-

лось, внезапно появились головная боль, повторная рвота, угнетение сознания, остановка дыхания. При проведении КТ диагностировано кровоизлияние в ствол головного мозга. Пациентка умерла через неделю в реанимационном отделении.

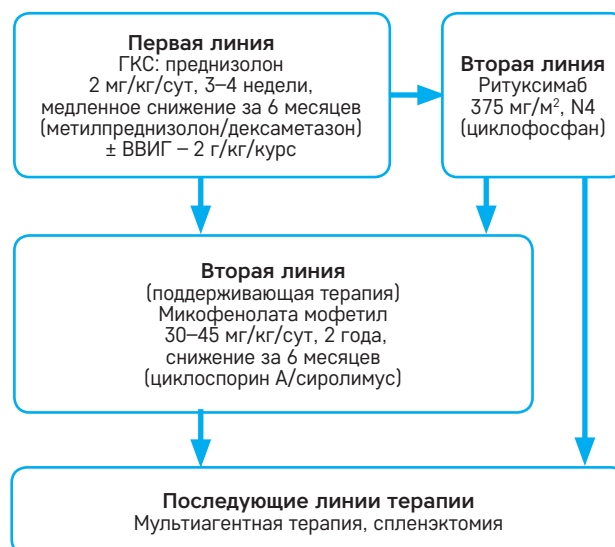
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

СФЭ – достаточно редкое заболевание. В случаях, когда СФЭ презентуется с изолированной ИТП, а вторая цитопения развивается через несколько месяцев или даже лет, установить диагноз сразу невозможно. В наблюдаемой нами группе частота развития СФЭ составила 3,2% среди пациентов с установленной ранее ИТП. Одному ребенку СФЭ был диагностирован через 4 месяца после первого выявления ИТП (пациент 3); трое других пациентов получали длительную терапию, направленную на ИТП, и развили вторую цитопению (АИГА) в течение от 34 до 53 месяцев после диагностированной ИТП. Все пациенты получали предшествующую терапию ИТП первой линии (ГКС и ВВИГ), и трое пациентов получали терапию препаратами второй линии, в том числе ритуксимаб (пациентка 1) и агонисты тромбоцетиновых рецепторов (пациенты 1, 2, 4).

Представленные случаи иллюстрируют необходимость осторожности в отношении развития СФЭ у пациентов с изолированной ИТП (а также при АИГА), особенно у пациентов с тяжелым рецидивирующим течением заболевания, имеющих другие аутоиммунные заболевания, какие-либо отклонения в анализах крови, кроме тромбоцитопении, или при объективном осмотре. Необходимо также помнить о важности определения пробы Кумбса при первичной диагностике ИТП и далее в период наблюдения за пациентами, а у пациентов с ИТП и АИГА – базального

Схема

Алгоритм терапии пациентов с СФЭ в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России



уровня сывороточных иммуноглобулинов для выявления ПИД. Во всех случаях СФЭ необходимо проводить дополнительное обследование, в том числе с применением молекулярно-генетических методов, с целью поиска возможной причины развития вторичного СФЭ. К сожалению, в описанных случаях с помощью проведенных исследований нам не удалось уточнить причины развития СФЭ. Пациентам был установлен диагноз «синдром Фишера–Эванса, неклассифицированный»: в 3 случаях – идиопатический, в одном случае (пациентке 4) – вторичный (?) на основании сочетания с другими аутоиммунными состояниями (аутоиммунный тиреоидит и аутоиммунный гепатит).

Арсенал препаратов для терапии многих аутоиммунных заболеваний сходен. Принимая во внимание, что прогноз при иммунных цитопениях в рамках СФЭ достаточно неблагоприятный, обычно рекомендуют длительную комбинированную ИСТ. В статье представлен список препаратов, применяемых в различных клиниках для терапии СФЭ. Алгоритм терапии пациентов с СФЭ в НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России – на схеме. Все описанные в статье пациенты с СФЭ получали ИСТ. В двух случаях проявления СФЭ удалось контролировать длительным приемом ГКС с постепенным переходом на поддерживающую терапию ММФ: одна пациентка достигла полного ответа и не нуждается в другой терапии в течение 2 лет; второй пациент достиг стойкого тромбоцитарного ответа, но периодически нуждается в дополнительной кратковременной терапии ГКС в связи с рецидивами АИГА. В других случаях у пациентов развилась резистентность к ГКС, ответ на ММФ потерян. Одной из пациенток выполнена спленэктомия, но ответа достичь не удалось; у другой – на комбинированной ИСТ ритуксимабом и циклофосфамидом – ответ достоверно не был оценен из-за смерти через 4 недели от начала терапии. Летальный исход у обеих пациенток с резистентным течением СФЭ – результат геморрагических осложнений, обусловленных тяжелой тромбоцитопенией. Таким образом, в крайне малочисленной группе наблюдаемых нами пациентов с СФЭ двое остаются живы на поддерживающей терапии и двое умерли, несмотря на проводимую терапию, тем не менее это иллюстрирует крайне серьезный прогноз при СФЭ в сравнении, например, с пациентами с изолированной ИТП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром Фишера–Эванса – хроническое рецидивирующее заболевание, не просто комбинация иммунных цитопений, а состояние, вызванное глубокой дисрегуляцией иммунной системы. Зачастую СФЭ ассоциируется с другими аутоиммунными состояниями или является проявлением других аутоиммунных, лимфопролиферативных заболеваний или первичного иммунодефицита. Во всех случаях необходимо проводить тщательный диагностический поиск с целью выявления вторичных форм СФЭ и выбора подходящей терапии. ИТП может быть первым проявлением заболевания и развивается в рецидивах СФЭ, необходимо помнить о возможности развития второй цитопении на протяжении длительного периода (возможно, пожизненно), особенно у пациентов с тяжелым, резистентным к терапии или рецидивирующим течением ИТП и при ассоциации с другими аутоиммунными состояниями и заболеваниями.

У большинства пациентов течение СФЭ носит тяжелый рецидивирующий характер. Тромбоцитопения в рамках СФЭ значительно более агрессивна и чаще сопряжена с развитием угрожающих жизни геморрагических осложнений, чем при первичной ИТП. Цитопении при СФЭ могут быть резистентны к проводимой ИСТ и спленэктомии. Длительная иммуносупрессивная терапия СФЭ сопряжена со значительной токсичностью и является одним из факторов риска развития угрожающих жизни инфекций. В целом СФЭ характеризуется значительной смертностью от инфекционных и геморрагических осложнений. Необходимы дальнейшее изучение этиологии и патогенеза развития СФЭ, наблюдение за пациентами, выявление возможных предикторов тяжести заболевания и разработка оптимальной стратегии терапии.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Е.В. Сунцова <http://orcid.org/0000-0002-8404-1800>
И.И. Калинина <http://orcid.org/0000-0002-0813-5626>
У.Н. Петрова <http://orcid.org/0000-0002-1258-8281>
А.В. Пшонкин <http://orcid.org/0000-0002-2057-2036>
Г.А. Новичкова <http://orcid.org/0000-0002-2322-5734>
А.А. Масчан <http://orcid.org/0000-0002-0016-6698>

Литература

1. Norton A., Roberts I. Management of Evans syndrome. *Br J Haematol* 2006 Jan; 132 (2): 125–37.
2. Michel M., Chanet V., Dechartres A., Morin A.S., Piette J.C., Cirasino L., Emilia G., Zaja F., Ruggeri M., Andrès E., Bierling P., Godeau B., Rodeghiero F. The spectrum of Evans syndrome in adults: new insight into the disease based on the analysis of 68 cases. *Blood* 2009 Oct 8; 114 (15): 3167–72.
3. Aladjidi N., Fernandes H., Leblanc T.,

- Vareliette A., Rieux-Laucat F., Bertrand Y., Chambost H., et al. Evans Syndrome in Children: Long-Term Outcome in a Prospective French National Observational Cohort. *Front Pediatr* 2015 Sep 29; 3: 79.
4. Miano M. How I manage Evans Syndrome and AIHA cases in children. *Br J Haematol* 2016 Feb; 172 (4): 524–34.
 5. Jaime-Pérez J.C., Guerra-Leal L.N., López-Razo O.N., Méndez-Ramírez N., Gómez-Almaguer D. Experience with Evans syndrome in an academic referral center. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2015 Jul-Aug; 37 (4): 230–5.
 6. Dosi R.V., Ambaliya A.P., Patell R.D., Patil R.S., Shah P.J. A case report of Evans Syndrome. *Indian J Med Sci* 2012 Mar-Apr; 66 (3–4): 82–5.
 7. Porcaro F., Valenzise M., Candela G., Chiera F., Corica D., Pitrolo E., Santucci S., Romeo M., Nigro S., Zirilli G. Evans Syndrome: A case report. *Pediatr Med Chir* 2014 Aug 31; 36 (4): 167–69.
 8. Savaşan S., Warriier I., Ravindranath Y. The spectrum of Evans' syndrome. *Arch Dis Child* 1997 Sep; 77 (3): 245–8.
 9. Cines D.B., Liebman H., Stasi R. Pathobiology of secondary immune thrombocytopenia. *Semin Hematol* 2009 Jan; 46 (1 Suppl 2): S2–14.
 10. Podjasek J.C., Abraham R.S. Autoimmune cytopenias in common variable immunodeficiency. *Front Immunol* 2012 Jul 24; 3: 189.
 11. Pituch-Noworolska A., Siedlar M., Kowalczyk D., Szaflarska A., Błaut-Szlósarczyk A., Zwonarz K. Thrombocytopenia in common variable immunodeficiency patients - clinical course, management, and effect of immunoglobulins. *Cent Eur J Immunol* 2015; 40 (1): 83–90.
 12. Aladjidi N., Leverger G., Leblanc T., Picat M.Q., Michel G., Bertrand Y., Bader-Meunier B., et al. Centre de Référence National des Cytopénies Auto-immunes de l'Enfant (CEREVANCE). New insights into childhood autoimmune hemolytic anemia: a French national observational study of 265 children. *Haematologica* 2011; 96 (5): 655–63.
 13. Tamaddoni A., Yousefghahari B., Khani A., Esmaeilidooki M., Barari Sawadkouhi R., Mohammadzadeh I. Isolated thrombocytopenia; a report of a rare presentation of childhood systemic lupus erythematosus (SLE). *Caspian J Intern Med* 2015 Summer; 6 (3): 174–6.
 14. Seidel M.G. Autoimmune and other cytopenias in primary immunodeficiencies: pathomechanisms, novel differential diagnoses, and treatment. *Blood* 2014 Oct 9; 124 (15): 2337–44.
 15. Costallat G.L., Appenzeller S., Costallat T. Evans syndrome and systemic lupus erythematosus: clinical presentation and outcome. *Joint Bone Spine* 2012 Jul; 79 (4): 362–4.
 16. Stepensky P., Rensing-Ehl A., Gather R., Revel-Vilk S., Fischer U., Nabhani S., Beier F., et al. Early-onset Evans syndrome, immunodeficiency, and premature immunosenescence associated with tripeptidyl-peptidase II deficiency. *Blood* 2015 Jan 29; 125 (5): 753–61.
 17. Korkmaz H., Bugdaci M.S., Temel T., Dagli M., Karabagli P. Autoimmune hepatitis-primary biliary cirrhosis overlap syndrome concomitant with immune hemolytic anemia and immune thrombocytopenic purpura (Evans syndrome). *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013 Apr; 37 (2): e45–50.
 18. Koti K., Thumma R.R., Nagarajan S., Mathi A. Hashimoto's thyroiditis associated Evans syndrome: A rare case report on the clustered autoimmune disease triad. *Indian J Endocrinol Metab* 2013 Jul; 17 (4): 736–9.
 19. Simon O.J., Kuhlmann T., Bittner S., Müller-Tidow C., Weigt J., Wiendl H., Meuth S.G. Evans syndrome associated with sterile inflammation of the central nervous system: a case report. *J Med Case Rep* 2013 Dec 3; 7: 262.
 20. Liang Y., Zhang L., Gao J., Hu D., Ai Y. Rituximab for children with immune thrombocytopenia: a systematic review. *PLoS One* 2012; 7 (5): e36698.
 21. Bader-Meunier B., Aladjidi N., Bellmann F., Monpoux F., Nelken B., Robert A., Armari-Alla C., et al. Rituximab therapy for childhood Evans syndrome. *Haematologica* 2007; 92 (12): 1691–4.
 22. Carey E.J., Somaratne K., Rakela J. Successful rituximab therapy in refractory autoimmune hepatitis and Evans syndrome. *Rev Med Chil* 2011; 139 (11): 1484–7.
 23. Kashif M., Qureshi A., Adil S.N., Khurshid M. Successful use of rituximab in Evans syndrome and refractory immune thrombocytopenic purpura. *J Pak Med Assoc* 2010; 60 (1): 64–5.
 24. Farruggia P., Macaluso A., Tropia S., Genova S., Paolicchi O., Di Marco F., D'Angelo P. Effectiveness of cyclosporine and mycophenolatemofetil in a child with refractory Evans syndrome. *Pediatr Rep* 2011 Jun 16; 3 (2): e15.
 25. Bride K.L., Vincent T., Smith-Whitley K., Lambert M.P., Blesing J.J., Seif A.E., Manno C.S., et al. Sirolimus is effective in relapsed/refractory autoimmune cytopenias: results of a prospective multi-institutional trial. *Blood* 2016 Jan 7; 127 (1): 17–28.
 26. Tabchi S., Hanna C., Kourie H.R., Aftimos P., El Osta L., Ghosn M. Successful treatment of Evans syndrome with Tacrolimus. *Invest New Drugs* 2015 Feb; 33 (1): 254–6.
 27. Font J., Jiménez S., Cervera R., García-Carrasco M., Ramos-Casals M., Campdelacreu J., Ingelmo M. Splenectomy for refractory Evans' syndrome associated with antiphospholipid antibodies: report of two cases. *Ann Rheum Dis* 2000; 59 (11): 920–3.
 28. 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.
 29. Oyama Y., Papadopoulos E.B., Miranda M., Traynor A.E., Burt R.K. Allogeneic stem cell transplantation for Evans syndrome. *Bone Marrow Transplant* 2001 Nov; 28 (9): 903–5.
 30. Gonzalez-Nieto J.A., Martin-Suarez I., Quattrino S., Ortiz-Lopez E., Muñoz-Beamud F.R., Colchero-Fernández J., Alcoucer-Diaz M.R. The efficacy of romiplostim in the treatment of severe thrombocytopenia associated to Evans syndrome refractory to rituximab. *Lupus* 2011 Oct; 20 (12): 1321–3.