



VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Medicinos studijų programa

Klinikinės medicinos instituto Vaikų ligų klinika

Indrė Urbaitė, VI kursas, 17 grupė

VIENTISŲJŲ STUDIJŲ MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

Vaikų imunitinės trombocitopenijos (ITP) kraujavimo simptomų sunkumas ir gydymas

Bleeding Severity and Treatment of Immune Thrombocytopenia (ITP) in Children

Darbo vadovas

Doc. dr. Sonata Šaulytė Trakymienė

Katedros arba Klinikos vadovas

Prof. dr. Augustina Jankauskienė

Vilnius, 2025.

Studento elektroninio pašto adresas indre.urbaite@mf.stud.vu.lt

TURINYS

1. SANTRAUKA.....	3
2. SUMMARY	4
3. SANTRUMPOS	5
4. ĮVADAS.....	6
4.1 Tyrimo tikslas	8
4.2 Tyrimo uždaviniai.....	8
5. LITERATŪROS APŽVALGA.....	8
5.1 Literatūros paieška.....	8
5.2 Imuninės trombocitopenijos apibrėžimas ir klasifikacija	9
5.3 Imuninės trombocitopenijos epidemiologija	9
5.4 Imuninės trombocitopenijos etiopatogenezė	10
5.5 Vaikų imuninės trombocitopenijos klinikinė išraiška.....	11
5.6 Vaikų imuninės trombocitopenijos diagnostika	12
5.7 Vaikų imuninės trombocitopenijos kraujavimo sunkumo vertinimas	13
5.8 Vaikų imuninės trombocitopenijos gydymas	14
5.8.1 Gydymo tikslai, indikacijos ir atsako vertinimas	14
5.8.2 Pirmos eilės gydymas.....	15
5.8.3 Antros eilės gydymas.....	16
5.8.4 Trečios eilės gydymas	17
5.9 Vaikų imuninės trombocitopenijos įtaka gyvenimo kokybei	18
6. TYRIMO METODAI.....	18
6.1 Tiriamųjų atranka.....	18
6.2 Duomenų rinkimas	19
6.3 Kraujavimo sunkumo laipsnio vertinimo metodika.....	20
6.4 Atsako į gydymą vertinimo metodika.....	20
6.5 Statistinė duomenų analizė	21
7. REZULTATAI.....	22
7.1 Demografiniai ir klinikiniai rodikliai	22

7.2	Kraujavimo sunkumo laipsnis.....	26
7.3	Kraujavimo sunkumo laipsnio ryšys su pacientų demografinėmis ir klinikinėmis ypatybėmis.....	27
7.4	Gydymo ypatumai	29
7.4.1	Hospitalizacijos trukmė ir pacientų pasiskirstymas pagal gydymo taktiką	29
7.4.2	Taikyti gydymo metodai	30
7.4.3	Atsakas į gydymą	31
7.4.4	Nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo dažnis	32
7.5	Ligos eiga	33
8.	REZULTATŲ APTARIMAS	34
8.1	Demografiniai ir klinikiniai rodikliai	34
8.2	Kraujavimo sunkumo laipsnis.....	36
8.3	Gydymo ypatumai	37
8.4	Ligos eiga	38
8.5	Tyrimo privalumai ir trūkumai	39
9.	IŠVADOS	39
10.	PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS	40
11.	LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	40

1. SANTRAUKA

Įvadas. Imuninė trombocitopenija yra dažniausia vaikų įgyta trombocitopenija ir įgytas kraujavimo sutrikimas, pasižymintis įvairiais klinikiniais simptomais ir nenuspėjama eiga. Iki šiol Lietuvoje trūko duomenų apie imunine trombocitopenija sergančių vaikų klininius požymius ir gydymo ypatumus.

Tyrimo tikslas. Įvertinti imunine trombocitopenija sergančių vaikų kraujavimo sunkumo laipsnį, taikytą gydymą ir ligos eigą.

Tyrimo metodai. Atlikta retrospektyvinė analizė Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Vaikų onkohematologijos skyriuje nuo 2018-01-01 iki 2023-12-31 gydytų vaikų, sergančių imunine trombocitopenija. Į tyrimą įtraukti pacientai, atitinkantys nustatytus įtraukimo ir neįtraukimo kriterijus. Vertinti pacientų demografiniai, klinikiniai ir gydymo duomenys. Kraujavimo sunkumo laipsnis nustatytas pagal Buchanan ir Adix kraujavimo skalę. Atsako į gydymą vertinimui taikyti

Tarptautinės darbo grupės rekomenduoti kriterijai. Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant IBM SPSS programą.

Rezultatai. Į analizę įtraukti 68 naujai diagnozuota imunine trombocitopenija sergantys pacientai. Pacientų amžiaus mediana (IQR) siekė 4 (1 – 7,75) metus; dauguma priklausė 1–5 metų amžiaus grupei (38,2 %) ir buvo berniukai (51,5 %). Daugiausia atvejų nustatyta žiemą (32,4 %). Apie 72,1 % pacientų prieš diagnozę persirgo infekcija, dažniausiai – ūmine viršutinių kvėpavimo takų (57,1 %). Kraujavimo simptomai pasireiškė 97,1 % tiriamųjų, dažniausiai – petechijos (82,4 %) ir ekchimozės odoje (76,5 %). Pradinio trombocitų skaičiaus mediana (IQR) buvo $5,5 (3 - 10) \times 10^9/l$. Vidutinis kraujavimo sunkumo laipsnis nustatytas 54,4 % pacientų. Berniukų kraujavimo sunkumo laipsnio mediana buvo statistiškai reikšmingai didesnė nei mergaičių ($p = 0,03$). Aktyvaus gydymo taktika taikyta 77,9 % pacientų. Pacientų, kuriems pasirinkta stebėjimo taktika, pradinio trombocitų skaičiaus mediana buvo didesnė nei pacientų, kuriems taikytas aktyvus gydymas ($p < 0,001$). Intraveniniu imunoglobulinu gydyti 75 % vaikų. Atsakas arba visiškas atsakas į gydymą pasiektas 86,5 % atvejų. Nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 15,1 % aktyviai gydytų pacientų. Lėtinė ligos fazė nustatyta 1,5 % tiriamųjų.

Išvados. Imuninė trombocitopenija dažniausiai diagnozuota 1–5 metų amžiaus berniukams, persirgusiems ūmine viršutinių kvėpavimo takų infekcija, žiemos sezono metu. Dažniausi kraujavimo simptomai buvo petechijos ir ekchimozės odoje. Daugumai pacientų pasireiškė vidutinio sunkumo kraujavimas, o berniukams nustatytas statistiškai reikšmingai sunkesnis kraujavimo laipsnis. Daugeliui vaikų taikyta aktyvaus gydymo taktika, dažniausiai – intraveninio imunoglobulino monoterapija, pasižymėjusi veiksmingumu ir saugumu. Ligos eiga dažniausiai buvo gerybinė.

Raktažodžiai: gydymas, imuninė trombocitopenija, kraujavimo sunkumas, trombocitai, vaikai.

2. SUMMARY

Introduction. Immune thrombocytopenia is the most common acquired thrombocytopenia and bleeding disorder in children, characterized by a variety of clinical manifestations and an unpredictable course. To date, there has been a lack of data on the clinical presentation and treatment patterns of children with immune thrombocytopenia in Lithuania.

The aim of the study. To assess the severity of bleeding, treatment approaches, and disease course in children with immune thrombocytopenia.

Methods. A retrospective analysis of children with immune thrombocytopenia treated in the Children's Oncohematology Unit of Vilnius University Hospital Santaros Clinics from January 1,

2018, to December 31, 2023, was conducted. The study included patients who met the inclusion and exclusion criteria. Demographic, clinical, and treatment data of the patients were assessed. The severity of bleeding was determined using the Buchanan and Adix bleeding score. The response to treatment was evaluated using the criteria recommended by the International Working Group. Statistical data analysis was performed using IBM SPSS software.

Results. A total of 68 patients with newly diagnosed immune thrombocytopenia were included in the analysis. The median age (IQR) of the patients was 4 (1–7.75) years; the majority were in the 1–5-year age group (38.2%) and were male (51.5%). Most cases occurred during winter (32.4%). Approximately 72.1% of patients had a history of infection prior to diagnosis, most commonly an acute upper respiratory tract infection (57.1%). Bleeding symptoms were observed in 97.1% of the patients, most frequently petechiae (82.4%) and ecchymosis (76.5%) on the skin. The median (IQR) initial platelet count was $5.5 (3–10) \times 10^9/L$. Moderate bleeding severity was observed in 54.4% of the patients. The median bleeding severity score was statistically significantly higher in boys than in girls ($p = 0.03$). Active treatment was provided to 77.9% of the patients. The median initial platelet count in patients managed with a watch-and-wait strategy was higher than in those who received active treatment ($p < 0.001$). Intravenous immunoglobulin was used in 75% of the cases. A response or complete response to treatment was observed in 86.5% of cases. Adverse reactions were noted in 15.1% of patients who received active treatment. The chronic phase of the disease was observed in 1.5% of patients.

Conclusions. Immune thrombocytopenia was most commonly diagnosed in boys aged 1–5 years who had recently suffered from an acute upper respiratory tract infection during the winter season. The most frequent bleeding symptoms were petechiae and ecchymoses on the skin. Most patients had moderate bleeding, with boys experiencing a statistically significantly higher bleeding severity. The majority of children were treated actively, most often with intravenous immunoglobulin monotherapy, which proved to be both effective and safe. The disease course was mostly benign.

Keywords: treatment, immune thrombocytopenia, severity of bleeding, platelets, children.

3. SANTRUMPOS

CTL – citotoksiniai T limfocitai

ELI – Elektroninė ligos istorija

FcR – receptorius antikūno Fc fragmentui

GKK – gliukokortikosteroidai

GP – glikoproteinai
 GPIIb/IIIa – glikoproteinas IIb/IIIa
 GPIb/IX – glikoproteinas Ib/IX
 HCV – hepatito C virusas
 IBLs – Imuninės trombocitopeninės purpuros kraujavimo skalė (angl. *The immune thrombocytopenic purpura bleeding score*)
 IgG – imunoglobulinas G
 IQR – tarpkvartilinis plotis (angl. *Interquartile range*)
 ITP – imuninė trombocitopenija
 ITP-BAT – Imuninės trombocitopenijos specifinė kraujavimo skalė (angl. *Immune thrombocytopenia – specific Bleeding Assessment Tool*)
 IVIG – intraveninis imunoglobulinas
 max – maksimali reikšmė
 min – minimali reikšmė
 MMR – tymų, epideminio parotito, raudonukės vakcina
 r_s – Spirmeno koreliacijos koeficientas
 PI – pasikliautinis intervalas
 RTX – rituksimabas
 TLK-10-AM – Tarptautinės statistinės ligų ir sveikatos sutrikimų klasifikacijos dešimtasys pataisytas ir papildytas leidimas, Australijos modifikacija
 TPO – trombopoetinas
 TPO-RA – trombopoetino receptorių agonistai
 VUL SK – Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos
 ŽIV – žmogaus imunodeficito virusas

4. ĮVADAS

Imuninė trombocitopenija (ITP) yra reta liga, atsirandanti dėl autoimuninių mechanizmų sąlygotos trombocitų destruktijos arba sumažėjusios trombocitų gamybos (1). Kasmet nustatomi 2–7 nauji ITP atvejai 100 000 vaikų (2). Nepaisant retumo, ITP laikoma dažniausia vaikų įgyta trombocitopenija ir įgytu kraujavimo sutrikimu (1,3).

Vaikų ITP pasižymi gerybine eiga ir didele spontaninės remisijos tikimybe 6-12 mėnesių laikotarpiu, kai pasveiksta 60-80 % pacientų, tačiau apie 25 % atvejų išsivysto lėtinė ligos forma (4). Dažniausiai pasireiškiantys simptomai yra kraujosruvos odoje – petechijos, ekchimozės, tačiau retais

atvejais gali prasidėti ir gyvybei pavojingas intrakranijinis kraujavimas (4). ITP turi neigiamos įtakos ne tik fizinei, bet ir psichologinei ITP sergančių pacientų sveikatai bei gyvenimo kokybei (1,5–9). ITP siejama su kasdieninės veiklos apribojimais, nuovargiu, nerimu ir depresija (10). ITP sergantys vaikai mokykloje praleidžia daugiau pamokų, rečiau užsiima sportine veikla (11).

Prognozuoti, kuriems vaikams pasireikš lengva simptomatika ir spontaninė remisija, sudėtinga (12,13). ITP sergančių pacientų kraujavimo rizika prastai koreliuoja su trombocitų skaičiumi (14). Trombocitų skaičius periferiniame kraujyje dažnai naudojamas ITP sunkumo ir atsako į gydymą vertinimui (15), tačiau simptomai gali palengvėti net ir nesant trombocitų skaičiaus pokyčių (1). Siekiant kiekybiškai ir objektyviai įvertinti ITP kraujavimo simptomus, jų pokyčius pacientų stebėsenos ar gydymo metu, kuriamos kraujavimo sunkumo vertinimo skalės (1,16), tačiau ITP pacientų kraujavimo sunkumo vertinimas vis dar nėra standartizuotas (15).

Simptomų heterogeniškumas, ligos eigos nuspėjamumas, vieningos kraujavimo sunkumo vertinimo sistemos nebuvimas, pacientų ir jų tėvų nerimas dėl kraujavimo rizikos kelia nemažai iššūkių ir diskusijų klinikinėje praktikoje parenkant gydymo strategiją (11,16). Dauguma rekomendacijų vaikų ITP gydymo gairėse pasižymi labai žemu įrodymų lygmeniu (17,18). Be to, medikamentinis gydymas tik laikinai padidina trombocitų skaičių (19). Atsižvelgiant į galimą nepageidaujamą gydymo metodų poveikį, mažą vidinio kraujavimo dažnį, didelę savaiminės remisijos tikimybę bei duomenų apie gydymo įtaką ilgalaikės remisijos pasiekimui stygių, rekomenduojama pasirinkti stebėjimo taktiką, kai pasireiškia lengvi kraujavimo simptomai (11). Kita vertus, neskiriant ITP gydymo, didėja vaikų ir tėvų nerimas bei polinkis riboti įprastą kasdieninę veiklą (11).

Tyrimai, analizuojantys vaikų ITP charakteristikas ir gydymo ypatybes, suteikia vertingų įžvalgų apie ligos naštą, eigą, skirtingų gydymo galimybių privalumus ir trūkumus, tačiau tokių tyrimų vis dar trūksta (4). 2019 m. Amerikos hematologijos draugijos (angl. *American Society of Hematology*) gairėse pabrėžiamas poreikis tyrimų, kurie naudotų geresnę vaikų ITP kraujavimo sunkumo klasifikaciją bei nagrinėtų kraujavimo rizikos veiksnius, gydymo metodų veiksmingumą ir šalutinį poveikį (17).

Atsižvelgiant į tai, jog Lietuvoje ITP sergančių vaikų problematika nėra plačiai išnagrinėta, šiuo darbu siekiama įvertinti ITP sergančių vaikų kraujavimo sunkumą, gydymo ypatumus ir ligos eigą, remiantis Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų (VUL SK) Vaikų onkohematologijos skyriuje 2018–2023 m. gydytų vaikų ligos istorijų duomenimis. Šio darbo rezultatai gali suteikti reikšmingų įžvalgų apie ligos charakteristikas ir gydymo tendencijas pacientams, jų artimiesiems, sveikatos priežiūros specialistams, mokslininkams ar kitiems asmenims, dirbantiems su ITP sergančiais vaikais.

4.1 Tyrimo tikslas

Įvertinti imunine trombocitopenija sergančių vaikų kraujavimo sunkumo laipsnį, taikytą gydymą ir ligos eigą.

4.2 Tyrimo uždaviniai

1. Įvertinti imunine trombocitopenija sergančių vaikų demografinius rodiklius (amžius, lytis) ir klinikines ypatybes (sezoniškumas, provokuojantys veiksniai, trombocitų skaičius, kraujavimo simptomai).
2. Nustatyti imunine trombocitopenija sergančių vaikų kraujavimo sunkumo laipsnį ir jo ryšį su pacientų demografinėmis bei klinikinėmis ypatybėmis.
3. Įvertinti imunine trombocitopenija sergančių vaikų gydymo ypatumus.
4. Įvertinti imunine trombocitopenija sergančių vaikų ligos eigą.

5. LITERATŪROS APŽVALGA

5.1 Literatūros paieška

Mokslinės literatūros paieška vykdyta naudojant *PubMed*, *Web of Science*, *ScienceDirect* duomenų bazes ir specializuotą informacijos paieškos sistemą *Google Scholar*. Informacijos paieškai naudoti šie raktažodžiai ir jų deriniai anglų kalba: *children, pediatric, immune thrombocytopenia, idiopathic thrombocytopenic purpura, epidemiology, etiology, pathogenesis, symptoms, bleeding severity, diagnostics, treatment, quality of life*. Bibliografiniams įrašams rinkti, tvarkyti ir cituoti buvo naudota *Zotero* programa. Straipsnių publikavimo laikotarpis nebuvo ribojamas, tačiau prioritetas teiktas per pastaruosius 5 metus publikuotiems straipsniams. Į literatūros apžvalgą įtraukti pilno teksto straipsniai anglų kalba, nagrinėjantys vaikų imuninės trombocitopenijos terminologiją, klasifikaciją, epidemiologiją, etiopatogenezę, klinikinę išraišką, kraujavimo sunkumo vertinimą, diagnostiką, gydymą ar įtaką pacientų gyvenimo kokybei. Apžvelgiant purpura ir kitomis hemoraginėmis būklėmis sergančių vaikų statistiką Lietuvoje, remtasi Higienos instituto duomenimis.

5.2 Imuninės trombocitopenijos apibrėžimas ir klasifikacija

Imuninė trombocitopenija – tai įgyta autoimuninė liga, kuriai būdingas izoliuotas trombocitų skaičiaus sumažėjimas periferiniame kraujyje (trombocitų skaičius mažesnis nei $100 \times 10^9/l$) (3,17). Tarptautinės statistinės ligų ir sveikatos sutrikimų klasifikacijos dešimtajame pataisytame ir papildytame leidime, Australijos modifikacijoje (TLK-10-AM) vis dar galima rasti ankstesnį ligos pavadinimą – idiopatinė trombocitopeninė purpura (D69.3) (2,20). Pavadinimas pakeistas 2009 m., siekiant pabrėžti su imuniniais procesais susijusią ligos kilmę (21). Terminas „purpura“ nuspręsta atsisakyti, nes daugeliui pacientų kraujavimo simptomai nepasireiškia arba yra nežymūs (21).

ITP klasifikuojama pagal ligos trukmę ir etiologiją (12). Pagal trukmę po diagnozės nustatymo ITP klasifikuojama į tris fazes: naujai diagnozuota ITP (trunka iki 3 mėnesių), persistuojanti ITP (trunka nuo 3 iki 12 mėnesių) ir lėtinė ITP (trunka ilgiau nei 12 mėnesių) (17). Pagal etiologiją ITP skirstoma į pirminę ir antrinę (2). Pirminė ITP yra izoliuotas sutrikimas, nesusijęs su kitomis trombocitopeniją galinčiomis sukelti ligomis, ir sudaro apie 80 % atvejų (2,17). Su amžiumi didėja rizika susirgti antrine ITP, kuri nustatoma apie 20 % atvejų ir yra sąlygojama kitų būklių (2,17). Atskirti pirminę ir antrinę ITP svarbu dėl skirtingų gydymo principų (12,22). Šiame darbe pagrindinis dėmesys bus skiriamas pirminės vaikų ITP ypatybėms.

5.3 Imuninės trombocitopenijos epidemiologija

Pediatrinėje populiacijoje ITP paplitimas siekia 4–5 atvejus 100 000 vaikų (2). Lietuvoje nėra tikslios statistikos apie ITP sergančių vaikų skaičių. Higienos instituto Sveikatos statistinių duomenų portale pateikta tik bendra informacija apie purpurą ir kitomis hemoraginėmis būklėmis (D69) sergančių asmenų skaičių (23). Higienos instituto duomenimis, 2023 m. D69 ligų grupės diagnozė nustatyta 879 vaikams (0–17 m. amžiaus) (23).

Reikšmingos įtakos ITP dažniui turi pacientų amžius ir lytis (24). Sutrikimas gali pasireikšti bet kuriame amžiuje, tačiau dažniausiai suserga 2–5 metų vaikai (25). Bendroje populiacijoje ITP būdingesnis moterims, tačiau vaikystėje sutrikimas dažniau nustatomas berniukams (24). Mergaičių sergamumas padidėja paauglystėje (24,26). Suaugusiųjų populiacijoje per metus nustatoma mažiau naujų atvejų (2–4 atvejai 100 000 suaugusiųjų), tačiau ligos paplitimas yra didesnis (9–26 atvejai 100 000 suaugusiųjų), nes vyresniame amžiuje didesnė lėtinės ITP rizika (2). 2014 m. atliktame tyrime mažesnis Prancūzijos gyventojų sergamumas ITP nustatytas užjūrio regionuose, kuriuose daugiausia gyvena afroamerikiečiai (27). Panašūs rezultatai pateikti ir 2020 m. Teksaso bei Filadelfijos vaikų ligoinėse atliktame tyrime, kuriame mažesnis ITP paplitimas nustatytas tarp juodaodžių, ne ispanų kilmės vaikų (28).

5.4 Imuninės trombocitopenijos etiopatogenezę

ITP pasižymi sudėtinga, iki galo neištirta, daugelį imuninės sistemos komponentų apimančia patogeneze (29). ITP pasireiškia dėl įvairių autoimuninių procesų, kurie sąlygoja trombocitų destruktiją kraujyje, blužnyje, kepenyse arba sutrikdo trombocitopoezę kaulų čiulpuose (29–31). Trombocitai yra bebranduoliai kraujo forminiai elementai, kurie formuojasi iš megakariocitų ir gyvuoja apie 7–10 dienų (32). Hemostazė yra viena svarbiausių trombocitų funkcijų, todėl sumažėjus jų kiekiui gali pasireikšti kraujavimo simptomai (26,32). Iškelta hipotezė, jog patogeneziniai mechanizmai, nulemiantys kraujyje cirkuliuojančių trombocitų skaičiaus sumažėjimą, tarp ITP pacientų skiriasi (33).

Sergant ITP, autoimuninio mechanizmo vystymuisi reikšmingos įtakos turi reguliacinių T limfocitų bei reguliacinių B limfocitų, palaikančių pusiausvyrą tarp imuninio atsako ir imuninės tolerancijos, trūkumas arba sutrikusi jų funkcija (30,31). Organizme sutrinka imuninė tolerancija trombocitų ir megakariocitų antigenams, todėl pradedami produkuoti autoantikūnai (26,29,34). Antitrombocitiniai antikūnai, daugiausia imunoglobulinai G (IgG), prisitvirtina prie trombocitų glikoproteinų (GP) (26,30). Antitrombocitiniai antikūnai dažniausiai nukreipti prieš glikoproteiną IIb/IIIa (GPIIb/IIIa) ir glikoproteiną GPIb/IX (GPIb/IX) (29). Antikūnais opsonizuotus trombocitus blužnyje ir kepenyse fagocituoja makrofagai, kurie yra aktyvinami per receptorių antikūno Fc fragmentui (FcR) (2,30). Fagocituotų trombocitų antigenai stimuliuoja folikulinis T limfocitus pagalbininkus (angl. *follicular T helper cells*), kurie paskatina B limfocitų proliferaciją ir diferenciaciją į autoreaktyvias plazmines ląsteles, gaminančias dar daugiau antitrombocitinių antikūnų (30). Antitrombocitiniai antikūnai taip pat skatina trombocitų apoptozę, komplemento sistemos aktyvaciją, sukelia trombocitų disfunkciją, sutrikdydami adheziją, bei jungiasi prie megakariocitų ir slopina jų vystymąsi (29,30,32,35). Antitrombocitiniai antikūnai nustatomi 50–60 % pacientų – tai rodo, jog trombocitų skaičiaus sumažėjimui turi įtakos ir alternatyvūs procesai (31,32). ITP sergantiems pacientams taip pat būdingi autoreaktyvūs CD8+ citotoksiniai T limfocitai (CTL) (31). CTL sukelia trombocitų ir megakariocitų destruktiją arba sutrikdo trombocitų susidarymą, slopindami megakariocitų brendimą ir apoptozę (29,32–34,36).

Pirminė ITP išsivysto nesant pagrindinės ligos (26), tačiau renkant anamnezę dažnai paaiškėja, jog vaikas prieš keletą savaičių persirgo ūmine virusine infekcija (apie 55 % atvejų) arba neseniai buvo paskiepytas (3,37). Pavyzdžiui, yra duomenų apie ryšį tarp ITP ir tymų, epideminio parotito, raudonukės vakcinos (MMR), tačiau rizika susirgti ITP po vakcinacijos (1 ITP atvejis iš 40 000 vakcinos dozių) yra mažesnė nei natūraliai persirgus virusine infekcija (per metus 1 ITP atvejis iš 20 000) (38).

Antrinės ITP atveju identifikuojama pagrindinė liga, sąlygojanti autoimuninius procesus (31). Antrinė ITP išsivysto dėl lėtinių infekcijų (pavyzdžiui, žmogaus imunodeficitu viruso (ŽIV), hepatito C viruso (HCV), *Helicobacter pylori*), autoimuninių ligų (pavyzdžiui, reumatoidinio artrito, sisteminės raudonosios vilkligės, antifosfolipidinio sindromo, autoimuninio tiroidito), imunodeficitu (pavyzdžiui, imunoglobulino A deficito, įprasto kintamojo imunodeficitu) ir hematologinių navikų (pavyzdžiui, lėtinės limfocitų leukemijos, limfomos) (2). Išanalizavus 2004–2019 m. tarptautinio ITP pacientų registro duomenis, nustatyta, jog pagrindinės vaikų antrinės ITP priežastys yra infekcinės ir autoimuninės ligos (39).

5.5 Vaikų imuninės trombocitopenijos klinikinė išraiška

Sveikiems asmenims hemostazės procesai įprastai nesutrunka, kol trombocitų skaičius yra ne mažesnis nei $30 \times 10^9/l$, o spontaninis kraujavimas gali pasireikšti, kai trombocitų skaičius yra mažesnis nei $10 \times 10^9/l$ (32). Nors trombocitų skaičius, mažesnis nei $20\text{--}30 \times 10^9/l$, siejamas su didesne kraujavimo ir mirties rizika (2), ITP sergančių pacientų kraujavimo rizika ne visada koreliuoja su trombocitopenijos lygiu (17). Sergant ITP, dėl trombocitų disfunkcijos, kraujavimo simptomų gali atsirasti ir tada, kai trombocitų skaičius yra didesnis nei $30 \times 10^9/l$ (32). Kita vertus, dėl neaiškių priežasčių, sunkios trombocitopenijos atveju, ITP pacientams kraujavimo simptomai pasireiškia rečiau nei ITP nesergantiems ir panašų trombocitų skaičių turintiems asmenims (22). Iškelta viena iš hipotezių, jog kraujavimo riziką ITP pacientams gali sumažinti trombocitų mikrodalelės (angl. *platelet microparticles*) – iš trombocitų membranos ir citoplazmos susidaranti 0,2–2,0 μm dydžio pūslelė, pasižyminti prokoaguliaciniu aktyvumu (22). Palyginus su sveikais asmenimis, ITP sergančių pacientų kraujyje nustatoma didesnė trombocitų mikrodalelių koncentracija (22).

ITP sergančių pacientų simptomatika yra heterogeniška (17). Daugumai vaikų atsiranda lengvi kraujavimo simptomai – kraujosruvos odoje (petechijos, ekchimozės) arba epistaksis (1,3). Kraujavimo simptomų neturi apie 10 % naujai diagnozuota ITP ir 30–40 % lėtine ITP sergančių vaikų (2). Retesniais atvejais pasitaiko kraujavimas iš burnos ir vidaus organų gleivinių arba intrakranijinis kraujavimas, kuris siejamas su didele mirties rizika (3). Skirtingai nei esant krešėjimo faktorių sutrikimams, kraujavimas į sąnarius ITP sergantiems pacientams nebūdingas (2). Didžiausias kraujavimo dažnis stebimas tarp paauglių, mažiausias tarp 1–3 metų amžiaus vaikų (3). Sunkus kraujavimas yra retas, nepriklausomai nuo trombocitopenijos lygio (22). Sisteminės literatūros apžvalgos duomenimis, sunkus gleivinių kraujavimas vaikams pasireiškia dažniau nei suaugusiems – atitinkamai sudaro apie 20,2 % ir 9,6 % atvejų, o intrakranijinis kraujavimas vaikų populiacijoje

yra retesnis nei suaugusiųjų – atitinkamai nustatomas apie 0,4 % ir 1,4 % atvejų (15). Intrakranijinis kraujavimas turėtų būti įtarimas pasireiškus galvos skausmui, vėmimui, traukuliams, židininei neurologiniai simptomatikai, sutrikus sąmonei ir po neseniai patirtos galvos traumos (26). Lėtinis kraujavimas didina geležies stokos anemijos riziką (2).

Nepriklausomai nuo skiriamo gydymo, vaikų ITP daugeliu atvejų yra savaime per kelias savaites ar mėnesius praeinantis sutrikimas (13). Spontaninė remisija pasireiškia daugiau nei pusei sergančių vaikų: 1 metų amžiuje – apie 74 %, 1–6 metų amžiuje – apie 67 %, 10–20 metų amžiuje – apie 62 % pacientų (17). Iki 70 % vaikų remisiją pasiekia per 6 mėnesius (12). Lėtinė ITP išsivysto maždaug 20–25 % vaikų (40). Suaugusiems lėtinė ITP pasireiškia dažniau ir sudaro apie 70–80 % atvejų (41). Remiantis perspektyvinio kohortinio tyrimo rezultatais, per 12 mėnesių pasireiškianti remisija siejasi su jaunesniu vaikų amžiumi (ypač jaunesniu nei 1 metai), didesniu kraujavimo sunkumo laipsniu diagnozės nustatymo metu bei nedelsiant skiriamu gydymu intraveninio imunoglobulino (IVIG) ir gliukokortikosteroidų (GK) deriniu (13). Praėjus 2 metams po diagnozės nustatymo, vaikų lėtinės ITP remisijos tikimybė siekia 50 %, o praėjus 5 metams – 76 % (42).

5.6 Vaikų imuninės trombocitopenijos diagnostika

Specifinio tyrimo, patvirtinančio ITP diagnozę, nėra (43). Pirminė ITP diagnozuojama ekskliudavus kitas ligas, galinčias sukelti trombocitopeniją (3,12,37,44). Pirminės ITP diagnozė pagrindžiama remiantis anamnezės ir fizinės apžiūros duomenimis, bendro kraujo tyrimo ir periferinio kraujo tepinėlio mikroskopijos rezultatais (43,44).

Daugelio pacientų pagrindinis nusiskundimas yra staiga atsiradusios kraujosruvos odoje (37). Šeiminėje anamnezėje įprastai nėra ITP sergančių asmenų (37). Bendro kraujo tyrimo rodikliai, išskyrus trombocitopeniją, dažniausiai yra normos ribose (26,44). Periferinio kraujo tepinėlio mikroskopija padeda ekskliuduoti pseudotrombocitopeniją, įtarti paveldimas ar kitas trombocitopenijos priežastis (43,44). Prieš pradedant gydymą rekomenduojama atlikti tiesioginę Kumbso reakciją (įsitikinti, ar nėra autoimuninės hemolizinės anemijos), nustatyti imunoglobulinų koncentracijas (įsitikinti, ar nėra imunodeficito) (44). Nustačius papildomus kraujo forminių elementų kiekybinius ar morfologinius pokyčius, nesant atsako į paskirtą gydymą arba stebint hepatosplenomegaliją ir (ar) limfadenopatiją – rekomenduojama atlikti kaulų čiulpų aspiraciją, biopsiją, citogenetinius tyrimus (44). Antitrombocitinių antikūnų nustatymas rutiniškai neatliekamas dėl nepakankamo tyrimo jautrumo (37,43). Įtariant antrinę ITP, gali būti svarstomi papildomi tyrimai: molekuliniai genetiniai, antinuklearinių antikūnų, antifosfolipidinių antikūnų, skydliaukės funkcijos, antikūnų prieš skydliaukės peroksidazę ar tyrimai dėl infekcijų (pvz., *H. pylori*, HCV, ŽIV)

(3,37,44,45). Antrinė ITP dažniausiai įtariama vaikams, kurie yra vyresnio amžiaus ir (ar) serga lėtine ITP (44).

5.7 Vaikų imuninės trombocitopenijos kraujavimo sunkumo vertinimas

Kraujavimo sunkumas turi tiesioginės įtakos ITP pacientų mirtingumui, gyvenimo kokybei ir gydymo strategijos parinkimui (15). Kiekybiniam ir objektyviam ITP sergančių pacientų kraujavimo sunkumo įvertinimui yra sukurtos įvairios skalės (1), tačiau nėra bendro sutarimo dėl jų naudojimo būtinybės klinikinėje praktikoje (15,16).

Įvairiuose klinikuose tyrimuose, nagrinėjančiuose ligos simptomatiką, naudojamos skirtingos skalės, todėl iškyla sunkumų lyginant tyrimų rezultatus (15). Vaikų ir suaugusiųjų ITP sunkaus kraujavimo dažnį analizavusioje sisteminėje literatūros apžvalgoje nustatyta, jog žema kraujavimo vertinimo kokybė pasižymėjo daugiau nei pusė (65,8 %) tyrimų (15). Žemos kraujavimo vertinimo kokybės tyrimuose vertintas tik kraujavimo buvimas ar nebuvimas, arba lokalizacija, arba nebuvo tikslaus sunkumo laipsnio apibrėžimo (15). Aukšta kokybė pasižymėjo tyrimai, kuriuose kraujavimo sunkumui vertinti naudotos specifinės, ITP pacientams sukurtos, skalės (15,46). Pagrindinės skalės, kurios įvairiuose tyrimuose yra naudojamos vertinti ITP sergančių vaikų kraujavimo sunkumą: Buchanan ir Adix kraujavimo skalė (angl. *Buchanan and Adix bleeding score*), Modifikuota Buchanan ir Adix kraujavimo skalė (angl. *Modified Buchanan and Adix bleeding score*), Imuninės trombocitopeninės purpuros kraujavimo skalė (angl. *The immune thrombocytopenic purpura bleeding score*, IBLS), Imuninės trombocitopenijos specifinė kraujavimo skalė (angl. *Immune thrombocytopenia – specific Bleeding Assessment Tool*, ITP-BAT) (16,47–50). Nors ITP kraujavimo vertinimo skalės dažnai naudojamos moksliniuose tyrimuose (2), nėra bendro sutarimo dėl jų naudojimo būtinybės klinikinėje praktikoje (16). Viena iš galimų skalių pritaikymą praktikoje ribojančių priežasčių – papildomos laiko sąnaudos (2).

Buchanan ir Adix kraujavimo skalė yra plačiai naudojama klinikuose tyrimuose vaikų ITP kraujavimo sunkumui vertinti (15,46,48). Ji pasižymi geru patikimumu (angl. *reliability*) ir pagrįstumu (angl. *validity*) (15). Šia skale vertinamas bendras ITP sergančių vaikų kraujavimo sunkumas laipsniais nuo 0 (kraujavimo nėra) iki 5 (gyvybei pavojingas arba mirtinas kraujavimas) (48). Taip pat autoriai sukūrė papildomas skales, kuriomis kraujavimo sunkumas gali būti įvertintas atskirai skirtingose lokalizacijose – nosyje, burnos gleivinėje ir odoje – laipsniais nuo 0 (kraujavimo nėra) iki 4 (sunkus) (48). Schoettler ir kt. modifikavo Buchanan ir Adix kraujavimo skalę, siekdami patobulinti mažos kraujavimo rizikos pacientų, kuriems užtenka tik stebėjimo taktikos, atranką (16,49). Modifikuotoje skalėje 3 laipsnio kraujavimas papildomai suskirstytas į mažos rizikos

vidutinį kraujavimą ir didelės rizikos vidutinį kraujavimą (16,49). Vertinant pacientų simptomus pagal modifikuotą skalę, sprendimų dažnis pasirinkti stebėjimo taktiką, padidėjo (16,49).

IBLS skale vertinamas odos, burnos, nosies, plaučių, virškinamojo trakto, intrakranijinio ir subkonjunktyvinio kraujavimo sunkumas laipsniais nuo 0 (nėra) iki 2 (žymus kraujavimas) (16,47). Dėl didesnio vertinamų parametrų skaičiaus, šią skalę sunkiau pritaikyti klinikinėje praktikoje (16,45). Klinikiniuose tyrimuose IBLS skalė plačiau naudojama suaugusiems (15,46).

ITP-BAT yra naujausia skalė, pasiūlyta Tarptautinės darbo grupės (angl. *International Working Group*). Šia skale vertinamas kraujavimo sunkumas trijose srityse (odoje, gleivinėse ir vidaus organuose) laipsniais nuo 0 (kraujavimo nėra) iki 3 arba 4 (priklausomai nuo srities), o mirtinas kraujavimas vertinamas 5 laipsniais (16,46,51). ITP-BAT skalė skirta įvertinti ITP kraujavimo sunkumą tiek vaikams, tiek suaugusiems, tačiau jos validacijai reikia atlikti papildomus perspektyvinius klinikinius tyrimus (16,51).

5.8 Vaikų imuninės trombocitopenijos gydymas

5.8.1 Gydomo tikslai, indikacijos ir atsako vertinimas

Sprendimas dėl ITP sergančių vaikų gydymo poreikio priimamas įvertinus daugelį veiksnių, tokių kaip paciento amžius, kraujavimo simptomai, trombocitų skaičius, gretutinės ligos, vartojami vaistai, kraujavimo riziką didinančių intervencijų poreikis, galimas šalutinis terapijos poveikis, gyvenimo būdas bei psichosocialinės problemos (37,44). Į sprendimo dėl gydymo taktikos priėmimą svarbu įtraukti pacientą ir jo šeimos narius, atsižvelgti į jų poreikius (44). Gydymas skiriamas siekiant sustabdyti kraujavimą ar sumažinti jo riziką, padidinti trombocitų skaičių iki homeostazei adekvataus lygio ir pagerinti gyvenimo kokybę (44). Gydymo metu nesiekama normalizuoti trombocitų skaičiaus (37,44).

Atsižvelgiant į mažesnę sunkaus kraujavimo riziką, didesnę spontaninės remisijos tikimybę, galimą šalutinį gydymo poveikį, daugeliui pirmine ITP sergančių vaikų gydymas nėra indikuotinas (12,17,44). Naujai diagnozuota ITP sergantiems vaikams, kurių bendras kraujavimo sunkumo laipsnis yra ne didesnis nei 2 pagal Buchanan ir Adix kraujavimo skalę (kraujavimo nėra arba jis lengvas, pasireiškia tik kraujosruvomis odoje), rekomenduojama gydymo neskirti – pasirinkti stebėjimo taktiką (12,17,37,44). Pacientai ir jų tėvai turėtų būti supažindinti su ligos eiga, skatinami stebėti simptomus, konsultuojami, kaip sumažinti kraujavimo riziką ir kada kreiptis į gydymo įstaigą (44). Vaikai, kai jų trombocitų skaičius yra mažesnis nei $30 \times 10^9/l$, turėtų vengti veiklų, susijusių su didele traumų ir kraujavimo rizika, pavyzdžiui kontaktinių sporto šakų – futbolo, bokso (26). Pacientai taip pat turėtų vengti antitrombocitinį poveikį turinčių vaistų (pavyzdžiui, aspirino,

ibuprofeno) ir antikoagulantų (pavyzdžiui, heparino, varfarino) (26). Gydytas dažniausiai skiriamas, kai bendras kraujavimo sunkumo laipsnis pagal Buchanan ir Adix kraujavimo skalę siekia bent 3 balus (pasireiškia kraujavimas iš gleivinių ar vidaus organų) (37).

Jei kraujavimo nėra, o trombocitų skaičius padidėja bent du kartus nuo pradinio skaičiaus ir yra ne mažesnis nei $30 \times 10^9/l$ (nustatytas bent 2 kartus su mažiausiai 7 dienų pertrauka), vertinama, jog atsakas į gydymą yra (21). Visiško atsako į gydymą buvimas apibrėžiamas kaip kraujavimo nebuvimas ir trombocitų skaičius ne mažesnis nei $100 \times 10^9/l$ (nustatytas bent 2 kartus su mažiausiai 7 dienų pertrauka) (21). Jei yra kraujavimas arba trombocitų skaičius nepadidėja bent du kartus nuo pradinio skaičiaus, arba yra mažesnis nei $30 \times 10^9/l$ (nustatytas bent 2 kartus su mažiausiai 1 dienos pertrauka) – atsako į gydymą nėra (21).

5.8.2 Pirmos eilės gydymas

Gydant pirminę vaikų ITP pirmo pasirinkimo medikamentai yra gliukokortikosteroidai (GKK), intraveninis imunoglobulinas (IVIG) arba anti-D imunoglobulinas (12). Naujai diagnozuota ITP sergantiems vaikams, kuriems pasireiškė gyvybei negrėsmingas gleivinių kraujavimas ir (ar) suprastėjo gyvenimo kokybė, įprastai gydymas pradedamas nuo GKK (12,17). Rekomenduojama 5–7 dienas skirti prednizoloną po 2–4 mg/kg per parą peroraliai (12,17). Apie 75 % vaikų, vartojančių prednizoloną, trombocitų skaičius padidėja iki hemostazei adekvataus lygio per 2–7 dienas (12). Alternatyvūs GKK yra deksametazonas (skiriamas 4 dienas po 0,6 mg/kg per parą peroraliai ar intraveniškai, kartojamas po 2–4 savaitių) arba metilprednizolonas (skiriamas 3 dienas po 5–10 mg/kg per parą intraveniškai) (17,21,37,45). Tikslus GKK veikimo mechanizmas ITP atveju nežinomas (12,45). Manoma, jog GKK veikia slopindami autoantikūnus gaminančius limfocitus ir trombocitų fagocitozę vykdančius makrofagus (45). Atsakas į gydymą GKK pasireiškia per 2–14 dienų (45). Ilgalaikis GKK vartojimas gali sukelti įvairių šalutinių poveikių – svorio augimą, miego sutrikimus, nuotaikos svyravimus, kraujavimą iš virškinamojo trakto, hipertenziją, hiperglikemiją, todėl GKK turėtų būti skiriami kuo trumpesnę laikotarpį (12,37).

IVIG (vienkartinė 0,8–1,0 g/kg dozė) arba anti-D imunoglobulinas (vienkartinė 75 µg/kg dozė) padidina trombocitų skaičių iki hemostazei adekvataus lygio per 24–48 valandas, todėl dėl šių preparatų skyrimo dažniausiai svarstoma sunkauso kraujavimo atvejais (44). Esant poreikiui, IVIG arba anti-D imunoglobulino dozė kartojama (44). IVIG blokuoja makrofagų Fc receptorių, todėl prie šių receptorių negali jungtis autoantikūnais opsonizuoti trombocitai (45). IVIG galimi šalutiniai reiškiniai yra galvos skausmas, hipertenzija, alerginės reakcijos (45). Sunkesnės IVIG sukeltos nepageidaujamos reakcijos yra anafilaksija (imunoglobulino A trūkumą turintiems pacientams),

hemolizinė anemija, ūminis inkstų nepakankamumas, trombozė (12,45). Anti-D imunoglobulinas taip pat veikia sumažindamas trombocitų fagocitozę (12,45). Anti-D imunoglobulinais opsonizuoti eritrocitai užima makrofagų Fc receptorius, todėl prie jų nebegali jungtis trombocitai (12,45). Anti-D imunoglobulinas gali būti skiriamas tik tiems pacientams, kurių kraujas yra rezus teigiamas, tiesioginė Kumbso reakcija neigiama ir nebuvo atlikta splenektomija (44). Dažniausi anti-D imunoglobulino sukelti šalutiniai reiškiniai yra karščiavimas, šaltkrėtis, galvos skausmas (12,44). Reta, tačiau pavojinga anti-D imunoglobulino nepageidaujama reakcija yra intravaskulinė hemolizinė, kuri sukelia sunkaus laipsnio anemiją, dauginį organų nepakankamumą ir mirtį (12).

Esant skubios pagalbos poreikiui sunkaus nekontroliuojamo kraujavimo metu, gali būti skiriamas kombinuotas gydymas trombocitų masės transfuzija, intraveniniais GKK, IVIG ir (ar) anti-D imunoglobulinu (12,44).

Antrinės ITP gydymo pagrindą sudaro pagrindinės ligos gydymas (22). Sunkios arba gydymui atsparios antrinės ITP atvejais gali būti taikomi ir pirminės ITP gydymo metodai (45,52).

5.8.3 Antros eilės gydymas

Jei nėra atsako į pirmos eilės gydymo būdus, ar netoleruojamas jų šalutinis poveikis, skiriamas antros eilės gydymas (2,17). Pagrindiniai antros eilės gydymo būdai yra trombopoetino receptorių agonistai (TPO-RA), rituksimabas (RTX) arba splenektomija (17). 2019 m. Amerikos hematologų draugijos gairėse rekomenduojama pirmenybę teikti TPO-RA – eltrombopagui arba romiplostimui (17). TPO-RA veikia skatindami megakariocitų pirmtakų proliferaciją ir trombocitų susidarymą (53). Tyrimai rodo, jog TPO-RA persistuojančia ar lėtine ITP sergantiems vaikams efektyviai sumažina kraujavimo dažnį ir retai sukelia nepageidaujamus reiškinius (44). TPO-RA dažniausiai sukelia lengvus arba vidutinio sunkumo nepageidaujamus reiškinius, tokius kaip galvos ir pilvo skausmas, pykinimas ir vėmimas (53). Eltrombopagas vartojamas peroraliai (po 50–75 mg per parą), o romiplostimas leidžiamas po oda (po 1–10 µg/kg per savaitę) (21). Metaanalizės duomenimis, eltrombopagas ir romiplostimas panašūs savo veiksmingumu ir saugumu, tačiau eltrombopagą vartojantys vaikai pasižymi mažesne kraujavimo rizika (54). Renkantis, kurį TPO-RA paskirti, atsižvelgiama į vaistų kainą, pacientų gretutines ligas ir galimybę laikytis paskirto gydymo rekomendacijų (54). Atsakas į gydymą TPO-RA dažniausiai stebimas po 7–14 d. (26). Jei gydymas vienu iš TPO-RA yra neveiksmingas, vaistą galima pakeisti alternatyviu TPO-RA (44). Optimali gydymo TPO-RA trukmė nenustatyta (44). Rekomenduojama pradėti mažinti TPO-RA dozę po 6–12 mėnesių, jei gydymo metu trombocitų skaičius stabilizuojasi ir išlieka didesnis nei $50 \times 10^9/l$ (44). Nutraukus TPO-RA vartojimą, ilgalaikę remisiją pasiekia apie 10–30 % pacientų (45).

Atvejais, kai gydymas TPO-RA yra neveiksmingas, rekomenduojama skirti RTX (375 mg/m² intraveninė infuzija kartą per savaitę, 4 savaites) (21,26). RTX yra chimerinis anti-CD20 monokloninis antikūnas, kuris sukelia B limfocitų destruktiją ir taip sumažina antitrombocitinių antikūnų gamybą (45,55). Tarp lėtine ITP sergančių vaikų atsako dažnis į terapiją RTX siekia maždaug 50 % (37). Atsakas į gydymą pasireiškia per 7–56 dienas (21,26). Vartojant RTX, remisija dažniau pasireiškia paauglėms mergaitėms (37). RTX gali sukelti dilgėlinę, galvos skausmą, karščiavimą, šaltkrėtį, hipogamaglobulinemiją, didinti infekcijų riziką (37,44,45). Labai retais atvejais vartojant RTX pasireiškia progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija (26,37).

Splenektomija yra efektyvus antros eilės gydymo būdas (56), tačiau dėl didelės spontaninės remisijos tikimybės, infekcijų ir sepsio rizikos, ITP sergantiems vaikams atliekama labai retais atvejais (12,26). Trombocitai daugiausia fagocituojami blužnyje, todėl po splenektomijos ITP sergantiems pacientams trombocitų skaičius padidėja (45). 1997–2017 m. Splenektomijos registro duomenimis, tarp 239 ITP sergančių vaikų visiškai arba dalinis atsakas į splenektomiją nustatytas 93 % pacientų (56). Praėjus 5 metams po operacijos, atsakas į gydymą išlieka 60–70 % atvejų (57). Splenektomija įprastai svarstoma po nesėkmingo, ilgiau nei metus trunkančio, vyresnių nei 5 metų vaikų gydymo arba skubiai atliekama esant gyvybei grėsmingam, kitais būdais nesustabdomam kraujavimui (12,44). Prieš operaciją vaikas turėtų būti paskiepijamas nuo *Streptococcus pneumoniae*, B tipo *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* bei kitomis pagal amžių rekomenduojamomis vakcinomis (12,45,57). Po operacijos profilaktiškai skiriami antibiotikai (57). Nepaisant profilaktinių priemonių, po splenektomijos infekcija pasireiškia 11–16 % pacientų (57). Rečiau pasitaikančios splenektomijos komplikacijos yra trombozė (1,6–4,3 % atvejų), sunkus intraoperacinis ar pooperacinis kraujavimas (0,78 % atvejų) (57).

5.8.4 Trečios eilės gydymas

Jei pirmos ir antros eilės gydymo būdai yra neveiksmingi ar netoleruojami jų šalutiniai reiškiniai, gali būti pasiūlytas trečios eilės gydymas (12,45). Trečios eilės vaistams priskiriamas azatioprinas, ciklofosfamidą, ciklosporinas A, danazolas, dapsonas, mikofenolato mofetilis, vinka alkaloidai (vinblastinas, vinkristinas) (12,17). Atsako dažnis gydymą į šiais vaistais svyruoja nuo 30 iki 60 % (12). Trūksta klinikinių tyrimų, nagrinėjančių ir lyginančių trečios eilės vaistų veiksmingumą, gydant vaikų ITP (12). Naujausiose Amerikos hematologų draugijos ITP gairėse trečios eilės vaistų vartojimo rekomendacijos nepateikiamos (17,26).

5.9 Vaikų imuninės trombocitopenijos įtaka gyvenimo kokybei

ITP sergančių vaikų stebėsenos ir gydymo metu svarbu atkreipti dėmesį ne tik į pacientų trombocitopenijos lygį ar kraujavimo simptomus, bet ir į gyvenimo kokybę (2). Remiantis 2019 m. Amerikos hematologų draugijos gairėmis, suprastėjusi gyvenimo kokybė yra viena iš ITP sergančių vaikų gydymo indikacijų (17). Nors vaikų ITP pasižymi didele spontaniškos remisijos tikimybe ir retai pasireiškiančiu sunkaus laipsnio kraujavimu, pacientai bei jų šeimos nariai dažnai jaučia baimę ir nerimą (6). Tėvams didžiausią susirūpinimą kelia vaikų kraujavimo simptomai ir traumų rizika, o vaikams – apsilankymai ligoninėje, kraujo tyrimai ir įvairių kasdieninių veiklų apribojimas (7). ITP sergantys vaikai dažniau, nei suaugusieji pacientai, išgyvena dėl savo išvaizdos ir bando slėpti kraujavimo požymius po drabužiais, siekdami išvengti socialinės izoliacijos ir stigmatizacijos (8). Kasdieninių veiklų metu ITP sergantiems vaikams iškyla sunkumų sutelkti dėmesį (8). Fizinį aktyvumą riboja ne tik baimė dėl traumų rizikos, bet ir energijos trūkumas (8). Nuovargis yra vienas pagrindinių simptomų, turintis neigiamos įtakos gyvenimo kokybei (9,58). Nustatyta, jog ITP sergantys vaikai nuovargį patiria dažniau nei sveiki vaikai (9). Jungtinėse Amerikos Valstijose 2020 m. atliktame tyrime vidutinio sunkumo arba sunkus nuovargis pasireiškė 54 % vaikų ir 62 % paauglių, sergančių ITP (58). Manoma, jog nuovargio atsiradimui įtakos gali turėti fizinio aktyvumo apribojimai, socializacijos trūkumas, uždegiminių citokinų poveikis, gydymo šalutinis poveikis, anemija, miego sutrikimai, depresija ir kitos gretutinės ligos (1,2,5,58). Palyginus su sveikais bendraamžiais, depresijai būdingi simptomai tarp ITP sergančių vaikų nustatomi dažniau (59).

6. TYRIMO METODAI

Atlikta retrospektyvinė analizė, apimanti VUL SK Vaikų onkohematologijos skyriuje nuo 2018 m. sausio 1 d. iki 2023 m. gruodžio 31 d. hospitalizuotų pacientų, kuriems nustatyta naujai diagnozuota ITP, duomenis. Tyrimui gautas Bioetikos komiteto leidimas Nr. 2022/5-1436-908.

6.1 Tiriamųjų atranka

Iš VUL SK Elektroninės ligos istorijos (ELI) informacinės sistemos buvo gauti 133 nuasmeninti pacientų elektroninių ligų istorijų įrašai. Visi pacientai tiriamuoju laikotarpiu (2018 m. sausio 1 d. – 2023 m. gruodžio 31 d.) buvo hospitalizuoti VUL SK Vaikų onkohematologijos skyriuje su D69.3 diagnoze pagal TLK-10-AM klasifikaciją (idiopatinė trombocitopeninė purpura, ITP). Pašalinus dublikatus (pakartotinių hospitalizacijų įrašus), nustatyta, jog tiriamuoju laikotarpiu iš viso

buvo hospitalizuoti 92 pacientai. Į tyrimą buvo įtraukti pacientai, atitinkantys įtraukimo ir neįtraukimo kriterijus.

Tiriamųjų įtraukimo kriterijai:

- Pacientas jaunesnis nei 18 metų amžiaus.
- Periferiniame kraujyje nustatytas trombocitų skaičius $< 100 \times 10^9/l$.
- Naujai diagnozuota ITP (liga diagnozuota per pirmuosius 3 mėnesius nuo simptomų pradžios).

Tiriamųjų neįtraukimo kriterijai:

- Persistuojanti ITP (liga trunka ilgiau nei 3 mėnesius, bet trumpiau nei 12 mėnesių).
- Lėtinė ITP (liga išlieka ilgiau nei 12 mėnesių nuo diagnozės).
- Antrinė ITP (kai trombocitopeniją sukelia kita pagrindinė būklė, pvz., lėtinės infekcijos, autoimuninės ligos ar onkologinės ligos).
- ITP diagnozuota kaip gretutinė liga.
- Pancitopenija.

6.2 Duomenų rinkimas

Į tyrimą įtrauktų pacientų duomenys buvo surinkti iš ligos istorijų ir susisteminti naudojant *Microsoft Excel 365* programą. Atrinkti ir vertinti šie pacientų pirmosios hospitalizacijos duomenys: demografiniai (amžius, lytis), klinikiniai (ITP pasireiškimo sezoniškumas; provokuojantys veiksniai – infekcijos ir vakcinacija per mėnesį iki ITP diagnozės; kraujavimo simptomai; pradinis trombocitų skaičius) ir gydymo (hospitalizacijos trukmė, gydymo taktika ir metodai, nepageidaujamos reakcijos, atsakas į gydymą).

Pacientai pagal amžių buvo suskirstyti į keturias grupes (0 – <1 m., 1 – <5 m., 5 – <10 m. ir 10 – 18 m.).

Siekiant įvertinti ligos eigą, papildomai atrinkti ir analizuoti pakartotinių hospitalizacijų duomenys per 2018–2023 m. laikotarpį: pakartotinių hospitalizacijų dažnis, laikotarpio tarp hospitalizacijų trukmė, ITP fazė paskutinės hospitalizacijos metu.

Vertinant ligos eigą, pacientai pagal ITP fazę buvo suskirstyti į tris grupes:

- Naujai diagnozuota ITP: jei nebuvo pakartotinių hospitalizacijų arba jei laikotarpis tarp pirmos ir paskutinės hospitalizacijos truko iki 3 mėnesių;

- Persistuojanti ITP: jei laikotarpis tarp pirmos ir paskutinės hospitalizacijos truko nuo 3 iki 12 mėnesių;
- Lėtinė ITP: jei laikotarpis tarp pirmos ir paskutinės hospitalizacijos truko ilgiau nei 12 mėnesių.

6.3 Kraujavimo sunkumo laipsnio vertinimo metodika

Kraujavimo sunkumo laipsnis buvo vertintas retrospektyviai, remiantis elektroninėse ligų istorijose pateiktais ligos anamnezės ir objektyvios apžiūros duomenimis. Kraujavimo sunkumo laipsnio vertinimui naudota Buchanan ir Adix kraujavimo skalė (angl. *Buchanan and Adix bleeding score*) (48).

Pagal šią skalę ITP sergančių vaikų kraujavimo sunkumas vertinamas laipsniais nuo 0 (kraujavimo nėra) iki 5 (gyvybei pavojingas arba mirtinas kraujavimas), atsižvelgiant į pasireiškusių kraujavimo simptomų lokalizaciją, intensyvumą, medicininės pagalbos ar intervencijų poreikį ir grėsmę gyvybei (1 lentelė).

1 lentelė. Buchanan ir Adix kraujavimo skalė (48)

Bendras kraujavimo sunkumo laipsnis
0 – nėra naujų kraujavimo požymių.
1 – nežymus: kelios petechijos (iš viso ≤ 100) ir (arba) ≤ 5 mažos kraujosruvos (≤ 3 cm skersmens), be gleivinių kraujavimo.
2 – lengvas: daug petechijų (iš viso > 100) ir (arba) > 5 didelės kraujosruvos (> 3 cm skersmens), be gleivinių kraujavimo.
3 – vidutinis: atviras gleivinių kraujavimas (iš nosies, dantenų, virškinamojo trakto, kraujo pūslės burnaryklėje, menoragija ir kt.), nereikalaujantis skubios medicininės pagalbos ar intervencijos.
4 – sunkus: gleivinių kraujavimas arba įtariamasis vidinis kraujavimas (smegenyse, plaučiuose, raumenyse, sąnariuose ir kt.), reikalaujantis skubios medicininės pagalbos ar intervencijos.
5 – gyvybei pavojingas arba mirtinas: dokumentuota intrakranijinė kraujosruva arba bet kurios lokalizacijos gyvybei pavojingas ar mirtinas kraujavimas.

6.4 Atsako į gydymą vertinimo metodika

Atsakas į ITP gydymą buvo vertintas pacientams, kuriems buvo taikytas pirmos eilės medikamentinis gydymas, nepriklausomai nuo papildomų taikytų gydymo priemonių (trombocitų

masės transfuzija, eritrocitų masės transfuzija, traneksamo rūgštis ir (arba) dienogestas su etinilestradioliu).

Pacientai pagal taikytą pirmos eilės medikamentinį gydymą buvo suskirstyti į tris grupes:

- IVIG (intraveninis imunoglobulinas);
- GKK (geriamieji arba intraveniniai gliukokortikosteroidai);
- IVIG ir GKK kombinacija.

Atsako į ITP gydymą vertinimui buvo taikyti Tarptautinės darbo grupės (angl. *International Working Group*) rekomenduoti kriterijai (2 lentelė). Svarbu pažymėti, kad šiame darbe atsako į gydymą vertinimas yra preliminarus, nes kriterijai buvo pritaikyti tik iš dalies – ligos istorijose buvo pateikti tik hospitalizacijos metu atliktų tyrimų rezultatai, be duomenų apie trombocitų skaičiaus pokyčius praėjus bent savaitei po gydymo.

2 lentelė. Tarptautinės darbo grupės rekomenduojami atsako į ITP gydymą vertinimo kriterijai (21)

Atsakas į gydymą	Apibūdinimas
Visiškas atsakas	Kraujavimo nėra ir trombocitų skaičius yra ne mažesnis kaip $100 \times 10^9/l$ (nustatytas bent 2 kartus, su mažiausiai 7 dienų pertrauka)
Yra atsakas	Kraujavimo nėra, trombocitų skaičiaus padidėjo bent du kartus nuo pradinio skaičiaus ir yra ne mažesnis kaip $30 \times 10^9/l$ (nustatytas bent 2 kartus, su mažiausiai 7 dienų pertrauka)
Nėra atsako	Yra kraujavimas, trombocitų skaičius nepadidėja bent du kartus nuo pradinio skaičiaus arba išlieka mažesnis kaip $30 \times 10^9/l$ (nustatytas bent 2 kartus, su mažiausiai 1 dienos pertrauka)

6.5 Statistinė duomenų analizė

Statistinė duomenų analizė buvo atlikta naudojant IBM SPSS 29.0 versijos programinį paketą.

Kokybiniai kintamieji buvo aprašyti pateikiant absoliutų skaičių (n) ir santykinį dažnį procentais (%). Kokybinių požymių tarpusavio priklausomumui vertinti naudotas Chi kvadrato (χ^2) kriterijus, o esant mažam stebėjimų dažniui – Fišerio tikslusis kriterijus (angl. *Fisher's exact test*).

Kiekybinių kintamųjų atitikimas normaliajam skirstiniui buvo vertintas vizualiai (analizuojant duomenų pasiskirstymą histogramose ir kvantilių palyginimo diagramose) bei taikant Kolmogorovo–Smirnov kriterijų (angl. *Kolmogorov–Smirnov test*). Kadangi kiekybiniai duomenys nebuvo pasiskirstę pagal normalųjį skirstinį, jie aprašyti pateikiant medianą, tarpkvartilinį plotį (IQR, angl. *Interquartile range*), minimalią (min) ir maksimalią (max) reikšmes.

Dviejų nepriklausomų grupių kiekybiniai kintamieji buvo lyginami naudojant neparametrinį Mano-Vitnio U kriterijų (angl. *Mann–Whitney U test*). Daugiau nei dviejų nepriklausomų grupių kiekybiniai kintamieji buvo lyginami taikant neparametrinį Kruskalo-Voliso kriterijų (angl. *Kruskal-Wallis test*).

Kintamųjų tarpusavio ryšiui vertinti buvo naudojamas Spirmeno koreliacijos koeficientas (angl. *Spearman correlation coefficient, r_s*).

Statistinės analizės rezultatai buvo laikomi statistiškai reikšmingais, kai p reikšmė buvo mažesnė už pasirinktą reikšmingumo lygmenį $\alpha = 0,05$.

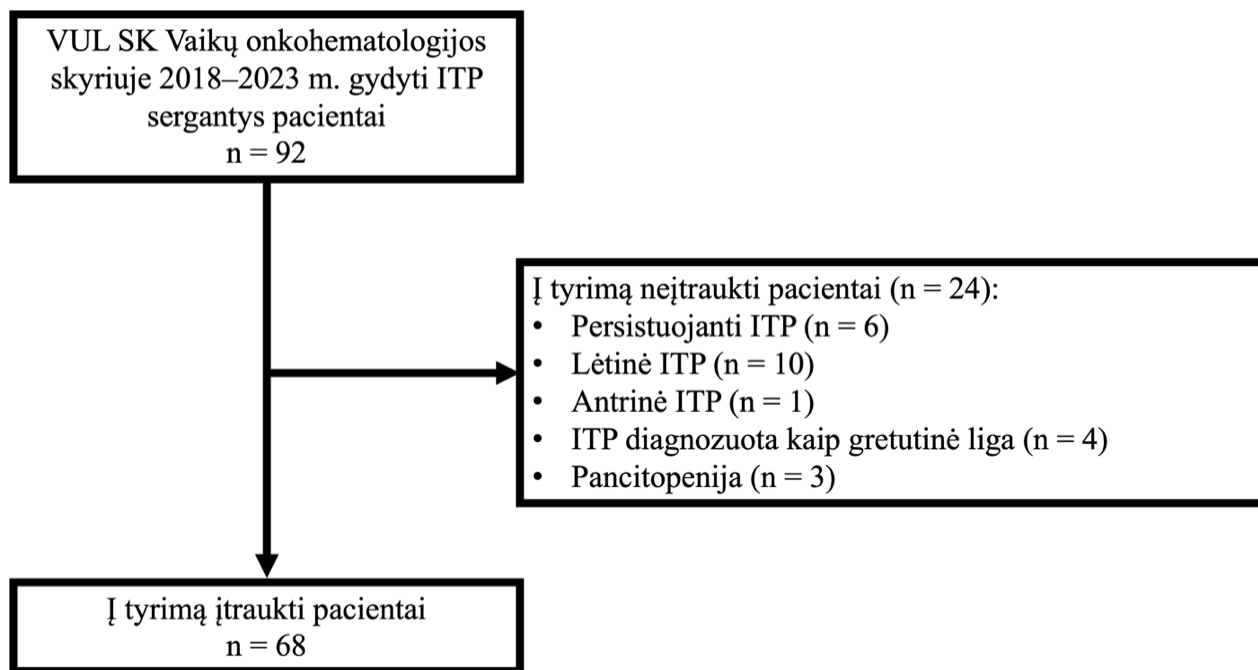
7. REZULTATAI

7.1 Demografiniai ir klinikiniai rodikliai

VUL SK Vaikų onkohematologijos skyriuje laikotarpiu nuo 2018 m. sausio 1 d. iki 2023 m. gruodžio 31 d. iš viso buvo gydyti 92 pacientai, sergantys ITP.

Į tyrimą buvo įtraukti 68 pacientai, kuriems nustatyta naujai diagnozuota ITP, remiantis tyrimo metodų dalyje aprašytais tiriamųjų įtraukimo ir neįtraukimo kriterijais.

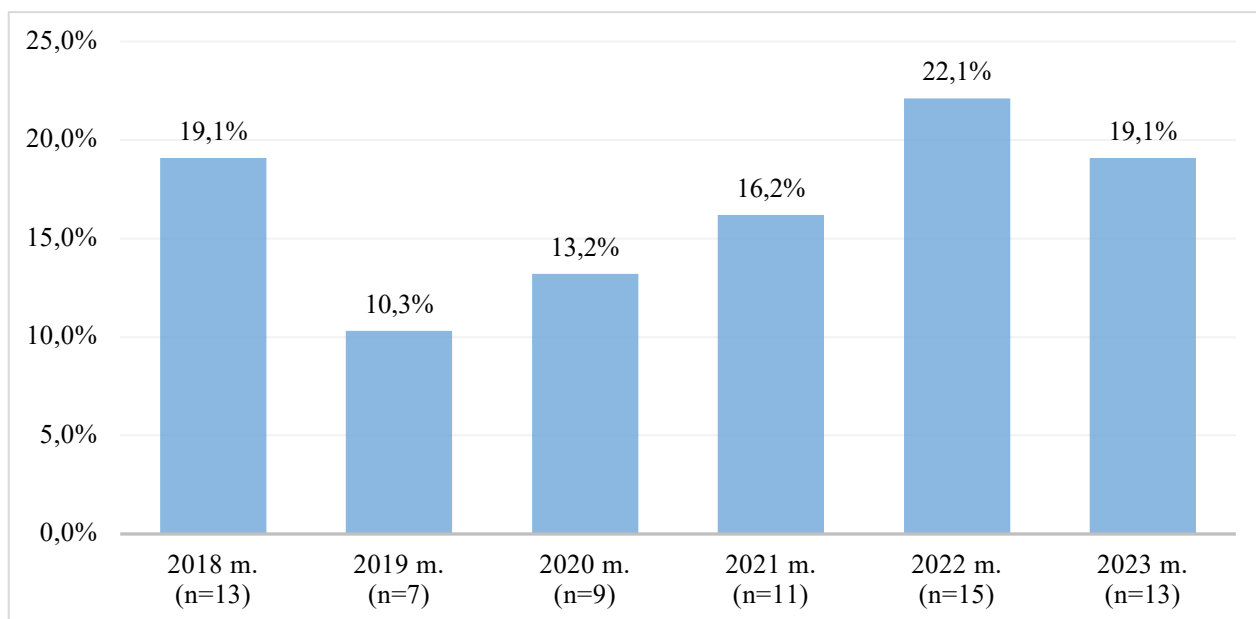
Tiriamųjų atrankos schema pateikta 1 paveiksle.



1 paveikslas. Tiriamųjų atrankos schema.

Daugiausia pacientų, kuriems nustatyta naujai diagnozuota ITP, buvo hospitalizuota 2022 m. (n = 15, 22,1 %), mažiausiai – 2019 m. (n = 7, 10,3 %).

Tiriamųjų pasiskirstymas pagal metus pateiktas 2 paveiksle.



2 paveikslas. Pacientų, kuriems nustatyta naujai diagnozuota ITP, pasiskirstymas pagal metus

Tiriamųjų demografiniai ir klinikiniai rodikliai pateikti 3 lentelėje. Pacientų amžiaus mediana (IQR) siekė 4 (1 – 7,75) metus. Jauniausio paciento amžius buvo 4 savaitės, vyriausio – 17 metų.

Dauguma pacientų priklausė 1–5 metų amžiaus grupei (n = 26, 38,2 %). Mažiausia pacientų dalis priklausė jaunesnių nei 1 metų amžiaus grupei (n = 12, 17,6 %).

Didesnę tiriamųjų imties dalį sudarė berniukai (n = 35, 51,5 %).

Daugiausia naujai diagnozuotos ITP atvejų buvo nustatyta žiemą (n = 22, 32,4 %), mažiausiai – vasarą (n = 11, 16,2 %).

Daugiau nei pusės pacientų ligos anamnezėje buvo duomenų apie persirgtą infekciją pastarąjį mėnesį (n = 49, 72,1 %). Dažniausiai pasireiškė ūminės viršutinių kvėpavimo takų infekcijos (n = 28, 57,1 %) ir žarnyno infekcijos (n = 11, 22,4 %) (3 paveikslas).

Vakcinacija kaip galimas provokuojantis veiksnys buvo įtarta 13,2 % pacientų (n = 9). Dažniausiai ITP pasireiškė pacientams, kurie pastarąjį mėnesį buvo paskiepyti hepatito B vakcina (n = 5, 55,5 %) (4 paveikslas).

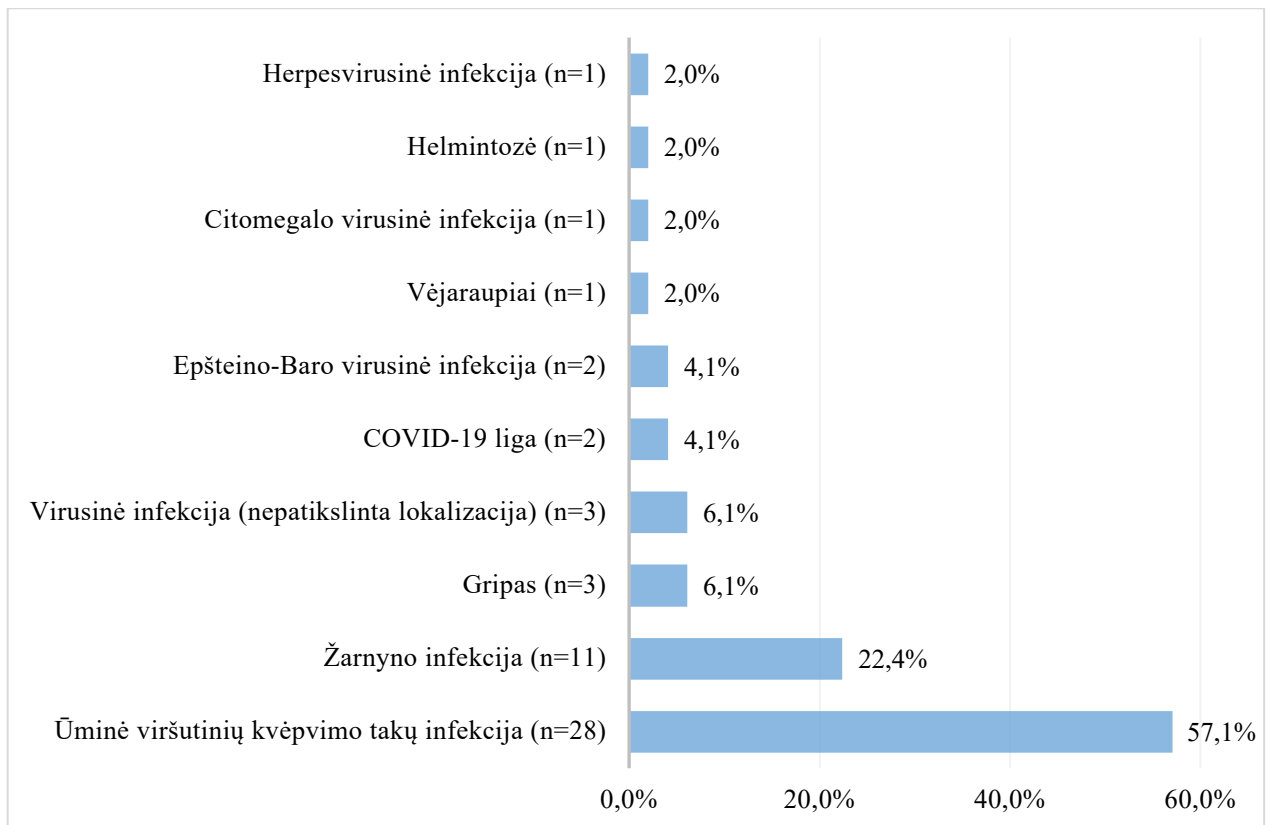
Kraujavimo simptomai pasireiškė 97,1 % (n = 66) tiriamųjų. Daugiau nei pusei pacientų stebėtos petechijos (n = 56, 82,4 %) ir ekchimozės odoje (n = 52, 76,5 %). Rečiausiai pasireiškė kraujavimo simptomai buvo hematurija (n = 3, 4,4 %) ir kraujavimas iš dantenu (n = 2, 2,9 %) (5 paveikslas).

Pacientų pradinio trombocitų skaičiaus mediana (IQR) buvo 5,5 (3 – 10) $\times 10^9/l$. Mažiausias nustatytas pradinis trombocitų skaičius buvo 1 $\times 10^9/l$, didžiausias – 49 $\times 10^9/l$.

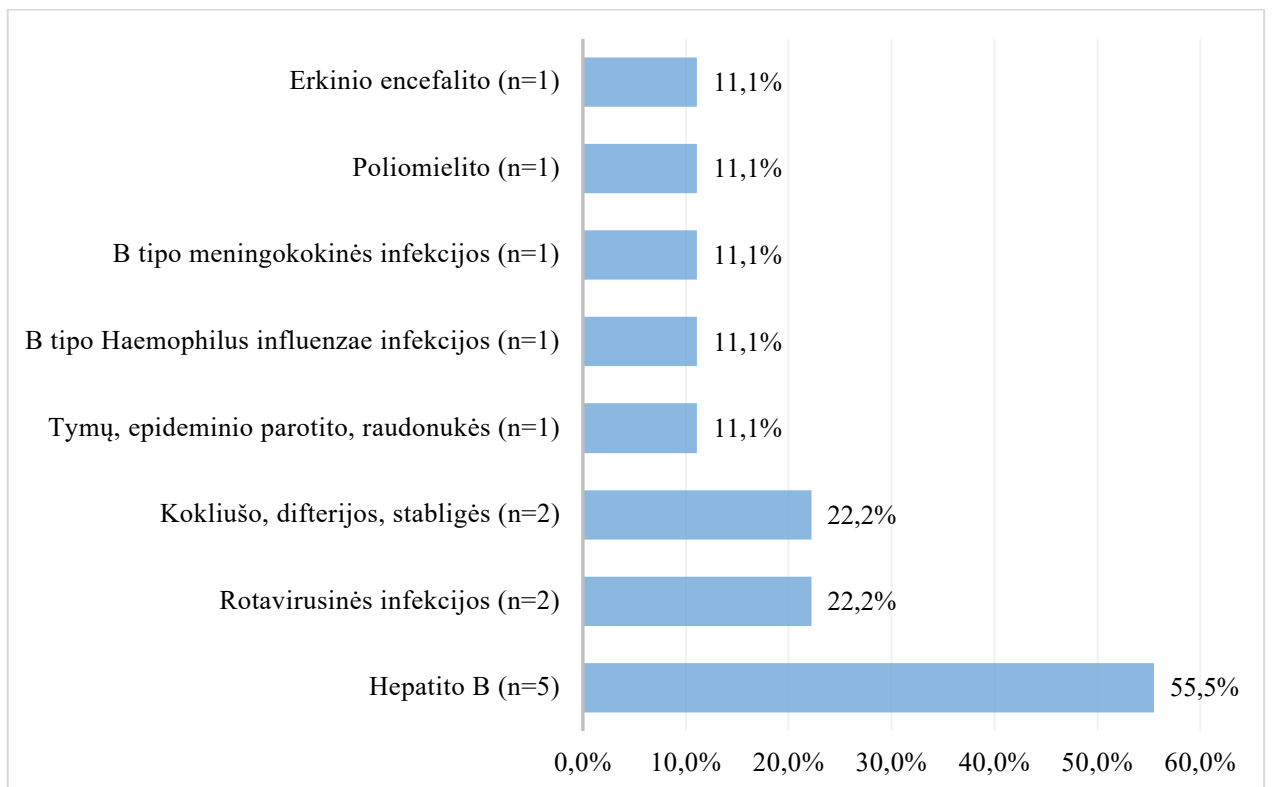
3 lentelė. Tiriamųjų demografiniai ir klinikiniai rodikliai

Rodiklis	Rodiklio reikšmė
Amžiaus mediana metais (IQR; min-max)	4 (1–7,75; 0,07–17)
Amžiaus grupė	
0 – <1 m., n (%)	12 (17,6)
1 – <5 m., n (%)	26 (38,2)
5 – <10 m., n (%)	16 (23,5)
10 – 18 m., n (%)	14 (20,6)
Lytis	
Berniukas, n (%)	35 (51,5)
Mergaitė, n (%)	33 (48,5)
Metų laikas	
Žiema, n (%)	22 (32,4)
Pavasaris, n (%)	17 (25,0)
Vasara, n (%)	11 (16,2)
Ruduo, n (%)	18 (26,5)
Provokuojantis veiksnys – infekcija	
Yra, n (%)	49 (72,1)
Nėra, n (%)	19 (27,9)
Provokuojantis veiksnys – vakcina	
Yra, n (%)	9 (13,2)
Nėra, n (%)	59 (86,8)
Kraujavimo simptomai	
Yra, n (%)	66 (97,1)
Nėra, n (%)	2 (2,9)
Pradinio trombocitų skaičiaus mediana, $\times 10^9/l$ (IQR; min-max)	5,5 (3–10; 1–49)

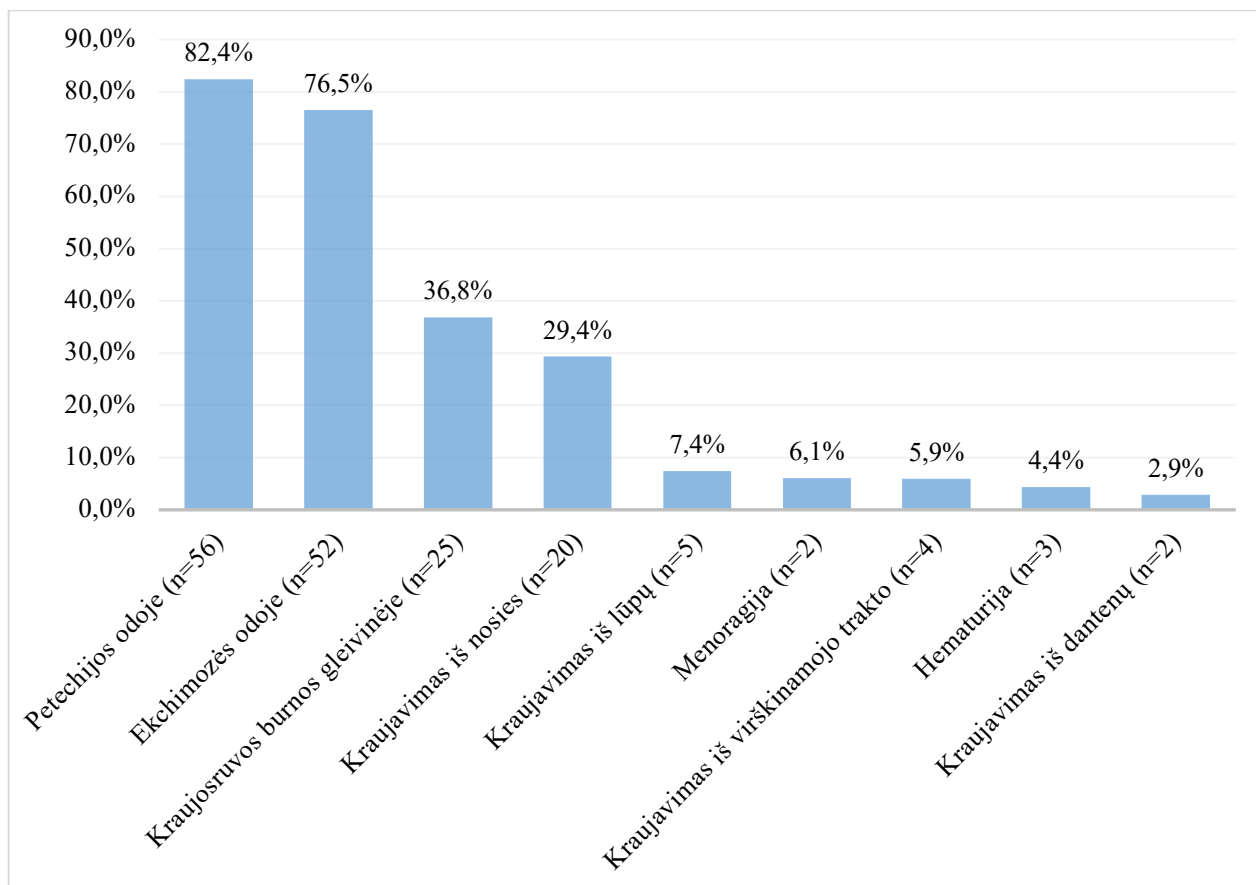
Santrumpos: IQR – tarpkvartilinis plotis; max – maksimali reikšmė; min – minimali reikšmė.



3 paveikslas. Pacientams (n = 49) pasireiškusių infekcinių ligų dažnis



4 paveikslas. Pacientų (n = 9) gautų vakcinų pasiskirstymas



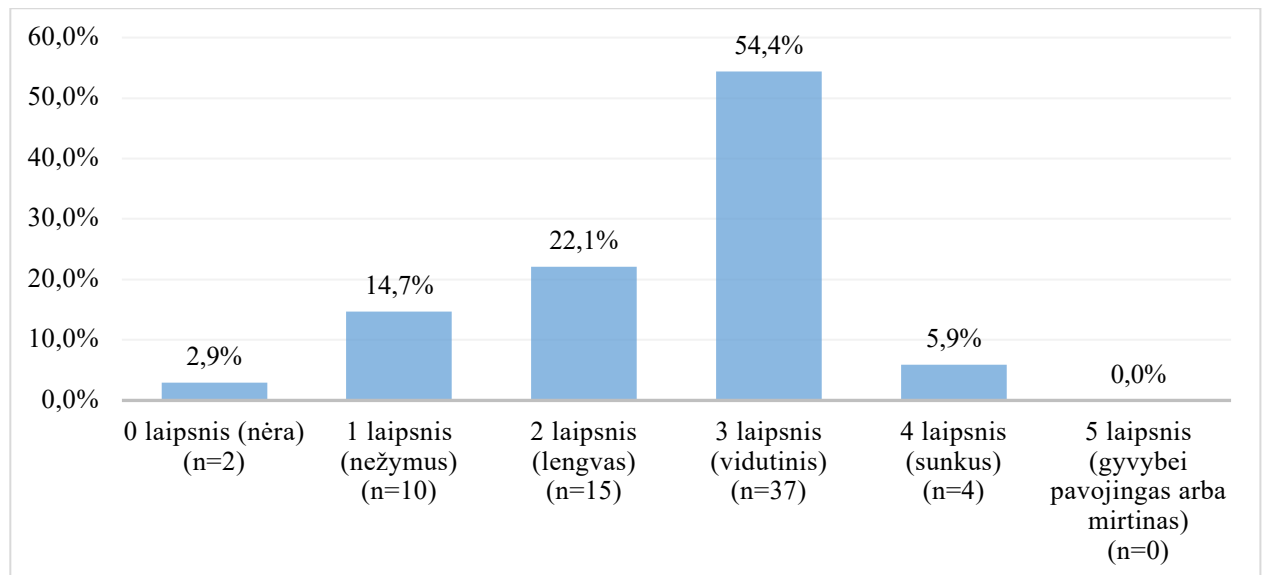
5 paveikslas. Kraujavimo simptomų dažnis

Pastaba: menoragijos dažnis vertintas tik mergaičių grupėje.

7.2 Kraujavimo sunkumo laipsnis

Didžioji dalis pacientų pasižymėjo 3 (vidutiniu) kraujavimo sunkumo laipsniu ($n = 37$, 54,4 %). Rečiausiai nustatyti 0 (kraujavimo nėra) ir 4 (sunkus) kraujavimo sunkumo laipsniai (atitinkamai $n = 2$, 2,9 % ir $n = 4$, 5,9 %). Nė vienam iš pacientų nepasireiškė 5 laipsnio (gyvybei pavojingas arba mirtinas) kraujavimas.

Pacientų pasiskirstymas pagal kraujavimo sunkumo laipsnį pateiktas 6 paveiksle.



6 paveikslas. Pacientų pasiskirstymas pagal kraujavimo sunkumo laipsnį

7.3 Kraujavimo sunkumo laipsnio ryšys su pacientų demografinėmis ir klinikinėmis ypatybėmis

Kraujavimo sunkumo laipsnis skirtingose pacientų amžiaus grupėse statistiškai reikšmingai nesiskyrė ($p = 0,075$). Pacientų iki 1 m. amžiaus grupėje kraujavimo sunkumo laipsnio mediana (IQR) buvo mažiausia ir siekė 1,5 (1–3), o visose vyresnių nei 1 m. amžiaus pacientų grupėse – 3 (4 lentelė).

Koreliacija tarp kraujavimo sunkumo laipsnio ir pacientų amžiaus buvo silpnai teigiama, tačiau statistiškai nereikšminga ($r_s = 0,239$, $p = 0,05$) (5 lentelė).

Nustatytas statistiškai reikšmingas kraujavimo sunkumo laipsnio skirtumas tarp berniukų ir mergaičių ($p = 0,03$). Berniukų kraujavimo sunkumo laipsnio mediana (IQR) siekė 3 (2–3), o mergaičių – 2 (1–3) (4 lentelė).

Tarp kraujavimo sunkumo laipsnio ir ITP pasireiškimo sezoniškumo bei provokuojančių veiksnių (infekcijos ar vakcinacijos) buvimo statistiškai reikšmingo skirtumo nenustatyta (atitinkamai $p = 0,926$, $p = 0,746$, $p = 0,381$) (4 lentelė).

Analizuojant sąsają tarp kraujavimo sunkumo laipsnio ir pacientų pradinio trombocitų skaičiaus, nustatyta labai silpnai neigiama koreliacija, kuri buvo statistiškai nereikšminga ($r_s = -0,078$, $p = 0,528$) (5 lentelė).

4 lentelė. Kraujavimo sunkumo laipsnio ryšys su pacientų amžiaus grupe, lytimi, ITP sezoniškumu bei provokuojančiais veiksniais

Kintamasis	Kraujavimo sunkumo laipsnio mediana (IQR; min-max)	p reikšmė
Amžiaus grupės		
0 – <1 m.	1,5 (1–3; 0–3)	0,075
1 – <5 m.	3 (2–3; 1–4)	
5 – <10 m.	3 (2,25–3; 2–4)	
10 – 18 m.	3 (2–3; 1–4)	
Lytis		
Berniukas	3 (2–3; 0–4)	0,030
Mergaitė	2 (1–3; 0–4)	
Sezoniškumas		
Žiema	3 (2–3; 1–3)	0,926
Pavasaris	3 (2–3; 1–4)	
Vasara	3 (1–3; 0–3)	
Ruduo	3 (1–3; 0–4)	
Provokuojantis veiksnys – infekcija		
Yra	3 (2–3; 0–4)	0,746
Nėra	3 (2–3; 0–4)	
Provokuojantis veiksnys – vakcina		
Yra	3 (1–3; 0–3)	0,381
Nėra	3 (2–3; 0–4)	

Santrumpos: IQR – tarpkvartilinis plotis; max – maksimali reikšmė; min – minimali reikšmė.

5 lentelė. Koreliacija tarp kraujavimo sunkumo laipsnio ir pacientų amžiaus bei pradinio trombocitų skaičiaus

Kintamasis	Spirmeno koreliacijos koeficientas	p reikšmė
Amžius (metais)	0,239	0,050
Pradinis trombocitų skaičius ($\times 10^9/l$)	– 0,078	0,528

7.4 Gydomo ypatumai

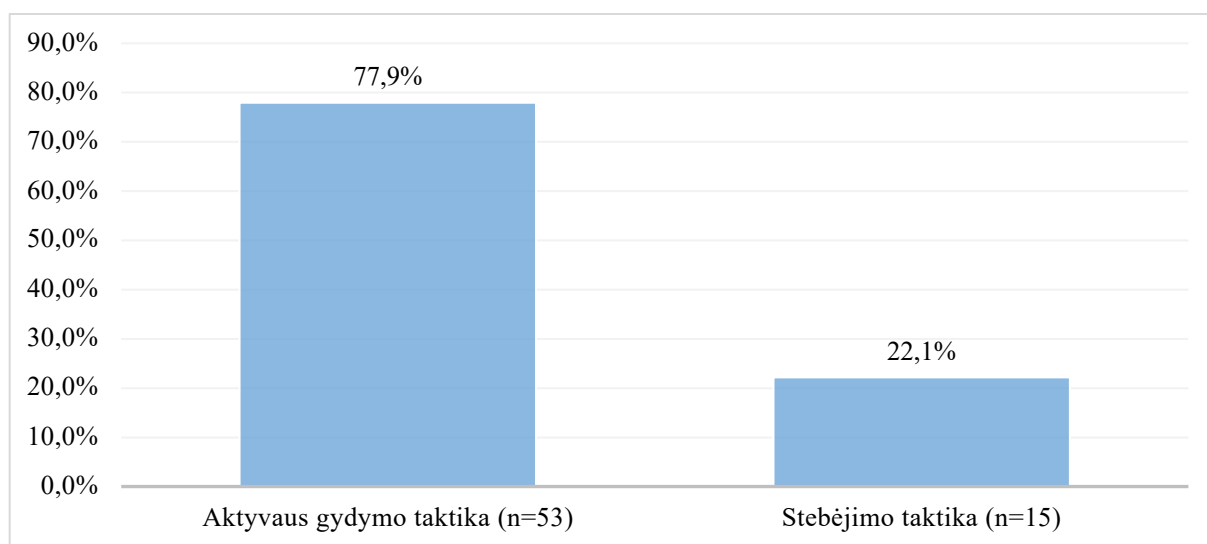
7.4.1 Hospitalizacijos trukmė ir pacientų pasiskirstymas pagal gydymo taktiką

Pacientų, kuriems buvo nustatyta naujai diagnozuota ITP, hospitalizacijos trukmės mediana (IQR) buvo 4 (2 – 5) paros. Trumpiausia hospitalizacijos trukmė buvo 1 para, ilgiausia – 14 parų.

Aktyvaus gydymo taktika buvo taikyta daugiau nei trims ketvirtadaliams pacientų ($n = 53$, 77,9 %) (7 paveikslas). Nustatytas statistiškai reikšmingas ryšys tarp paciento pradinio trombocitų skaičiaus ir taikytos gydymo taktikos ($p < 0,001$). Pacientų, kuriems pasirinkta stebėjimo taktika, pradinio trombocitų skaičiaus mediana (IQR) buvo didesnė nei pacientų, kuriems taikytas aktyvus gydymas: atitinkamai $13 \times 10^9/l$ (9 – 18) ir $4 \times 10^9/l$ (3 – 8).

Aktyviai gydytų pacientų amžiaus mediana (IQR) buvo mažesnė nei pacientų, kuriems pasirinkta stebėjimo taktika: atitinkamai 3 (1 – 6) metai ir 7 (1 – 12) metai, tačiau šis skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas ($p = 0,058$).

Aktyviai gydytų pacientų kraujavimo sunkumo laipsnio mediana (IQR) buvo didesnė nei stebėtų pacientų: atitinkamai 3 (2 – 3) ir 2 (1 – 3), tačiau ryšys nebuvo statistiškai reikšmingas ($p = 0,056$) (6 lentelė).



7 paveikslas. Pacientų pasiskirstymas pagal gydymo taktiką

6 lentelė. Pacientų amžiaus, pradinio trombocitų skaičiaus ir kraujavimo sunkumo laipsnio ryšys su taikyta gydymo taktika

Rodiklis	Taikyta gydymo taktika		p reikšmė
	Aktyvaus gydymo (n = 53)	Stebėjimo (n = 15)	
Amžiaus mediana metais (IQR; min-max)	3 (1–6; 0,07–13)	7 (1–12; 0,5–17)	0,058
Pradinio trombocitų skaičiaus mediana, $\times 10^9/l$ (IQR; min-max)	4 (3–8; 1–28)	13 (9–18; 3–49)	< 0,001
Kraujavimo sunkumo laipsnio mediana (IQR; min-max)	3 (2–3; 0–4)	2 (1–3; 0–3)	0,056

Santrumpos: IQR – tarpkvartilinis plotis; max – maksimali reikšmė; min – minimali reikšmė.

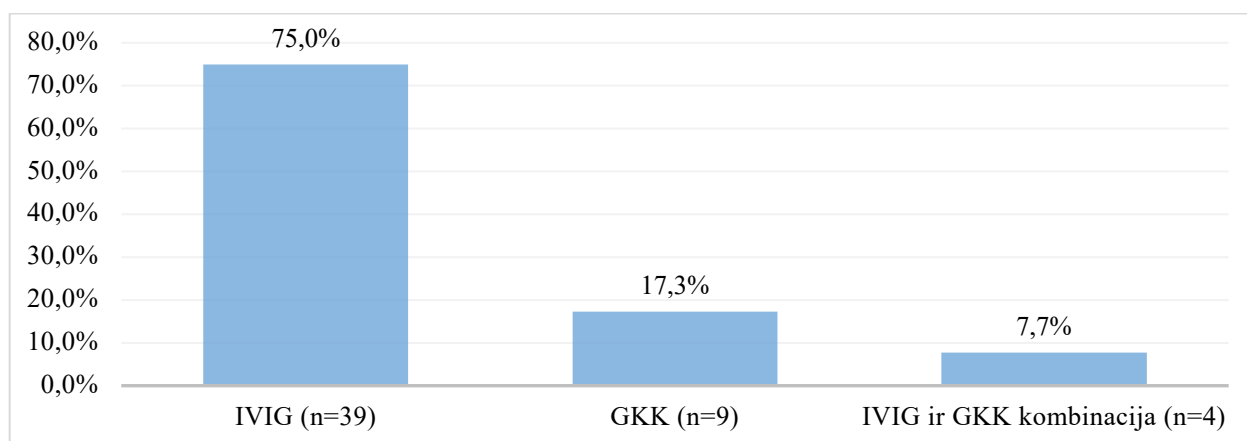
7.4.2 Taikyti gydymo metodai

Iš 53 pacientų, kuriems taikyta aktyvaus gydymo taktika, 52 pacientai buvo gydyti pirmos eilės medikamentais (IVIG, GKK arba jų kombinacija – IVIG ir GKK), o vienam pacientui buvo skirta tik trombocitų masės transfuzija.

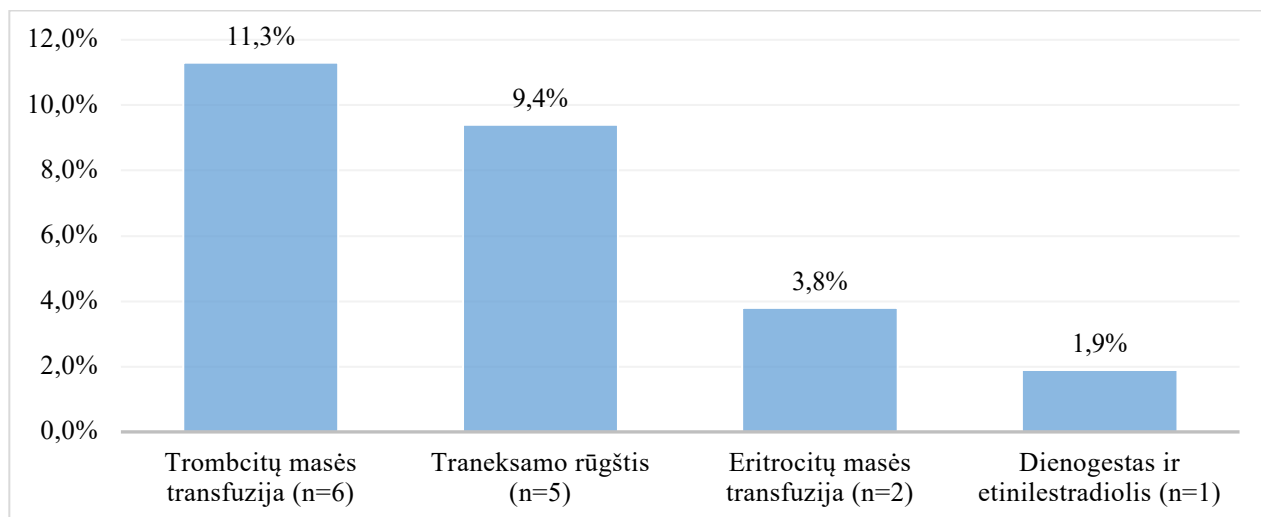
Trys ketvirtadaliai pacientų buvo gydyti IVIG (n = 39, 75 %), o apie 17,3 % (n = 9) – GKK (8 paveikslas).

Viena ar kelios papildomos gydymo priemonės buvo taikytos 18,9 % pacientų (10 iš 53). Dažniausia papildoma gydymo priemonė buvo trombocitų masės transfuzija (n = 6, 11,3 %).

Papildomų gydymo priemonių dažnis pateiktas 9 paveiksle.



8 paveikslas. Pacientų pasiskirstymas pagal pirmos eilės medikamentus (n = 52)



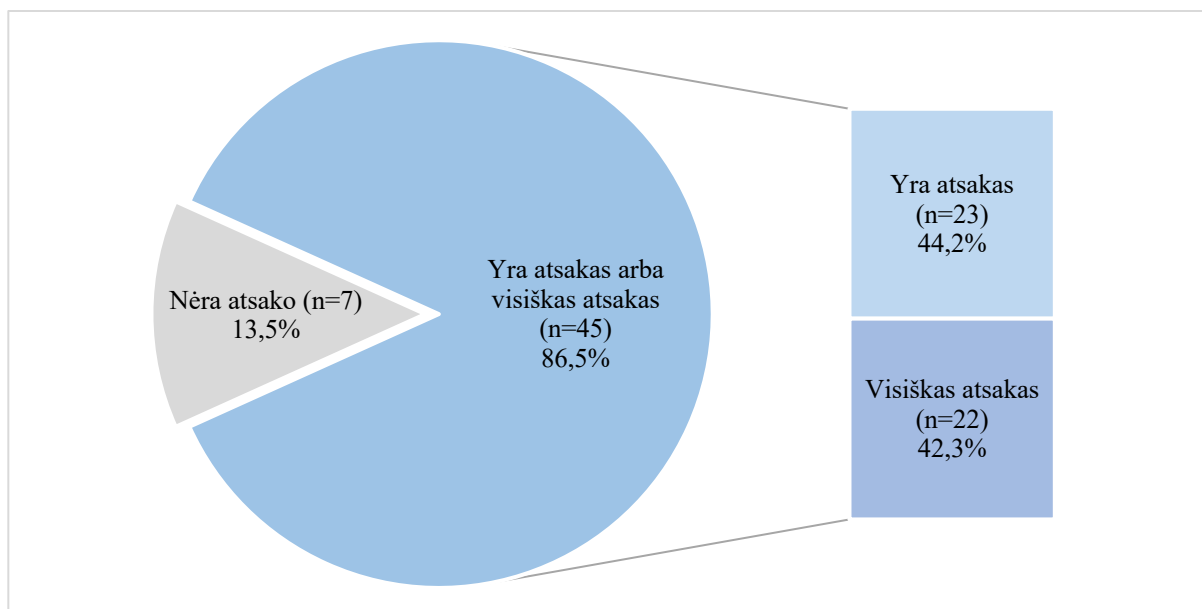
9 paveikslas. Papildomų gydymo priemonių dažnis (n = 53)

7.4.3 Atsakas į gydymą

Iš 52 pacientų, gydytų pirmos eilės medikamentais, 45 pacientams (86,5 %) buvo pasiektas atsakas arba visiškas atsakas į gydymą.

Visiškas atsakas į gydymą nustatytas 42,3 % pacientų (n = 22).

Atsako į gydymą nepasiekė 13,5 % pacientų (n = 7) (10 paveikslas).

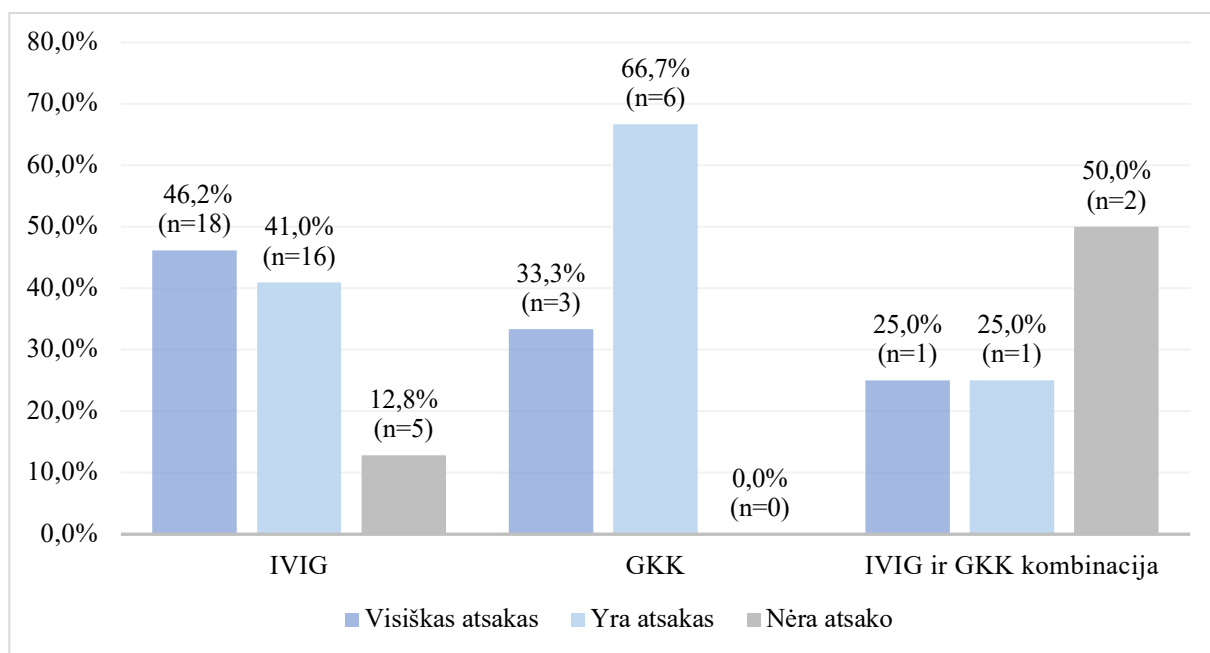


10 paveikslas. Pacientų, kuriems skirti pirmos eilės medikamentai (IVIG, GKK arba IVIG ir GKK kombinacija), pasiskirstymas (n = 52)

Statistiškai reikšmingas ryšys tarp skirtų pirmos eilės medikamentų ir atsako į gydymą nenustatytas ($p = 0,208$).

IVIG ir GKK grupėse didžiajai daliai pacientų buvo pasiektas atsakas į gydymą: atitinkamai $n = 16$, (41 %) ir $n = 6$ ir (66,7 %), arba visiškas atsakas: atitinkamai $n = 18$, (46,2 %) ir $n = 3$ (33,3 %).

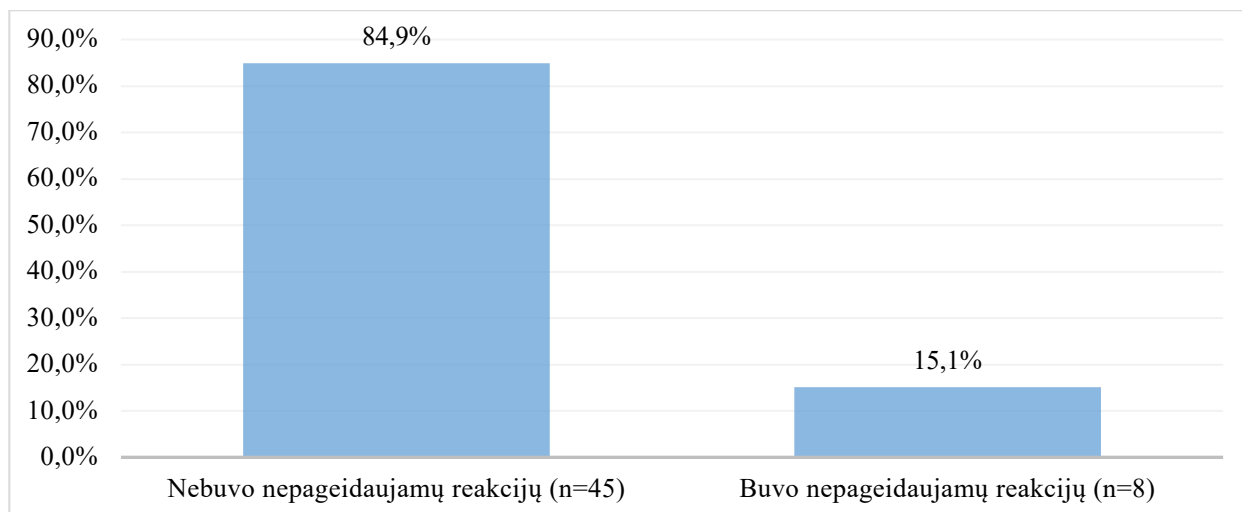
Pusei pacientų, gydytų IVIG ir GKK kombinacija, atsakas į gydymą nepasireiškė ($n = 2$, 50 %) (11 paveikslas).



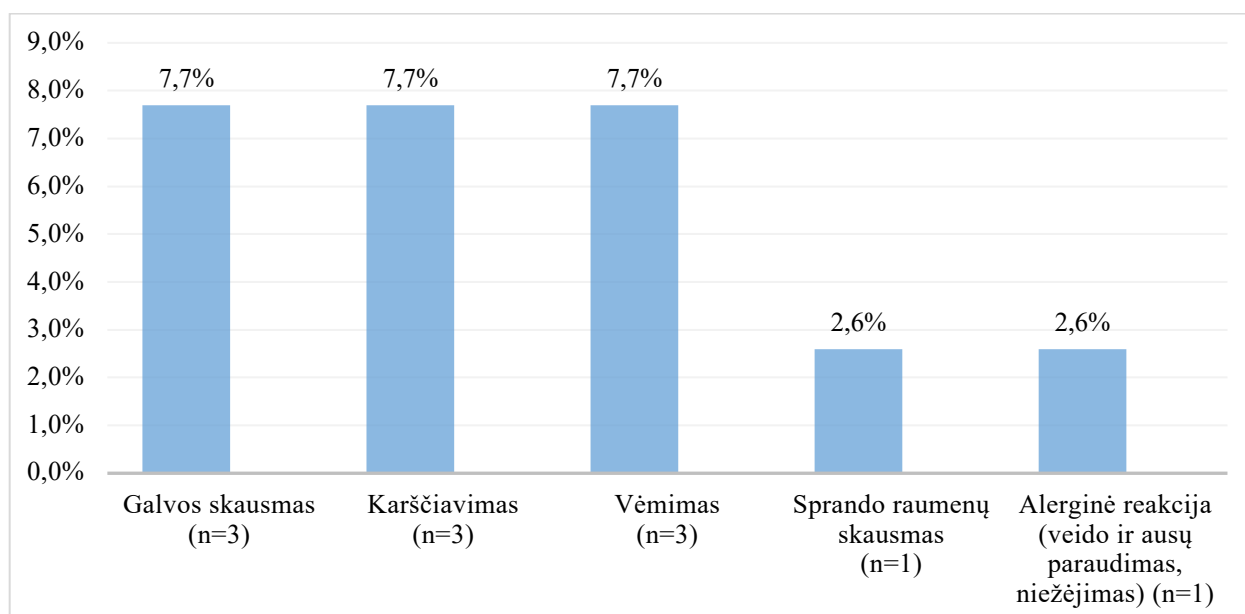
11 paveikslas. Atsako į gydymą priklausomybė nuo skirtų pirmos eilės medikamentų ($n = 52$; $p = 0,208$)

7.4.4 Nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo dažnis

Tarp 53 tiriamųjų, kuriems buvo taikyta aktyvaus gydymo taktika, nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 15,1 % pacientų ($n = 8$) (12 paveikslas). Visiems šiems 8 pacientams iš pirmos eilės medikamentų buvo skirti tik IVIG. Dažniausios pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos buvo galvos skausmas, karščiavimas ir vėmimas (po $n = 3$, 7,7 %) (13 paveikslas).



12 paveikslas. Nepageidaujamų reakcijų dažnis tarp pacientų, kuriems taikyta aktyvaus gydymo taktika (n = 53)



13 paveikslas. Nepageidaujamų reakcijų dažnis tarp tik IVIG gydytų pacientų (n = 39)

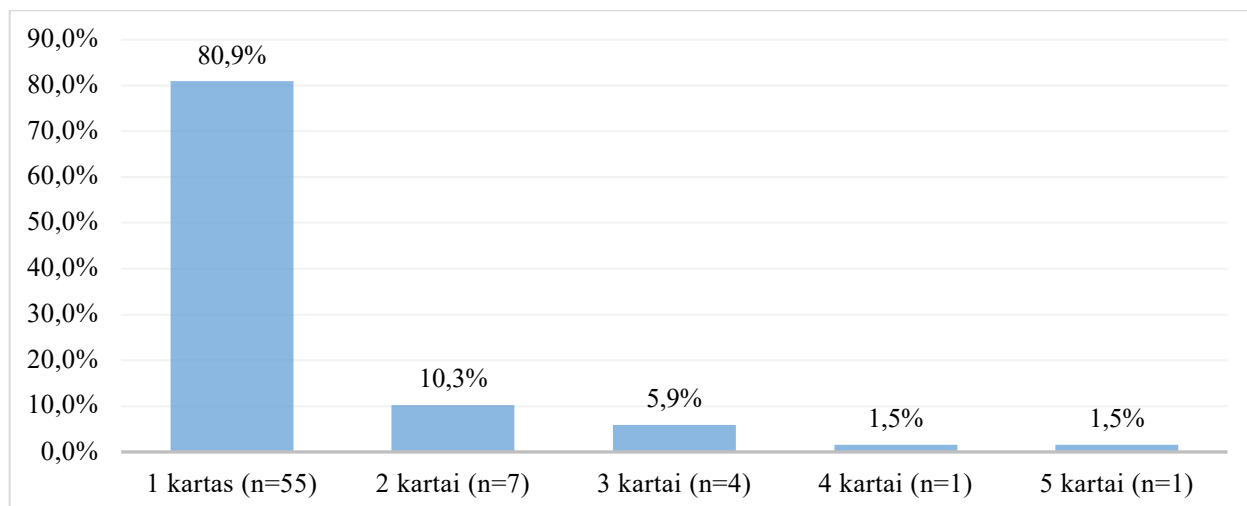
7.5 Ligos eiga

Dauguma tiriamųjų (n = 55, 80,9 %) 2018–2023 m. laikotarpiu dėl ITP buvo hospitalizuoti vieną kartą. Apie 10,3 % pacientų (n = 7) buvo hospitalizuoti du kartus. Didžiausias hospitalizacijų skaičius, nustatytas vienam pacientui per 5 metų laikotarpį, buvo penki (14 paveikslas).

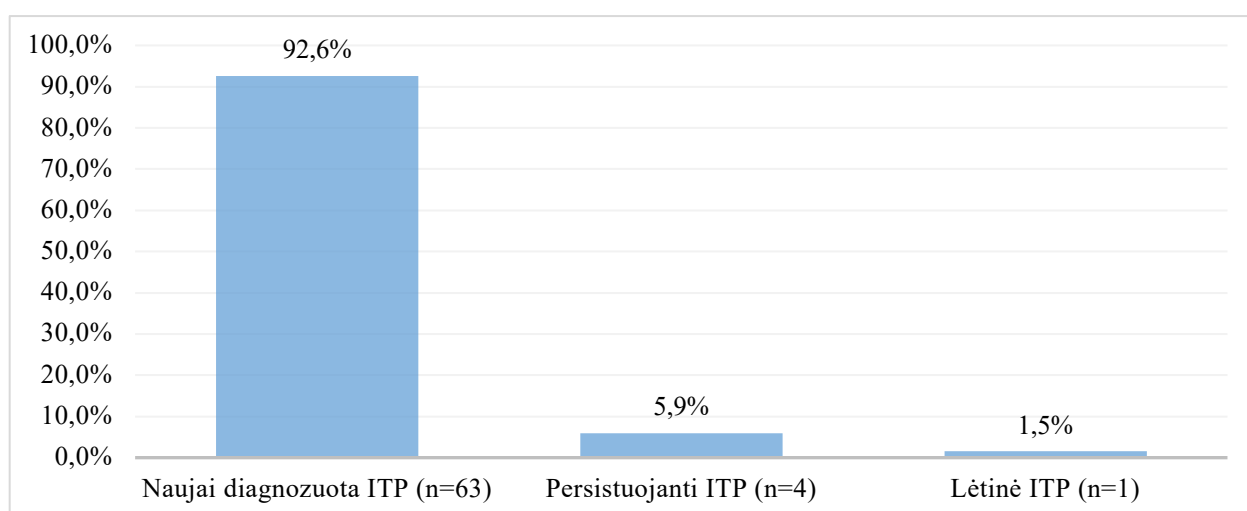
Trumpiausias laikotarpis tarp hospitalizacijų truko 2 dienas, ilgiausias – 36 mėnesius.

Per 5 metų laikotarpį, remiantis paskutinės hospitalizacijos duomenimis, persistuojanti ITP išsivystė 5,9 % (n = 4) pacientų, o lėtinė ITP – 1,5 % (n = 1) pacientų (15 paveikslas).

Statistiškai reikšmingo ryšio tarp pacientų demografinių (amžiaus, lyties) klinikinių (sezoniškumo, provokuojančio veiksnio, kraujavimo sunkumo laipsnio) ir gydymo (taktikos, metodų) ypatybių ITP diagnozės nustatymo metu ir per penkerius metus išsivysčiusios ITP fazės nenustatyta ($p > 0,05$).



14 paveikslas. Pacientų hospitalizacijų dažnis 2018 – 2023 m. laikotarpiu



15 paveikslas. Pacientų pasiskirstymas pagal ITP fazę 2018–2023 m. laikotarpiu

8. REZULTATŲ APTARIMAS

8.1 Demografiniai ir klinikiniai rodikliai

Mūsų tyrime ITP dažniausiai diagnozuota vaikams nuo 1 iki 5 metų amžiaus (38,2 %), o pacientų amžiaus mediana (IQR) siekė 4 (1 – 7,75) metus. Panašūs rezultatai apie vaikų amžių

nustatant ITP diagnozę pateikiami ir kitose šalyse atliktuose tyrimuose. Graikijoje atliktame Kossiva ir kt. perspektyviniame tyrime 45 ITP sergančių pacientų amžiaus mediana siekė 4,5 metus (60). Cheng ir kt. retrospektyviniame Taivane atliktame tyrime 57,5 % (286 iš 497) vaikų priklausė 1,5 – 10 metų amžiaus grupei, o jų amžiaus mediana (IQR) buvo 3,8 (1,4 – 7,6) metai (6). Kühne ir kt. tyrime, paremtame *Intercontinental Cooperative Immune Thrombocytopenia Study Group* duomenimis – tarptautiniu, prospektyviu registru, kuriame dalyvavo 31 pasaulio šalis – buvo analizuoti 1784 vaikai iki 16 metų amžiaus, kuriems buvo nustatyta naujai diagnozuota ITP; nustatyta, kad vidutinis pacientų amžius siekė 5 metus (61).

Šiame tyrime daugiau nei pusę pacientų buvo berniukai (51,5 %). Panašūs rezultatai pateikiami ir ankstesniuose Kossiva ir kt., Cheng ir kt. bei Kühne ir kt. tyrimuose, kuriuose berniukai taip pat sudarė didesnę tiriamųjų dalį – apie 53,3 – 54 % (6,60,61). Yong ir kt., išanalizavę Jungtinės Karalystės pacientų duomenų bazę, nustatė, kad 2–5 metų amžiaus berniukų sergamumas ITP buvo statistiškai reikšmingai didesnis – 9,7 atvejo 100 000 asmenų per metus (95 % PI 7,5–12,2) – palyginti su mergaitėmis (4,7 atvejo 100 000 asmenų per metus, 95 % PI 3,2–6,6) (24). Tuo tarpu 13–17 metų amžiaus paauglių grupėje sergamumas tarp skirtingų lyčių buvo panašus (24). Priežastys, kodėl vaikystėje ITP dažniau diagnozuojama berniukams, vis dar nėra žinomos (61).

Šiame tyrime didžioji dalis naujai diagnozuotos ITP atvejų nustatyta žiemą (32,4 %), o mažiausiai – vasarą (16,2 %). Literatūroje randama nedaug tyrimų, nagrinėjančių ITP pasireiškimo sezoniškumą, o juose pateikiami duomenys – prieštaringi (24,27,60,62). Graikijoje atliktame Kossiva ir kt. tyrime daugiausia ITP atvejų nustatyta pavasarį (60), o Kühne ir kt., analizavę tarptautinio stebimojo registro duomenis (angl. *Intercontinental Childhood ITP Study Group*) iš 38 šalių, nurodė, kad atvejų dažnis buvo didžiausias pavasarį ir vasaros pradžioje (62). Moulis ir kt. Prancūzijoje atlikto tyrimo rezultatai sutampa su mūsų tyrimo duomenimis (27). Yong ir kt. nustatė, kad žiemą dažniau pasireiškėdavo ITP atvejai, susiję su infekcine liga, todėl tikėtina, kad ITP sezoniškumo skirtumams gali turėti įtakos infekcinių ligų paplitimo sezoniškumas (24).

Mūsų tyrime nustatyta, kad apie 72,1 % pacientų per mėnesį iki ITP diagnozės nustatymo buvo sirgę infekcine liga. Daugiau nei pusei (57,1 %) pasireiškė ūminė viršutinių kvėpavimo takų infekcija. Apie 13,2 % pacientų per mėnesio laikotarpį iki ITP diagnozės buvo paskiepyti, apie 55,5 % atvejų – hepatito B vakcina. Panašūs ITP provokuojančių veiksnių dažniai pateikiami ir kitų autorių tyrimuose. Cheng ir kt. tyrime infekcine liga buvo persirgę 61 % pacientų (6), Kossiva ir kt. – 58 % pacientų (dažniausiai gripu) (60), Güngör ir kt. – 53,6 % pacientų (dažniausiai viršutinių kvėpavimo takų infekcija) (63). Vakcinacija kaip provokuojantis veiksnys buvo įtarta 6,4 % pacientų Cheng ir kt. tyrime (6), 13 % – Kossiva ir kt. (60), ir 5,2 % – Güngör ir kt., dažniausiai po MMR vakcinacijos (63).

Tikslūs ITP patogenezės mechanizmai nėra galutinai išaiškinti. Manoma, kad su infekcija susijusios ITP atveju trombocitopenija gali išsivystyti dėl molekulinės mimikrijos, kai prieš patogeno antigenus nukreipti antikūnai kryžmiškai reaguoja su trombocitų glikoproteinais (26,30,31,64). Taip pat tikėtina, kad virusai gali tiesiogiai slopinti kaulų čiulpų veiklą ar sukelti imuninės sistemos disreguliaciją (64). Vakcinų, ypač sudėtyje turinčių adjuvantų, tokių kaip aliuminis, gebėjimas provokuoti ITP taip pat siejamas su molekulinės mimikrijos mechanizmais (64).

Mūsų tiriamiesiems dažniausiai pasireiškę kraujavimo simptomai buvo petechijos (82,4 %) ir ekchimozės odoje (76,5 %). Šio tyrimo rezultatai atitinka ir kitų tyrimų duomenis, kuriuose taip pat dažniausiai buvo stebimos kraujosruvos odoje (6,61,61,63,65).

Pradinio trombocitų skaičiaus mediana (IQR) mūsų tyrime buvo $5,5 (3 - 10) \times 10^9/l$. Panašūs duomenys pateikti Cheng ir kt. tyrime, kuriame trombocitų skaičiaus mediana (IQR) diagnozės nustatymo buvo $6 (3 - 13) \times 10^9/l$ (6).

8.2 Kraujavimo sunkumo laipsnis

Mūsų tyrime pacientų kraujavimo sunkumo laipsnis buvo vertintas pagal Buchanan ir Adix kraujavimo skalę (48). Ši skalė yra vienas dažniausiai taikomų įrankių klinikiniuose tyrimuose, vertinant vaikų, sergančių ITP, kraujavimo sunkumą (15,46,48). Skalės vertinimo kriterijai taip pat įtraukti į naujausias Amerikos hematologijos draugijos (angl. *American Society of Hematology*) ITP gydymo gaires bei Italijos vaikų hematologijos ir onkologijos asociacijos Krešėjimo sutrikimų darbo grupės (angl. *The Coagulative Disorder Working Group of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology*) rekomendacijas – jose siūloma skirti gydymą vaikams, kai kraujavimo sunkumo laipsnis siekia bent 3 (17,37). Mūsų tyrime daugiau nei pusė pacientų (54,4 %) pasižymėjo 3 (vidutiniu) kraujavimo sunkumo laipsniu. Panašius pasiskirstymo rezultatus pateikė Schoettler ir kt., Jungtinėse Amerikos Valstijose atliktame tyrime – 56 % tiriamųjų (23 iš 40) buvo nustatytas 3 kraujavimo laipsnis, o likusiems 43 % (17 iš 40) – 2 arba mažesnis kraujavimo laipsnis (49).

Mūsų tyrime, analizuojant kraujavimo sunkumo ryšį su pacientų demografiniais ir klinikiniais rodikliais, statistiškai reikšminga sąsaja nustatyta tik tarp kraujavimo sunkumo ir lyties. Mergaičių kraujavimo sunkumo laipsnio mediana (IQR) siekė 2 (1–3) ir buvo mažesnė nei berniukų (mediana (IQR) 3 (2–3)) ($p = 0,03$). Mažesnio laipsnio kraujavimo tendencija stebėta tarp jaunesnių pacientų, tačiau rezultatai nebuvo statistiškai reikšmingi. Jaunesnių nei 1 metų pacientų grupėje kraujavimo sunkumo mediana (IQR) siekė 1,5 (1–3) ir buvo mažiausia, palyginti su kitomis amžiaus grupėmis ($p = 0,075$). Tarp kraujavimo sunkumo laipsnio ir paciento amžiaus nustatyta silpna teigiama

koreliacija ($r_s = 0,239$, $p = 0,05$). Literatūroje duomenų apie tiesioginį kraujavimo sunkumo ryšį su ITP sergančių vaikų amžiumi ar lytimi neaptikta.

Elalfy ir kt. retrospektyvinio kohortinio tyrimo duomenimis, didesnė intrakranijinio kraujavimo rizika siejosi su persistuojančiu mažesniu nei $10 \times 10^9/l$ trombocitų skaičiumi, galvos trauma bei hematurija. (66)

Šiame tyrime nustatyta silpna neigiama, tačiau statistiškai nereikšminga koreliacija tarp pacientų kraujavimo sunkumo laipsnio ir pradinio trombocitų skaičiaus ($r_s = -0,078$, $p = 0,528$). Literatūroje duomenys apie kraujavimo sunkumo ir trombocitų skaičiaus koreliaciją yra prieštaringi (15). Neunert ir kt. tyrime, tiriant ūmine ITP sergančius pacientus, taip pat nenustatyta statistiškai reikšmingos koreliacijos tarp trombocitų skaičiaus ir kraujavimo sunkumo ($r_s = -0,02$, $p = 0,24$) (67). Tuo tarpu Buchanan ir Adix tyrime nustatyta reikšminga neigiama koreliacija ($p \leq 0,001$) (48). Kossiva ir kt. bei Güngör ir kt. tyrimuose, kaip ir mūsų tyrime, nė vienam pacientui nepasireiškė gyvybei pavojingas kraujavimas, net kai trombocitų skaičius buvo mažesnis nei $10 \times 10^9/l$ (60,63). Šie duomenys leidžia teigti, kad trombocitų skaičius ne visais atvejais yra patikimas rodiklis, prognozuojant kraujavimo sunkumo riziką.

8.3 Gydomo ypatumai

Mūsų tyrime aktyvaus gydymo taktika pasirinkta 77,9 % pacientų. Panašūs rezultatai pateikiami ir kitų šalių tyrimuose – diagnozės nustatymo metu aktyvus gydymas buvo skirtas 77 – 96,4 % ITP sergančių vaikų (6,60,63,65,68).

Klinikinėje praktikoje trombocitų skaičius periferiniame kraujyje dažnai yra laikomas vienu pagrindinių veiksnių, lemiančių ITP gydymo taktikos pasirinkimą (48,69). Tai patvirtina ir mūsų tyrimo rezultatai – nustatyta statistiškai reikšminga sąsaja tarp trombocitų skaičiaus ir taikytos gydymo taktikos. Pacientų, kuriems taikytas aktyvus gydymas, pradinio trombocitų skaičiaus mediana (IQR) siekė $4 \times 10^9/l$ (3 – 8) ir buvo statistiškai reikšmingai mažesnė nei pacientų, kuriems pasirinkta stebėjimo taktika – jų mediana (IQR) buvo $13 \times 10^9/l$ (9 – 18) ($p < 0,001$). Mūsų tyrime taip pat stebėta tendencija, kad aktyvus gydymas dažniau taikytas jaunesniems ir tiems, kuriems nustatytas didesnis kraujavimo sunkumo laipsnis, tačiau šie skirtumai nebuvo statistiškai reikšmingi (atitinkamai $p = 0,058$ ir $p = 0,056$). Tuo tarpu Parodi ir kt. Italijoje atliktame tyrime gydymo taktikos pasirinkimas statistiškai reikšmingai siejosi tiek su trombocitų skaičiumi, tiek su pacientų amžiumi ($p < 0,001$) (65). Autoriai nustatė, kad aktyviai gydyti pacientai, palyginti su stebėtais, pasižymėjo mažesniu trombocitų skaičiumi (trombocitų skaičiaus medianos: $6 \times 10^9/l$ vs. $46 \times 10^9/l$) ir buvo jaunesnio amžiaus (amžiaus medianos: 4,75 vs. 7,96 metų).

Mūsų tyrime iš 53 pacientų, kuriems taikyta aktyvaus gydymo taktika, 52 buvo gydyti vienu iš pirmo pasirinkimo medikamentų – IVIG, GKK, arba jų deriniu, o vienam pacientui buvo taikyta tik trombocitų masės transfuzija.

Mūsų tyrime dauguma pacientų buvo gydyti IVIG (75 %). Literatūroje nurodomi skirtingi duomenys apie dažniausiai taikomus gydymo metodus: kai kuriuose tyrimuose vyrauja IVIG (61, 63, 65), o kituose – GKK (6). Tiek IVIG, tiek GKK yra laikomi pirmo pasirinkimo vaistais, gydant naujai diagnozuotą vaikų ITP (17,37). Dažnesnį IVIG pasirinkimą kai kuriose gydymo įstaigose gali lemti šio preparato greitesnis poveikis – dažniausiai trombocitų kiekis $>20 \times 10^9/l$ pasiekiamas per 48 val. (37,65). Literatūros duomenimis, tiek GKK, tiek IVIG gydymo atsako dažnis viršija 80 % (70). Mūsų tyrime atsakas arba visiškas atsakas į gydymą buvo pasiektas 86,5 % pacientų, gydytų pirmo pasirinkimo medikamentais. Visiško atsako dažnis sudarė 42,3 %. Tarp pacientų, gydytų IVIG, visiškas atsakas buvo pasiektas 46,2 % atvejų, o GKK grupėje – 33,3 %. Šie skirtumai nebuvo statistiškai reikšmingi ($p = 0,208$).

Mūsų tyrime nepageidaujamos reakcijos buvo nustatytos 15,1 % pacientų, kuriems taikyta aktyvaus gydymo taktika. Visi šie pacientai kaip pirmos eilės medikamentą gavo tik IVIG. Dažniausios pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos buvo galvos skausmas, karščiavimas ir vėmimas (po $n = 3$). Panašios dažniausios IVIG sukeltos nepageidaujamos reakcijos stebėtos Jung ir kt. Pietų Korėjoje atliktame tyrime – karščiavimas ($n = 11$), vėmimas ($n = 10$). Tame pačiame tyrime visiems pacientams, gydytiems GKK, buvo stebėtas centrinis nutukimas ir kušingoido požymiai (71). Didesnė GKK sukeltų nepageidaujamų reakcijų rizika siejama su ilgesne šių medikamentų vartojimo trukme (12).

8.4 Ligos eiga

Remiantis mūsų tyrimo duomenimis, surinktais per penkerių metų laikotarpį, persistuojanti ITP pasireiškė 5,9 % (4 iš 68), o lėtinė – 1,5 % (1 iš 68) tiriamųjų. Lėtinės ITP dažnis vaikams, remiantis literatūros duomenimis, gali siekti iki 25 % (40). Mūsų tyrime stebėtas mažas lėtinės ITP dažnis galėjo būti nulemtas nedidelės tiriamųjų imties bei to, kad nebuvo analizuoti ambulatoriškai konsultuotų pacientų duomenys. Remiantis sisteminės apžvalgos ir metaanalizės duomenimis, galimi lėtinės vaikų ITP išsivystymo rizikos veiksniai yra: moteriška lytis, vyresnis amžius diagnozės nustatymo metu (≥ 11 metų), palaipsnė ligos pradžia, virusinės infekcijos kaip ligą provokuojančio veiksnio nebuvimas, lengvas kraujavimo sunkumo laipsnis bei didesnis trombocitų skaičius kraujyje diagnozės nustatymo metu (40).

8.5 Tyrimo privalumai ir trūkumai

Šiame retrospektyviniame tyrime analizuoti penkerių metų laikotarpio ITP sergančių pacientų duomenys, surinkti viename pagrindinių vaikų onkohematologijos centrų Lietuvoje. Tai pirmasis tyrimas VUL SK, kuriame išsamiai vertinti ITP sergančių vaikų demografiniai ir klinikiniai rodikliai, kraujavimo sunkumo laipsnis, taikyti gydymo metodai bei ligos eiga. Šis tyrimas suteikė informacijos apie ITP sergančių vaikų populiaciją Lietuvoje, kurios iki šiol trūko.

Tačiau tyrimas turi ir tam tikrų trūkumų. Retrospektyvus tyrimo pobūdis riboja galimybę tiksliai įvertinti kraujavimo sunkumo laipsnį ir atsaką į gydymą, nes duomenys remiasi tik medicininių įrašų informacija. Į tyrimą buvo įtraukti tik stacionare gydyti vaikai – ambulatoriškai gydytų vaikų duomenys nebuvo analizuojami, todėl tai galėjo turėti įtakos rezultatams, ypač vertinant pasiskirstymą pagal kraujavimo sunkumo laipsnį, taikytą gydymo taktiką ir nustatytą ITP fazę per penkerių metų laikotarpį. Be to, tyrimo rezultatų reprezentatyvumą riboja maža tyrimo imtis.

Siekiant tiksliau įvertinti pacientų pasiskirstymą pagal kraujavimo sunkumo laipsnį, jį lemiančius veiksnius bei atsaką į gydymą, ateityje būtų tikslinga atlikti didesnės apimties prospektyvinį tyrimą, įtraukiant tiek stacionare, tiek ambulatoriškai gydomus pacientus.

9. IŠVADOS

1. Imuninė trombocitopenija dažniausiai buvo diagnozuojama 1–5 metų amžiaus vaikams, dažniau berniukams, dažnu atveju persirgusiems ūmine viršutinių kvėpavimo takų infekcija. Daugiausia atvejų nustatyta žiemos sezono metu. Pacientams būdingas mažas trombocitų skaičius periferiniame kraujyje (mediana $5,5 \times 10^9/l$), o dažniausiai pasireiškiantys kraujavimo simptomai buvo petechijos ir ekchimozės odoje.
2. Daugumai pacientų buvo nustatytas vidutinio sunkumo (3 laipsnio) kraujavimas. Kraujavimo sunkumas berniukams buvo statistiškai reikšmingai didesnis nei mergaitėms. Kitų statistiškai reikšmingų sąsajų tarp kraujavimo sunkumo laipsnio ir pacientų demografinių ir klinikinių rodiklių nenustatyta.
3. Daugumai vaikų buvo taikyta aktyvus gydymo taktika. Sprendimas skirti gydymą statistiškai reikšmingai koreliavo su mažesniu pradiniu trombocitų skaičiumi periferiniame kraujyje. Dažniausiai taikytas gydymo metodas buvo IVIG monoterapija, kuri daugeliui pacientų buvo veiksminga ir sukėlė tik pavienes lengvas nepageidaujamas reakcijas.
4. Vaikų imuninės trombocitopenijos eiga buvo gerybinė – daugeliui pacientų neprireikė pakartotinių hospitalizacijų, o lėtinė ITP forma išsivystė 1,5 % atvejų.

10. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

Remiantis literatūros apžvalga ir atlikto tyrimo rezultatais, siūlome:

1. Sprendžiant dėl vaikų ITP gydymo taktikos, atsižvelgti ne vien tik į trombocitų skaičių periferiniame kraujyje, bet ir kraujavimo simptomų sunkumą, ligos įtaką paciento gyvenimo kokybei, galimą gydymo šalutinį poveikį bei paciento galimybes pasiekti gydymo įstaigą.
2. Atsižvelgiant į didesnę kraujavimo sunkumo laipsnį berniukams – atidžiau vertinti jų kraujavimo simptomus ir galimai dažniau svarstyti aktyvaus gydymo poreikį.
3. Klinikinėje praktikoje taikyti kraujavimo sunkumo vertinimo skalę, kuri padėtų standartizuoti ir objektyviau įvertinti ITP sergančių vaikų būklę ir pagrįsti sprendimus dėl gydymo taktikos, vadovaujantis naujausiomis tarptautinėmis gairėmis bei specialistų rekomendacijomis.
4. Gydymo tikslu turėtų būti ne trombocitų kiekio normalizavimas, bet veiksmingas kraujavimo sustabdymas ir rizikos mažinimas, siekiant pasiekti hemostazei pakankamą trombocitų lygį bei pagerinti paciento gyvenimo kokybę.
5. Siekiant sumažinti nerimą diagnozės nustatymo metu ir padėti priimti pagrįstus gydymo sprendimus, svarbu gerinti pacientų ir jų artimųjų informuotumą apie ITP eigą, kuri vaikams dažniausiai būna gerybinė.

11. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Grace RF, Lambert MP. An update on pediatric ITP: differentiating primary ITP, IPD, and PID. *Blood*. 2022 Aug 11;140(6):542–55.
2. Matzdorff A, Alesci SR, Gebhart J, Holzhauer S, Hütter-Krönke ML, Kühne T, et al. Expert Report on Immune Thrombocytopenia: Current Diagnostics and Treatment – Recommendations from an Expert Group from Austria, Germany, and Switzerland. *Oncol Res Treat*. 2023;46(Suppl. 2):5–44.
3. Gotesman M, Shear M, Raheel S, Procassini M, Panosyan EH. Pediatric Immune Thrombocytopenia. *Adv Pediatr*. 2024 Aug 1;71(1):229–40.
4. Shaw J, Kilpatrick K, Eisen M, Tarantino M. The incidence and clinical burden of immune thrombocytopenia in pediatric patients in the United States. *Platelets*. 2020 Apr 2;31(3):307–14.
5. Lassandro G, Palmieri VV, Barone A, Farruggia P, Giona F, Licciardello M, et al. Fatigue perception in a cohort of children with chronic immune thrombocytopenia and their caregivers using the PedsQL MFS: Real-life multicenter experience of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP). *Pediatr Blood Cancer*. 2021;68(3):e28840.
6. Cheng CN, Yang YN, Yeh YH, Chen LW, Chen JS, Lin YC. Predictors of Remission in Severe Childhood Immune Thrombocytopenia. *Diagnostics*. 2023 Jan;13(3):341.

7. Trotter P, Hill QA. Immune thrombocytopenia: improving quality of life and patient outcomes. *Patient Relat Outcome Meas*. 2018;9:369.
8. Eshghi P, Abolghasemi H, Akhlaghi AA, Ashrafi F, Bordbar M, Hajifathali A, et al. Patient and Physician Perspectives in the Management of Immune Thrombocytopenia in Iran: Responses from the ITP World Impact Survey (I-WISH). *Clin Appl Thromb*. 2023 Jan 11;29:10760296221130335.
9. Towner S, Berger ZE, Titman P, New HV, Theodore K, Brown G, et al. Fatigue, executive function and psychological effects in children with immune thrombocytopenia: a cross-sectional study. *Br J Haematol*. 2020;189(3):534–42.
10. Kruse C, Kruse A, DiRaimo J. Immune thrombocytopenia: the patient's perspective. *Ann Blood* [Internet]. 2021 Mar 31 [cited 2024 Aug 25];6(0). Available from: <https://aob.amegroups.org/article/view/6146>
11. Cooper N, Cines DB. The child with immune thrombocytopenia: to treat or not to treat, is that still the question? *Haematologica*. 2019 Nov;104(11):2132–4.
12. Kim TO, Despotovic JM. Pediatric immune thrombocytopenia (ITP) treatment. *Ann Blood*. 2021 Mar;6:4–4.
13. Bennett CM, Neunert C, Grace RF, Buchanan G, Imbach P, Vesely SK, et al. Predictors of remission in children with newly diagnosed immune thrombocytopenia: Data from the Intercontinental Cooperative ITP Study Group Registry II participants. *Pediatr Blood Cancer*. 2018 Jan;65(1):e26736.
14. Kochhar M, Neunert C. Immune thrombocytopenia: A review of upfront treatment strategies. *Blood Rev*. 2021 Sep;49:100822.
15. Neunert C, Noroozi N, Norman G, Buchanan GR, Goy J, Nazi I, et al. Severe bleeding events in adults and children with primary immune thrombocytopenia: a systematic review. *J Thromb Haemost*. 2015 Mar;13(3):457–64.
16. Roşu VE, Spoială EL, Roşu TS, Ivanov AV, Mocanu A, Munteanu A, et al. The Use of Clinical Scores in the Management of Immune Thrombocytopenic Purpura in Children. *Front Pediatr*. 2022 May 9;10:870064.
17. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019 Dec 3;3(23):3829–66.
18. Shimano KA, Neunert C, Bussel JB, Klaassen RJ, Bhat R, Pastore YD, et al. Quality of life is an important indication for second-line treatment in children with immune thrombocytopenia. *Pediatr Blood Cancer*. 2021 Jun;68(6):e29023.
19. Schultz CL, Mitra N, Schapira MM, Lambert MP. Influence of the American Society of Hematology Guidelines on the Management of Newly Diagnosed Childhood Immune Thrombocytopenia. *JAMA Pediatr*. 2014 Oct 6;168(10):e142214.
20. TLK-10-AM / ACHI / ACS elektroninis vadovas [Internet]. [cited 2024 Aug 26]. Available from: <http://ebook.vlk.lt/e.vadovas/index.jsp>

21. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*. 2009 Mar 12;113(11):2386–93.
22. Boulware R, Refaai MA. Why do patients with immune thrombocytopenia (ITP) experience lower bleeding events despite thrombocytopenia? *Thromb Res*. 2020 Mar 1;187:154–8.
23. Higienos institutas [Internet]. [cited 2024 Sep 1]. Sergančių asmenų skaičius pagal diagnozių grupes. Available from: https://stat.hi.lt/default.aspx?report_id=168
24. Yong M, Schoonen WM, Li L, Kanas G, Coalson J, Mowat F, et al. Epidemiology of paediatric immune thrombocytopenia in the General Practice Research Database. *Br J Haematol*. 2010;149(6):855–64.
25. Lim JH, Kim YK, Min SH, Kim SW, Lee YH, Lee JM. Epidemiology and Viral Etiology of Pediatric Immune Thrombocytopenia through Korean Public Health Data Analysis. *J Clin Med*. 2021 Mar 25;10(7):1356.
26. Pietras NM, Gupta N, Justiz Vaillant AA, Pearson-Shaver AL. Immune Thrombocytopenia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 Aug 26]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562282/>
27. Moulis G, Palmaro A, Montastruc JL, Godeau B, Lapeyre-Mestre M, Sailer L. Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France. *Blood*. 2014 Nov 20;124(22):3308–15.
28. Kim TO, Grimes AB, Kirk SE, Gilbert MM, Reed HD, Staggers KA, et al. Racial variation in ITP prevalence and chronic disease phenotype suggests biological differences. *Blood*. 2020 Jul 30;136(5):640–3.
29. Martínez-Carballeira D, Bernardo Á, Caro A, Soto I, Gutiérrez L. Pathophysiology, Clinical Manifestations and Diagnosis of Immune Thrombocytopenia: Contextualization from a Historical Perspective. *Hematol Rep*. 2024 Jun;16(2):204–19.
30. Mititelu A, Onisăi MC, Roșca A, Vlădăreanu AM. Current Understanding of Immune Thrombocytopenia: A Review of Pathogenesis and Treatment Options. *Int J Mol Sci*. 2024 Jan;25(4):2163.
31. Abadi U, Yarchovsky-Dolberg O, Ellis MH. Immune Thrombocytopenia: Recent Progress in Pathophysiology and Treatment. *Clin Appl Thromb*. 2015 Jul 1;21(5):397–404.
32. Sun S, Urbanus RT, ten Cate H, de Groot PG, de Laat B, Heemskerk JWM, et al. Platelet Activation Mechanisms and Consequences of Immune Thrombocytopenia. *Cells*. 2021 Dec 1;10(12):3386.
33. Petit E, Gresele P. Immune attack on megakaryocytes in immune thrombocytopenia. *Res Pract Thromb Haemost*. 2024 Mar 14;8(1):102345.
34. Singh A, Uzun G, Bakchoul T. Primary Immune Thrombocytopenia: Novel Insights into Pathophysiology and Disease Management. *J Clin Med*. 2021 Feb 16;10(4):789.
35. Marini I, Zlamal J, Faul C, Holzer U, Hammer S, Pelzl L, et al. Autoantibody-mediated desialylation impairs human thrombopoiesis and platelet lifespan. *Haematologica*. 2021;106(1):196–207.

36. Wei Y, Hou M. T cells in the pathogenesis of immune thrombocytopenia. *Semin Hematol*. 2016 Apr;53:S13–5.
37. Russo G, Parodi E, Farruggia P, Notarangelo LD, Perrotta S, Casale M, et al. Recommendations for the management of acute immune thrombocytopenia in children. A Consensus Conference from the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology : AIEOP Consensus for childhood acute ITP. *Blood Transfus*. 2023 Jul 27;22(3):253–65.
38. Di Pietrantonj C, Rivetti A, Marchione P, Debalini MG, Demicheli V. Vaccines for measles, mumps, rubella, and varicella in children. Cochrane Acute Respiratory Infections Group, editor. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2021 Nov 22 [cited 2024 Sep 20];2021(11). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004407.pub5>
39. Schifferli A, Heiri A, Imbach P, Holzhauer S, Seidel MG, Nugent D, et al. Misdiagnosed thrombocytopenia in children and adolescents: analysis of the Pediatric and Adult Registry on Chronic ITP. *Blood Adv*. 2021 Mar 12;5(6):1617–26.
40. Heitink-Pollé KMJ, Nijsten J, Boonacker CWB, de Haas M, Bruin MCA. Clinical and laboratory predictors of chronic immune thrombocytopenia in children: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2014 Nov 20;124(22):3295–307.
41. Almizraq RJ, Branch DR. Efficacy and mechanism of intravenous immunoglobulin treatment for immune thrombocytopenia in adults. *Ann Blood*. 2021 Mar;6:2–2.
42. Lee JM. Advances in management of pediatric chronic immune thrombocytopenia: a narrative review. *J Yeungnam Med Sci*. 2023 Jan 9;40(3):241–6.
43. Visweshwar N, Ayala I, Jaglal M, Killeen R, Sokol L, Laber DA, et al. Primary immune thrombocytopenia: a ‘diagnosis of exclusion’? *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2022 Sep;33(6):289–94.
44. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019 Nov 26;3(22):3780–817.
45. Sandal R, Mishra K, Jandial A, Sahu KK, Siddiqui AD. Update on diagnosis and treatment of immune thrombocytopenia. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2021 May 4;14(5):553–68.
46. Arnold DM. Bleeding complications in immune thrombocytopenia. *Hematology*. 2015 Dec 5;2015(1):237–42.
47. Page LK, Psaila B, Provan D, Michael Hamilton J, Jenkins JM, Elish AS, et al. The immune thrombocytopenic purpura (ITP) bleeding score: assessment of bleeding in patients with ITP. *Br J Haematol*. 2007 Jul;138(2):245–8.
48. Buchanan GR, Adix L. Grading of hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr*. 2002 Nov;141(5):683–8.
49. Schoettler ML, Graham D, Tao W, Stack M, Shu E, Kerr L, et al. Increasing observation rates in low-risk pediatric immune thrombocytopenia using a standardized clinical assessment and management plan (SCAMP[®]). *Pediatr Blood Cancer*. 2017 May;64(5):e26303.

50. Rodeghiero F, Michel M, Gernsheimer T, Ruggeri M, Blanchette V, Bussel JB, et al. Standardization of bleeding assessment in immune thrombocytopenia: report from the International Working Group. *Blood*. 2013 Apr 4;121(14):2596–606.
51. Rodeghiero F, Michel M, Gernsheimer T, Ruggeri M, Blanchette V, Bussel JB, et al. Standardization of bleeding assessment in immune thrombocytopenia: report from the International Working Group. *Blood*. 2013 Apr 4;121(14):2596–606.
52. Samson M, Fraser W, Lebowitz D. Treatments for Primary Immune Thrombocytopenia: A Review. *Cureus* [Internet]. 2019 Oct 6 [cited 2024 Sep 19]; Available from: <https://www.cureus.com/articles/21170-treatments-for-primary-immune-thrombocytopenia-a-review>
53. Li T, Liu Q, Pu T, Liu J, Zhang A. Efficacy and safety of thrombopoietin receptor agonists in children and adults with persistent and chronic immune thrombocytopenia: a meta-analysis. *Expert Opin Pharmacother*. 2023 Apr 13;24(6):763–74.
54. Zhang J, Liang Y, Ai Y, Li X, Xie J, Li Y, et al. Eltrombopag versus romiplostim in treatment of children with persistent or chronic immune thrombocytopenia: a systematic review incorporating an indirect-comparison meta-analysis. *Sci Rep*. 2018 Jan 12;8:576.
55. Ata F, Yousaf Z, Zahir FZ, Mohamed Babiker A, Ali Farooqi A, Ahmad Al Hiyari M, et al. Efficacy and safety of rituximab as second-line therapy in immune thrombocytopenic purpura based on ethnicity: A descriptive study among the Arabic population. *Qatar Med J*. 2022 Jul 7;2022(3):22.
56. Avila ML, Amiri N, Pullenayegum E, Blanchette V, Imbach P, Kühne T, et al. Long-term outcomes after splenectomy in children with immune thrombocytopenia: an update on the registry data from the Intercontinental Cooperative ITP Study Group. *Haematologica*. 2020;105(11):2682–5.
57. Berrueco R, Dapena JL, Sebastián E, Sastre A. Controversies in the treatment of paediatric immune thrombocytopenia. *An Pediatría Engl Ed*. 2018 Sep 1;89(3):189.e1-189.e8.
58. Grace RF, Klaassen RJ, Shimano KA, Lambert MP, Grimes A, Bussel JB, et al. Fatigue in children and adolescents with immune thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2020;191(1):98–106.
59. Gemici Karaaslan HB, Turkkan E, Goksoy Topal E, Karaaslan F, Dag H, Arica V. Association of depression and social anxiety symptom scores with disease characteristics in pediatric patients with chronic immune thrombocytopenia: a cross-sectional study. *Int J Hematol*. 2024 Sep 1;120(3):356–64.
60. Kossiva L, Tsentidis C, Marinaki M, Douna V. “A Single-Center Study Experience with Children Newly Diagnosed with Immune Thrombocytopenia and the Difficulty in Application of the ‘Watch and Wait’ Approach.” *Clin Pediatr Res* [Internet]. 2020 Dec 31 [cited 2025 Apr 12];4(1). Available from: <https://scholars.direct/Articles/pediatrics/cpr-4-015.php?jid=pediatrics>
61. Kühne T, Berchtold W, Michaels LA, Wu R, Donato H, Espina B, et al. Newly diagnosed immune thrombocytopenia in children and adults: a comparative prospective observational registry of the Intercontinental Cooperative Immune Thrombocytopenia Study Group. *Haematologica*. 2011 Dec;96(12):1831–7.

62. Kühne T, Imbach P, Bolton-Maggs PH, Berchtold W, Blanchette V, Buchanan GR. Newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood: an observational study. *The Lancet*. 2001 Dec;358(9299):2122–5.
63. Güngör T, Arman Bilir Ö, Koşan Çulha V, Güngör A, Kara A, Azık FM, et al. Retrospective evaluation of children with immune thrombocytopenic purpura and factors contributing to chronicity. *Pediatr Neonatol*. 2019 Aug;60(4):411–6.
64. David P, Santos G de M, Patt YS, Orsi FA, Shoenfeld Y. Immune thrombocytopenia (ITP) - could it be part of autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA)? *Autoimmun Rev*. 2024 Sep;23(9):103605.
65. Parodi E, Russo G, Farruggia P, Notarangelo LD, Giraudo MT, Nardi M, et al. Management strategies for newly diagnosed immune thrombocytopenia in Italian AIEOP Centres: do we overtreat? Data from a multicentre, prospective cohort study. *Blood Transfus Trasfus Sanguie*. 2020 Sep;18(5):396–405.
66. Elalfy MS, Eltonbary KYEM, El Ghamry IR, Elalfy O, Wahid M, Badr M, et al. Intracranial hemorrhage in primary immune thrombocytopenia (ITP): 20 years' experience in pediatrics. *Eur J Pediatr*. 2021 May;180(5):1545–52.
67. Neunert CE, Buchanan GR, Blanchette V, Barnard D, Young NL, Curtis C, et al. Relationships among bleeding severity, health-related quality of life, and platelet count in children with immune thrombocytopenic purpura. *Pediatr Blood Cancer*. 2009 Oct;53(4):652–4.
68. González-López TJ, Alperovich G, Burillo E, Soler MES, Rebollo-Gómez E, Hernández I, et al. Epidemiology, Treatment Patterns, and Cost Analysis of Immune Thrombocytopenia in Spain between 2014 and 2020: A Population-based Study. *TH Open*. 2024 Jul;08(3):e252–65.
69. Shen X, Guo X, Liu Y, Pan X, Li H, Xiao J, et al. Prediction of moderate to severe bleeding risk in pediatric immune thrombocytopenia using machine learning. *Eur J Pediatr*. 2025 Apr 7;184(5):283.
70. Andrzejewska M, Truszkowska E, Derwich K. Immune thrombocytopaenia in children and adolescents – current management and Polish perspective. *Pediatr Pol*. 2024;99(3):225–32.
71. Jung JY, O AR, Kim JK, Park M. Clinical course and prognostic factors of childhood immune thrombocytopenia: single center experience of 10 years. *Korean J Pediatr*. 2016 Aug;59(8):335–40.