

**НАЦИОНАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКОЙ ПУРПУРЫ (ПЕРВИЧНОЙ ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ) У ВЗРОСЛЫХ (редакция 2018 г.)**

**Рабочая группа:**

*Меликян Анаит Левоновна*, доктор медицинских наук, заведующая научно-клиническим отделением стандартизации методов лечения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, [anoblood@mail.ru](mailto:anoblood@mail.ru);

*Пустовая Елена Игоревна*, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-клинического отделения стандартизации методов лечения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, [elenapustov@mail.ru](mailto:elenapustov@mail.ru);

*Цветаева Нина Валентиновна*, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения орфанных заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, [ntsvet@blood.ru](mailto:ntsvet@blood.ru);

**Эксперты:**

*Птушкин Вадим Вадимович*, доктор медицинских наук, профессор, заместитель главного врача по гематологии ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы», Главный внештатный специалист гематолог-трансфузиолог Департамента здравоохранения г. Москвы, руководитель отделения гематологии и онкологии для подростков и молодежи ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им.Д. Рогачева» МЗ РФ, [vadimvadim@inbox.ru](mailto:vadimvadim@inbox.ru);

*Грицаев Сергей Васильевич*, доктор медицинских наук, руководитель Республиканского центра трансплантации костного мозга «ФГБУ Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» ФМБА России, [gritsaevsv@mail.ru](mailto:gritsaevsv@mail.ru);

*Голенков Анатолий Константинович*, академик РАЕН, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач России, руководитель клиники клинической гематологии и иммунотерапии ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, [moniki@monikiweb.ru](mailto:moniki@monikiweb.ru);

*Давыдкин Игорь Леонидович*, доктор медицинских наук, профессор, проректор по научной и инновационной работе, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, директор НИИ гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО Самарский ГМУ, Минздрава РФ, [dagi2006@rambler.ru](mailto:dagi2006@rambler.ru);

*Поспелова Татьяна Ивановна*, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, [postatgem@mail.ru](mailto:postatgem@mail.ru);

*Шатохин Юрий Васильевич*, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гематологии и трансфузиологии ГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, [shatokhin-yv@yandex.ru](mailto:shatokhin-yv@yandex.ru);

*Данишян Карен Исмаилович*, кандидат медицинских наук, руководитель научно-клинического отделения хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, [danishyan.K@blood.ru](mailto:danishyan.K@blood.ru).

*Виноградова Мария Алексеевна*, кандидат медицинских наук, заведующая отделением репродуктивной гематологии и клинической гемостазиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии В.И.Кулакова» Минздрава России, [mary-grape@yandex.ru](mailto:mary-grape@yandex.ru)

## СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4 стр.
МЕТОДОЛОГИЯ РАЗРАБОТКИ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ.....	6
ТЕРМИНЫ, ОПРЕДЕЛЕНИЯ, КЛАССИФИКАЦИЯ ИТП.....	10
ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ.....	10
КЛАССИФИКАЦИЯ.....	11
ДИАГНОСТИКА ИТП.....	12
Основные методы обследования.....	13
Потенциально информативные методы лабораторного обследования.....	16
Проведение дополнительного и повторного обследования.....	16
Дифференциальная диагностика ИТП.....	17
ЛЕЧЕНИЕ ИТП	17
Основные принципы терапии	17
Терапия в экстренных ситуациях	19
Терапия впервые диагностированной ИТП	20
Терапия впервые диагностированной ИТП 1-й линии	20
Терапия впервые диагностированной ИТП 2-й линии	23
Терапия персистирующей ИТП	24
Терапия персистирующей ИТП 1-й линии	24
Терапия персистирующей ИТП 2-й линии	24
Терапия персистирующей ИТП 3-й линии	30
Терапия хронической ИТП	31
Терапия хронической ИТП 1-й линии	32
Терапия хронической ИТП 2-й линии	32
Терапия хронической ИТП 3-й линии	33
Терапия рефрактерной ИТП	34
БЕРЕМЕННОСТЬ И ИТП	36
Ведение беременности у женщин с ИТП	37
Дифференциальная диагностика ИТП с жизнеугрожающими состояниями в акушерстве	38
Показания к назначению терапии	40
Лечение беременных с ИТП	40
Выбор пути родоразрешения	42
Обезболивание	42
Кормление ребенка	42
ЛИТЕРАТУРА	43
ТАБЛИЦЫ, СХЕМЫ	53

## Список сокращений

- АА – апластическая анемия
- АДФ – аденозиндифосфат
- АГУС – атипичный гемолитико-уремический синдром
- АИГА – аутоиммунная гемолитическая анемия
- АЛТ – аланинаминотрансфераза
- АСТ – аспаргатаминотрансфераза
- Ауто-ТГСК – трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток
- АФЛС – антифосфолипидный синдром
- АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
- В/В – внутривенно
- ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин
- ВГС – вирус простого герпеса
- ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ГИТ – гепарин-индуцированная тромбоцитопения
- ГКС – глюкокортикостероиды
- ГП -- гликопротеиды
- ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ЖДА – железодефицитная анемия
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
- ИТП – идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (или первичная иммунная тромбоцитопения)
- КАФС – катастрофический антифосфолипидный синдром
- КТ – компьютерная томография
- ЛДГ – лактатдегидрогеназа
- ЛИТП – лекарственная иммунная тромбоцитопения
- ЛПЗ – лимфопролиферативные заболевания
- МДС – миелодиспластический синдром
- МКБ 10 – Международная классификация 10 пересмотра
- МКЦ – мегакариоциты

ОАК – общий анализ крови  
ОГК – органы грудной клетки  
ПВ – протромбиновое время  
ПЦР – полимеразная цепная реакция  
ПЭ - преэклампсия  
РА – ревматоидный артрит  
РКМФ – растворимые комплексы фибрин-мономера  
СЗП – свежезамороженная плазма  
СКВ – системная красная волчанка  
СОЭ – скорость оседания эритроцитов  
СРБ – С-реактивный белок  
СЭ – спленэктомия  
ТМА – тромботическая микроангиопатия  
ТПО – тиродная пероксидаза  
ТТП/ГУС – тромботическая тромбоцитопеническая пурпура/гемолитико-уремический синдром  
УЗИ – ультразвуковое исследование  
ЭДТА – этилендиаминтетрауксусная кислота  
CMV – cytomegalovirus (цитомегаловирус)  
HELLP-синдром – **H**emolysis (гемолиз), **E**levated **L**iver enzymes (повышение активности ферментов печени) и **L**ow **P**latelet count (тромбоцитопения)  
IgM – иммуноглобулин М  
IgG -- иммуноглобулин G  
OPSI-синдром -- синдром отягощенной постспленэктомической инфекции  
Rh-фактор – резус-фактор

# МЕТОДОЛОГИЯ РАЗРАБОТКИ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

## **1.1. Методология сбора доказательств**

### *Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:*

- поиск публикаций в специализированных периодических печатных изданиях с импакт-фактором более 0,3;
- поиск в электронных базах данных.

### *Методы, использованные для анализа доказательств:*

- обзоры опубликованных мета-анализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

### *Методы, использованные для определения качества и силы доказательств:*

- консенсус экспертов;
- оценка уровня доказательности (табл. 1).

## **1.2. Методология разработки рекомендаций**

### *Описание методики анализа доказательств и разработки рекомендаций*

При отборе публикаций, как источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучалась для того, чтобы убедиться в соответствии ее принципам доказательной медицины. Результат изучения влиял на уровень доказательности, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу, вытекающих из нее рекомендаций.

Методологическое изучение фокусировалось на особенностях дизайна исследования, которые оказывали существенное влияние на качество результатов и выводов.

С целью исключения влияния субъективных факторов каждое исследование оценивалось независимо, как минимум двумя независимыми членами авторского

коллектива. Различия в оценке обсуждались на совещаниях рабочей группы авторского коллектива данных рекомендаций.

На основании анализа доказательств последовательно были разработаны разделы клинических рекомендаций с оценкой силы в соответствии с рейтинговой схемой рекомендаций.

***Методы, использованные для формулирования рекомендаций:***

- консенсус экспертов;
- оценка значимости рекомендаций в соответствии с уровнем доказательности

(см. табл. 1).

***Индикаторы доброкачественной клинической практики (Good Practice Points – GPPs):***

Доброкачественная практика рекомендаций основывается на квалификации и клиническом опыте авторского коллектива.

**1.3. Методология валидации рекомендаций**

***Методы валидации рекомендаций:***

- внутренняя экспертная оценка;
- внешняя экспертная оценка.

Первичная иммунная тромбоцитопения - идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) -- это аутоиммунное заболевание, обусловленное выработкой антител к структурам мембраны тромбоцитов и их предшественников - мегакариоцитов (МКЦ), что вызывает не только повышенную деструкцию тромбоцитов, но и неадекватный тромбоцитопоз, характеризующийся изолированной тромбоцитопенией ниже  $100,0 \times 10^9/\text{л}$  и наличием/отсутствием геморрагического синдрома различной степени выраженности [1--3].

В связи с отсутствием четких критериев диагноз ИТП является диагнозом исключения, для установления которого требуется проведение комплексного обследования, исключающего заболевания и состояния иммунной и неиммунной природы, протекающие с тромбоцитопенией [3--5].

Заболеваемость ИТП в мире составляет 1,6--3,9 случаев на 100 000 населения в год, распространенность колеблется от 4,5 до 20 случаев на 100 000 населения [6, 7]. По данным Регистра национального гематологического общества заболеваемость ИТП в одном регионе РФ (Тульская область) насчитывает 3,2/100 000 человеко-лет: 2,29 и 3,91 среди мужчин и женщин соответственно. Распределение больных ИТП в РФ по возрасту составляет: до 30 лет -- 19,8% больных, от 30 до 40 лет -- 16,2%, от 41 до 50 лет -- 12,8%, от 51 до 60 лет -- 20,4%, от 61 до 70 лет -- 23%, старше 70 лет -- 7,8% больных. ИТП не имеет географических особенностей. Мужчины болеют в 2-3 раза реже женщин [8].

Пусковыми факторами ИТП могут быть инфекции (чаще вирусные) -- у 59% больных, беременность -- у 19%, стресс -- у 15%, хирургические манипуляции -- у 4%, физическая нагрузка -- у 2%, прививки -- у 1% больных [5, 7, 9].

Клинически ИТП проявляется геморрагическим синдромом: спонтанным или посттравматическим кожным (единичная или генерализованная петехиальная сыпь и экхимозы), петехиями и экхимозами на слизистых, носовыми и десневыми

кровотечениями, мено- и метроррагиями, реже -- желудочно-кишечными кровотечениями и гематурией. Частота жизнеугрожающих субарахноидальных кровоизлияний не превышает 0,5% [2, 3, 5, 7]. Тяжелый геморрагический синдром, развивающийся при количестве тромбоцитов более  $30,0 \times 10^9/\text{л}$ , требует поиска дополнительных причин кровоточивости (коагулопатия, патология сосудов и др.).

Основная цель терапии ИТП -- купирование геморрагического синдрома и повышение количества тромбоцитов до безопасного уровня [1, 2, 4--6, 9--12].

Безопасным считается количество тромбоцитов не менее  $50,0 \times 10^9/\text{л}$ , что обеспечивает хорошее качество жизни больного без спонтанной кровоточивости.

Лечение больных ИТП должно быть основано на индивидуальном подходе, который определяется выраженностью геморрагического синдрома, а не количеством тромбоцитов. При выборе терапии имеют значение коморбидность, образ жизни пациента, осложнения от ранее проводимого лечения, планируемые хирургические вмешательства и др. [2--5, 9, 10].

В настоящее время нет видов терапии, способных обеспечить полное выздоровление, однако при тяжелых хронически-рецидивирующих и рефрактерных формах заболевания адекватная терапия повышает качество жизни больных. Это позволяет сохранить трудоспособность, при правильной подготовке пациента проводить хирургические манипуляции и операции, дает возможность женщинам беременеть и рожать здоровых детей.

Беременность больным ИТП не противопоказана, но ее планирование является условием ее благополучного течения. Начало беременности должно происходить в ремиссии или состоянии клинической компенсации [3, 5, 10--12].

В данной редакции «Национальных клинических рекомендаций по диагностике и лечению ИТП» представлен новый расширенный и обновленный алгоритм диагностики

ИТП, базирующийся на морфологии клеток крови, схема алгоритма терапии больных ИТП, расширены разделы спленэктомии (предоперационная подготовка, прогнозирование эффекта, преимущества) и комбинированной терапии рефрактерной ИТП, агонисты рецепторов тромбопоэтина (эльтромбопаг и ромиплостим) введены в список препаратов 2-й линии терапии, уточнены показания к цитологическому и гистологическому исследованию костного мозга больным ИТП, введен новый раздел «Дифференциальный диагноз ИТП с жизнеугрожающими состояниями в акушерстве».

### **ТЕРМИНЫ, ОПРЕДЕЛЕНИЯ, КЛАССИФИКАЦИЯ ИТП**

**Первичная иммунная тромбоцитопения** - идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) -- это аутоиммунное заболевание, обусловленное выработкой антител к структурам мембраны тромбоцитов и их предшественников - мегакариоцитов, что вызывает не только повышенную деструкцию тромбоцитов, но и неадекватный тромбоцитопоз, характеризующийся изолированной тромбоцитопенией ниже  $100,0 \times 10^9/\text{л}$  и наличием/отсутствием геморрагического синдрома различной степени выраженности [1, 2].

**Вторичная иммунная тромбоцитопения** -- иммунная тромбоцитопения, являющаяся симптомом других аутоиммунных заболеваний: системной красной волчанки (СКВ), антифосфолипидного синдрома (АФЛС), ревматоидного артрита (РА) и др. [2].

#### **Кодирование по МКБ-10:**

**D69.3** -- идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура;

**D69.4** -- тромбоцитопении;

**D69.5** -- вторичная тромбоцитопения;

**D69.6** -- тромбоцитопения неуточненная.

#### **ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ**

Этиология ИТП не известна. ИТП является аутоиммунным заболеванием, характеризующимся выработкой антител подкласса IgG<sub>1</sub> к гликопротеинам (ГП) мембраны тромбоцитов, в основном к ГП Пб/Ша, реже к ГП Ib-IX-V, Ia/IIa, IV или VI и формированием комплекса антиген--антитело, фиксирующегося своим Fc-фрагментом иммуноглобулина к Fcγ-рецепторам макрофагов и дендритических клеток ретикулоэндотелиальной системы. Так как МКЦ экспрессируют ГП Пб/Ша, Ib и другие антигены тромбоцитов, они также являются мишенью для аутоантител. Разрушение патологического комплекса антиген--антитело идет путем его деструкции в основном в селезенке, реже в печени и лимфатических узлах (ЛУ), а также путем цитотоксического и комплементзависимого лизиса.

Помимо антителообразования большую роль в патогенезе ИТП играют субпопуляции Т-лимфоцитов, дисбаланс Т-хелперов (Th) 1-го и 2-го типов, подтипов цитотоксических CD8<sup>+</sup>-клеток и регуляторных Т-лимфоцитов, цитокинов [13, 14].

### **КЛАССИФИКАЦИЯ**

1. По длительности течения заболевания [1, 5, 8]:
  - впервые диагностированная с длительностью до 3 мес от момента диагностики;
  - персистирующая с длительностью от 3 до 12 мес от момента диагностики;
  - хроническая с длительностью более 12 мес от момента диагностики.
2. По характеру и выраженности геморрагического синдрома (классификация ВОЗ) [8]:
  - 0-й степени -- отсутствие геморрагического синдрома;
  - 1-й степени -- петехии и экхимозы (единичные);
  - 2-й степени -- незначительная потеря крови (мелена, гематурия, кровохарканье);
  - 3-й степени -- выраженная потеря крови (кровотечение, требующее переливания крови или кровезаменителей);

- 4-й степени -- тяжелая кровопотеря (кровоизлияния в головной мозг и сетчатку глаза, кровотечения, заканчивающиеся летальным исходом).

К **тяжелой ИТП** относят случаи, сопровождавшиеся симптомами кровотечения в дебюте заболевания, потребовавшие назначения терапии, или случаи возобновления кровотечений с необходимостью проведения дополнительных терапевтических мероприятий, повышающих число тромбоцитов, или увеличения дозировки используемых лекарственных средств [1].

**Рефрактерная форма ИТП** определяется отсутствием непосредственного ответа на спленэктомию, потерей ответа после спленэктомии и необходимостью проведения дальнейшего лечения для купирования клинически значимых кровотечений [1, 8].

К **резистентной форме ИТП** следует относить случаи отсутствия или потери ответа после 2 и более курсов лекарственной терапии, требующие возобновления лечения.

## **ДИАГНОСТИКА ИТП**

Диагноз ИТП является диагнозом исключения. Специфических диагностических маркеров в настоящее время не существует [1, 2, 15].

### **Диагноз устанавливается на основании следующих критериев:**

- изолированная тромбоцитопения менее  $100,0 \times 10^9/\text{л}$  как минимум в двух последовательных анализах крови;
- отсутствие морфологических и функциональных аномалий тромбоцитов;
- отсутствие патологии лимфоцитов, гранулоцитов и эритроцитов;
- нормальные показатели гемоглобина, эритроцитов и ретикулоцитов, если не было существенной кровопотери;
- повышенное или нормальное количество МКЦ в миелограмме;
- нормальные размеры селезенки;

- отсутствие других патологических состояний, вызывающих тромбоцитопению;
- наличие тромбоцитассоциированных антител в высоком титре (нормальный титр не исключает ИТП).

Для диагностики ИТП необходимо проведение комплексного обследования, исключающего заболевания и состояния иммунной и неиммунной природы, протекающие с тромбоцитопенией. Методы обследования подразделяются на основные (обязательные) и потенциально информативные [1--5, 10, 15] (табл. 2).

**Основные (обязательные) методы обследования:**

1. ***Анамнез заболевания:*** необходимо устанавливать факторы, предшествующие развитию тромбоцитопении: бактериальная или вирусная инфекция, вакцинация, лекарственные препараты, стресс, алкогольные и хинин-содержащие напитки; наличие и длительность кровотечений после хирургических вмешательств, варикозная болезнь, тромбозы, сердечно-сосудистая патология и ее терапия антикоагулянтами и дезагрегантами, другие соматические заболевания, протекающие с тромбоцитопенией, ДВС-синдромом (диссеминированное внутрисосудистое свертывание), трансфузионный и трансплантационный анамнез, беременность;
2. ***Семейный анамнез:*** кровоточивость, тромбоцитопения, тромбозы и болезни системы кроветворения у кровных родственников;
3. ***Физикальное обследование:*** гипертермия, снижение массы тела, симптомы интоксикации, гепато- и спленомегалия, лимфаденопатия, патология молочных желез, сердца, вен нижних конечностей требуют дообследования для исключения заболеваний и синдромов, сопровождающихся тромбоцитопенией другого (вторичного) генеза (ВИЧ, СКВ, лимфопролиферативные заболевания -- ЛПЗ, онкопатология и др.).

**4. *Общий анализ крови*** с обязательным оптическим подсчетом числа тромбоцитов (по Фонио), определением количества ретикулоцитов, оценкой морфологии тромбоцитов (микроформы и гигантские тромбоциты), эритроцитов, нейтрофилов, СОЭ. Необходимо обращать внимание на наличие агрегатов тромбоцитов, в том числе для исключения тромбоцитопении потребления и «ложной» тромбоцитопении при использовании консерванта этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА).

При ИТП наблюдается только изолированная тромбоцитопения, другие показатели гемограммы -- без отклонений. Допустимы признаки постгеморрагической железодефицитной анемии (ЖДА) и ретикулоцитоз после массивной кровопотери.

Тщательное изучение морфологии клеток крови по мазку периферической крови на ранних этапах диагностики дает возможность заподозрить диагноз и проводить обследование в нужном направлении.

Алгоритм дифференциальной диагностики синдрома тромбоцитопений по мазку периферической крови представлен на **схеме 1** [16].

**5. *Биохимический анализ крови*** с определением всех основных параметров для оценки состояния внутренних органов и выявления сопутствующей патологии.

**6. *Коагулограмма*** (АЧТВ, протромбиновый индекс, тромбиновое время, фибриноген). Расширенная коагулограмма – агрегация тромбоцитов с различными индукторами (АДФ, коллаген, ристомицин и адреналин), уровень антитромбина III, D-димер и фибринолитическая активность - назначается для дифференциальной диагностики ИТП с различными формами нарушений плазменного гемостаза, нарушениями реологических свойств крови и вторичными приобретенными тромбоцитопатиями [15, 17].

**7. *Количественный иммунохимический анализ крови*** для диагностики первичных или приобретенных иммунодефицитных заболеваний и состояний, при которых может измениться тактика лечения [2, 3].

8. **Вирусологические исследования** необходимы для исключения заболеваний вирусной природы, протекающих с тромбоцитопенией. Это исследования на *вирус иммунодефицита человека* (ВИЧ), на антитела к вирусам гепатитов В и С, диагностический мониторинг семейства герпесвирусов (IgM и IgG). С целью определения вирусной нагрузки проводится исследование методом ПЦР в режиме реального времени [18].

9. Диагностика *Helicobacter pylori* у больных с отягощенным язвенным анамнезом и/или клиническими проявлениями язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки [19].

10. **Цитологическое и гистологическое исследование костного мозга** для исключения острых лейкозов, ЛПЗ, миелодиспластического синдрома (МДС) и апластической анемии (АА), метастазов опухолей в костный мозг и др. Для ИТП характерно повышенное или нормальное количество МКЦ, их нормальные или гигантские формы без морфологических аномалий. Проведение трепанобиопсии показано при рецидивирующих и резистентных (в течение 6 мес) формах ИТП, перед спленэктомией, у пациентов старше 60 лет, при малом числе МКЦ в миелограмме, подозрении на вторичный генез тромбоцитопении [2, 3, 5].

11. **Прямая проба Кумбса** у больных с анемией и ретикулоцитозом (исключение аутоиммунной гемолитической анемии (АИГА) и синдрома Фишера--Эванса) [17].

12. **Маркеры тромбофилии** (при отягощенном тромботическом анамнезе, наличии агрегатов тромбоцитов в мазке крови, нормальной агрегации тромбоцитов при глубокой тромбоцитопении) [7, 15, 17].

13. **УЗИ или КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства** позволяют исключить наличие лимфоидной гиперплазии и других объемных образований, исключающих диагноз ИТП [7, 15, 17].

14. *Рентгенография или КТ органов грудной клетки* для исключения других заболеваний (ЛПЗ, опухоли и др.) протекающих с тромбоцитопенией [7, 15, 17].

15. Обследование для *исключения онкологических заболеваний* [2, 7].

#### **Потенциально информативные методы лабораторного обследования:**

1. Специфические антитела к гликопротеинам мембраны тромбоцитов. Высокий титр тромбоцитассоциированных антител является дополнительным показателем, указывающим на иммунный генез тромбоцитопении [4, 20--22].

2. Волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипинам (IgM и IgG) и антитела к  $\beta$ -2-гликопротеину 1 (IgM и IgG) (для исключения антифосфолипидного синдрома -- АФЛС) [4, 20--23].

3. Антитела к тиреоидной пероксидазе – ТПО и оценка функции щитовидной железы (для исключения аутоиммунного тиреоидита) [4, 20, 23].

4. Антинуклеарные антитела, антитела к нативной (двухспиральной) ДНК (для исключения СКВ) [4, 21, 24].

Эти методы исследований не являются абсолютно информативными и обязательными, однако имеют значение при оценке результатов комплексного обследования, необходимого для установления диагноза ИТП.

5. Тест на беременность у женщин детородного возраста [3, 9, 15].

#### **Проведение дополнительного и повторного обследования в ходе течения ИТП**

Обследование пациентов следует повторять при потере ответа на лечение, при наличии резистентности к терапии в течение 6 мес, перед спленэктомией, при сомнениях в диагнозе или при появлении признаков, не характерных для первичной иммунной тромбоцитопении (например, анемии нежелезодефицитного характера, лейкопении, ускорения СОЭ и др.).

Повторное и дополнительное обследование должно включать в себя исследование костно-мозгового кроветворения (цитологическое и гистологическое), а также тесты для исключения вторичной ИТП (герпес-вирусы, вирусы гепатитов В, С и др. -- антитела и ПЦР, антинуклеарные антитела, антитела к нативной ДНК, антитела к ТПО, антитела к кардиолипинам,  $\beta$ -2-гликопротеину 1, волчаночный антикоагулянт, тромбоцитассоциированные антитела). Необходимо исключить тромбоцитопению потребления (наличие агрегатов тромбоцитов в мазке периферической крови), тромбофилию, феномен «ложной» тромбоцитопении, проанализировать принимаемые пациентом лекарственные препараты.

При диагнозе иммунная тромбоцитопения и подозрении на вторичность процесса периодичность проведения повторных тестов на заболевания соединительной ткани (СКВ, АФС, РА, склеродермия и др.) должна составлять 1 раз в 12 недель. На фоне приема ГКС информативность результатов снижается [24].

### **ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ИТП**

Для подтверждения диагноза ИТП следует проводить дифференциальную диагностику со следующими заболеваниями и состояниями (**табл. 3**) [3]:

### **ЛЕЧЕНИЕ ИТП**

#### **Основные принципы терапии**

Современными методами терапии полного излечения от ИТП достигнуть не удается, возможно получение ремиссии различной длительности или состояния клинической компенсации. Основная цель терапии ИТП -- достижение безопасного купирующего геморрагический синдром количества тромбоцитов, а не коррекция их числа до нормальных показателей.

Безопасной считается концентрация тромбоцитов не менее  $50 \times 10^9/\text{л}$ , протекающая без спонтанного геморрагического синдрома. Спонтанная кровоточивость при таком

количестве тромбоцитов обусловлена иными факторами: сосудистой патологией, тромбоцитопатиями, коагулопатиями и др.

Нормальное содержание тромбоцитов колеблется в пределах от  $150,0 \times 10^9/\text{л}$  до  $450,0 \times 10^9/\text{л}$ . Количество тромбоцитов  $100,0 \times 10^9/\text{л}$  и более при нормокоагуляции по коагулограмме полностью обеспечивает гемостаз и позволяет проводить оперативные вмешательства и родоразрешение без риска развития кровотечений.

Критическим для развития опасных для жизни геморрагических проявлений является уровень тромбоцитов ниже  $10,0 \times 10^9/\text{л}$ . Пациенты с такой тромбоцитопенией нуждаются в безотлагательной терапии, независимо от клинических проявлений.

При количестве тромбоцитов в интервале  $30\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$  лечение следует проводить только при наличии геморрагических проявлений [1--6, 9--14, 24, 25].

Результативность проводимой терапии оценивают по следующим условным показателям (**табл. 4**) [1]:

Лечение больных ИТП должно быть основано на индивидуальном подходе и направлено на остановку кровотечений и обеспечение хорошего качества жизни больных. При выборе терапии имеет значение коморбидность, возраст и образ жизни пациента, наличие дополнительных факторов риска кровотечений, осложнения от ранее проводимого лечения, планируемые хирургические вмешательства, предпочтения самих больных и др. [3, 4, 25].

Четких прогностических факторов течения заболевания, ответа на терапию и исходов болезни не выделено.

Большинство пациентов могут получать лечение амбулаторно, они не нуждаются в госпитализации для обследования, установления диагноза и начала терапии.

***Показаниями к госпитализации являются:***

- 1) геморрагический синдром III--IV степени;

- 2) глубокая тромбоцитопения не более  $20,0 \times 10^9/\text{л}$  при наличии выраженного геморрагического синдрома в анамнезе;
- 3) наличие отягощающих состояние больного сопутствующих заболеваний;
- 4) осложнения от проводимой терапии;
- 5) несоблюдение пациентом лечебного режима в амбулаторных условиях.

### **Терапия в экстренных ситуациях**

Экстренными ситуациями являются кровотечения (маточные, желудочно-кишечные, почечные, внутрибрюшные, носовые) и кровоизлияния в жизненно важные органы (головной мозг, орбиту, яичники).

#### ***Варианты терапии в экстренных ситуациях:***

- пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 500--1000 мг/сут (внутривенная капельная инфузия в течение 1--2 ч) 3--5 дней, 2--6 циклов с интервалом 10--21 день [25];
- дексаметазон по 40 мг внутривенно (в/в) ежедневно в течение 4 последовательных дней, каждые 2--4 недели, 1--4 цикла [26, 27];
- ВВИГ в дозе 2 г на 1 кг массы тела (курсовая доза), распределенный на 2--5 последовательных введений. Суточная доза в зависимости от количества дней введения колеблется от 0,4 г/кг (при 5-дневном лечении) до 1 г/кг массы тела (при 2-дневном). Эта терапия «скорой помощи» обеспечивает купирование геморрагического синдрома в течение суток [25];
- спленэктомия -- в экстренных ситуациях применяют при неэффективности консервативных методов лечения [25];

Трансфузии тромбоцитов нежелательны из-за риска аллоиммунизации, однако в качестве исключения применяются при массивном некупируемом кровотечении [25].

**Терапия больных с впервые диагностированной ИТП** (длительность болезни до 3 мес).

При количестве тромбоцитов не менее  $30\text{--}50,0 \times 10^9/\text{л}$  и отсутствии геморрагий или геморрагическом синдроме 1-й степени патогенетическая терапия не показана. Больные нуждаются в диспансерном наблюдении с ангиопротективной терапией: дицинон (этамзилат) по 0,25--0,5 г 3--4 раза в сутки внутрь или внутривенно, аскорутин по 1--2 таблетки 3 раза в день внутрь, фитотерапия (настой крапивы) курсами до 1--2 мес и в зависимости от геморрагических проявлений. Назначение специфического лечения при таком уровне тромбоцитов производят в виде исключения (при травме, оперативном вмешательстве, необходимости антикоагулянтной терапии, профессии и образе жизни, связанных с повышенной травматизацией) [2--5, 28].

Показаниями к назначению терапии при впервые диагностированной ИТП являются геморрагический синдром (в качестве основного определяющего фактора) и тромбоцитопения менее  $30\text{--}50,0 \times 10^9/\text{л}$  или при отсутствии геморрагического синдрома при тромбоцитопении  $< 20,0 \times 10^9/\text{л}$  (**схема 2**) [29].

Последовательность в назначении различных лечебных средств при ИТП, разработанная на основании многолетнего клинического опыта, получила название линий терапии [2, 3].

**Терапия 1-й линии** [2--5, 25, 28, 30--33].

*Эффективность* первого курса ГКС терапии составляет 70-80%, однако ремиссия редко (у 20-30% больных) бывает стабильной, и наступает рецидив. Высокие дозы дексаметазона эффективны у 86% больных с сохранением ответа в течение 8 мес. Стойкий ответ достигается у 50% больных с впервые выявленной ИТП.

1. Глюкокортикостероиды (ГКС):

- Стандартная терапия -- преднизолон в дозе 1 мг/кг массы тела внутрь в течение 2--4 нед. Возможно снижение дозы до 0,5 мг/кг в зависимости от возраста, состояния больного, сопутствующих заболеваний. Увеличение времени применения полной лечебной дозы недопустимо из-за развития осложнений. После купирования геморрагического синдрома и повышения количества тромбоцитов выше  $50,0 \times 10^9/\text{л}$  необходимо начать постепенное снижение дозы препарата по схеме: 1 таблетка в 3 дня (10 мг в неделю) при дозе выше 60 мг, по  $\frac{1}{2}$  таблетки в 3 дня (5 мг в неделю) при дозе от 60 до 40 мг/сут, по  $\frac{1}{4}$  таблетки в 3 дня (2,5 мг в неделю) при дозе от 40 до 20 мг/сут под контролем уровня тромбоцитов и степени геморрагического синдрома. При снижении количества тромбоцитов и появлении геморрагий обязателен возврат к предыдущей дозировке. При отсутствии эффекта от терапии преднизолоном необходима его полная отмена к концу 5-й недели от начала терапии [30--31]. Эффективность первого курса ГКС-терапии составляет 70--80%, однако ремиссия редко (20--30% больных) бывает стабильной и продолжительной. У большинства пролеченных через несколько недель или месяцев после прекращения лечения наступает рецидив. *Уровень доказательности В.*

- Метил-преднизолон (в таблетках по 4 мг), дексаметазон (в таблетках по 0,5 мг) назначают в полном количественном соответствии таблеток при терапии преднизолоном. Например, 60 мг преднизолона (12 таблеток по 5 мг) соответствуют 48 мг метипреда (12 таблеткам по 4 мг). Могут использоваться препараты метилпреднизолона в таблетках с другой дозировкой -- 16, 32 и 64 мг. Принципы назначения (длительность терапии и медленная отмена) те же. Неконтролируемые исследования показали, что высокие дозы внутривенного метил-преднизолона по сравнению с преднизолоном вызывают более быстрое, но непродолжительное повышение количества тромбоцитов.

- Дексаметазон 40 мг/сут внутрь в течение 4 дней -- 4 цикла каждые 14 дней эффективны у 86% больных с сохранением ответа в течение 8 мес. Стойкий ответ достигается у 50% больных с впервые выявленной ИТП. Рандомизированных исследований не проводилось [28, 29]. В нескольких исследованиях было продемонстрировано, что эффективность такой терапии выше, чем стандартный преднизолон, однако это требует дальнейшего подтверждения.
- Поддерживающая терапия малыми дозами преднизолона по 10--15 мг/сут, затем через день длительностью 4--8 мес не сопровождается выраженным побочным действием и стабилизирует достигнутый лечебный эффект, не нарушая качества жизни и трудоспособности больных.

Эффективность ГКС ограничена *дозозависимыми нежелательными явлениями*: снижение толерантности к глюкозе, угнетение функции надпочечников, синдром Иценко-Кушинга, язва желудка и двенадцатиперстной кишки, эрозивный гастрит и эзофагит, кровотечения и перфорация желудка и кишечника, метеоризм, артериальная гипертензия, гиперкоагуляция, бессонница, икота, эйфория, возбуждение, тревога, депрессия, развитие вторичных бактериальных, грибковых и вирусных инфекций, повышение массы тела, остеопороз, гипер/гипопигментация кожи, генерализованные и местные аллергические реакции [3, 4].

*Относительными противопоказаниями для назначения ГКС являются*: сахарный диабет, тяжелые формы артериальной гипертензии, аритмии, инфекционные заболевания, психические расстройства. Лечение можно проводить на фоне назначения инсулина и гипотензивных препаратов.

*Сопутствующая терапия при лечении ГКС:*

- протекторы слизистой оболочки желудка с целью профилактики стероидассоциированных гастритов и язвенной болезни (антацидные препараты);

- препараты калия (аспаркам, панангин и другие по 1--2 таблетки 3 раза в день внутрь) с целью профилактики стероидассоциированной гипокалиемии.

2. ВВИГ -- высокие дозы нормального человеческого иммуноглобулина G эффективны в 80%, гемостатический эффект наступает на 1--2-й день, длительность ответа -- 1--4 недели [2, 5, 10, 25, 32, 34]. *Уровень доказательности В.*

*Показания к ВВИГ при впервые диагностированной ИТП:*

- ургентные ситуации (массивные кровотечения: маточные, желудочно-кишечные, кровотечения при родах, угроза кровоизлияния в мозг, органы зрения, неотложные хирургические вмешательства);
- противопоказания к лечению ГКС при инсулинзависимом диабете, тяжелой гипертензии и т.д.;
- лечение и родоразрешение беременных женщин с ИТП.

Курсовая доза препарата составляет 2 г на 1 кг массы тела. Распределение дозы возможно на 2--5 в/в введений. Разовая доза на 2-дневный курс: 1 г на 1 кг массы тела, на 5-дневный -- 0,4 г на 1 кг массы тела. Препарат вводят в/в капельно: скорость введения 40--60 капель в 1 мин. Применение ВВИГ возможно в условиях стационара одного дня.

**Терапия 2-й линии** [2, 5, 35]

При впервые диагностированной ИТП спленэктомия (из-за малого срока болезни) проводят редко.

*Показания к спленэктомии при впервые диагностированной ИТП:*

- неэффективность ГКС терапии;
- потеря ответа или полного ответа после терапии 1-й линии (ГКС и ВВИГ);
- непереносимость ГКС и ВВИГ;
- необходимость получения быстрого эффекта в ургентных ситуациях при массивных кровотечениях (маточные, желудочно-кишечные, угроза кровоизлияния

в мозг) и при тяжелых некупируемых обострениях ИТП у беременных женщин в I--II триместрах беременности.

### **Терапия персистирующей ИТП (длительность болезни от 3 до 12 мес)**

*Показаниями к назначению лечения при персистирующей ИТП являются:*

- геморрагический синдром (основной определяющий фактор) и тромбоцитопения менее  $30\text{--}50,0 \times 10^9/\text{л}$ ;
- тромбоцитопения менее  $20,0 \times 10^9/\text{л}$  без геморрагического синдрома.

При тромбоцитах более  $30\text{--}50,0 \times 10^9/\text{л}$  и отсутствии геморрагического синдрома показано динамическое наблюдение. Варианты терапии персистирующей формы ИТП суммированы на **схеме 3**.

### **Терапия персистирующей ИТП 1-й линии**

Лечение 1 линии следует проводить по программам, рекомендованным для впервые диагностированной ИТП -- ГКС и ВВИГ. *Уровень доказательности В.*

### **Терапия персистирующей ИТП 2-й линии**

К методам терапии 2-й линии относится спленэктомия и агонисты рецепторов тромбopoэтина.

1. Спленэктомия обеспечивает самый длительный безрецидивный период [1, 5, 15, 25, 36-37]. Частота полных и частичных непосредственных постоперационных ответов на спленэктомию составляет 80--88%, долгосрочных (на протяжении 5 лет и более) -- 60--70%. Частота рецидивов за период от нескольких недель до 5 лет составляет 20--33%; частота осложнений при лапароскопической операции -- 9,6% (выше у больных старше 65 лет); летальность -- 0,2--1%. *Уровень доказательности В.*

*Показаниями к спленэктомии у больных с персистирующей ИТП являются:*

- потеря ответа после терапии 1-й линии, требующая проведения лечения;

- неэффективность лечения ГКС и ВВИГ;
- выраженные побочные действия и противопоказания к ГКС и ВВИГ;
- необходимость получения быстрого эффекта в urgentных ситуациях при неэффективности ГКС и ВВИГ;
- недоступность ВВИГ.

### ***Предоперационная подготовка больных***

При отсутствии геморрагических проявлений выполнение лапароскопической операции возможно без предоперационной подготовки, направленной на увеличение количества тромбоцитов.

При тромбоцитопении менее  $20,0 \times 10^9/\text{л}$ , сопровождающейся геморрагическим синдромом рекомендуется:

- Пульс-терапия метил-преднизолоном в дозе 500--1000 мг в сутки в течение 3 дней (в/в капельная инфузия в течение 1--2 ч);
- ВВИГ 1 г/кг массы тела (суточная доза) в течение 2 дней;
- сочетанное применение метил-преднизолона и ВВИГ.

*Прогнозирование эффекта спленэктомии:* четких прогностических критериев эффективности не существует. Лучший ответ на спленэктомию отмечается у молодых больных, лиц с хорошим эффектом на терапию 1-й линии и больных с минимальным количеством предшествовавших методов терапии. Спленэктомия эффективна у 85,5% пациентов с одним курсом ранее проведенного лечения и у 60% при 2 курсах терапии и более. Радиологическая доказанность преимущественной секвестрации тромбоцитов в селезенке является гарантом эффективности операции [38, 39].

*Преимуществами спленэктомии перед другими методами лечения:*

- длительность ремиссий;

- невысокие финансовые затраты.

*Отрицательные моменты спленэктомии:*

- отсутствие эффекта у 20% больных [2];
- пожизненный риск синдрома отягощенной постспленэктомической инфекции (OPSI-синдрома) [2];
- риск постоперационных тромбозов в системе воротной вены [40];
- необходимость вакцинации [41, 42].

После спленэктомии необходимо проводить вакцинацию поливалентной пневмококковой вакциной к *Streptococcus pneumonia* (Pneumovax 23) подкожно каждые 5 лет; вакциной к *Haemophilus influenza* тип (HibTITER) внутримышечно без ревакцинации; четырехвалентной комбинированной вакциной к *Neisseria meningitidis* (группы A, C, Y и W-135) с дифтерийным токсидом (Menacta) внутримышечно больным в возрасте от 16 до 55 лет с ревакцинацией каждые 3--5 лет или четырехвалентной менингококковой вакциной к *Neisseria meningitidis* (Menomune-A/C/Y/W-135) подкожно больным старше 55 лет с ревакцинацией каждые 3--5 лет [41, 42].

- 2) Агонисты рецепторов тромбопоэтина (миметики тромбопоэтина) – ромиплостим (Энплейт) и элтромбопаг (Револейд).

Агонисты тромбопоэтиновых рецепторов или миметики тромбопоэтина – препараты неиммуносупрессивного действия, стимулирующие выработку тромбоцитов за счет активации рецептора к тромбопоэтину на тромбоцитах и МКЦ [43--46]. Препараты этой группы используют при хронических рецидивирующих и рефрактерных формах болезни. Они эффективны и безопасны при кратковременной и длительной (более 5 лет) терапии ИТП и назначаются для постоянного приема с целью поддержания количества тромбоцитов на безопасном уровне (не менее  $50,0 \times 10^9/\text{л}$ ). После прекращения лечения

тромбоциты снижаются до исходной концентрации и ниже, но в редких случаях отмечается стойкая ремиссия, и лечение может быть прекращено [47--58].

Препараты прошли международные клинические испытания I-IV фазы с плацебо-контролируемыми группами (*уровень доказательности A*) [50, 51, 55--57, 59].

*Показаниями к лечению миметиками тромбопоэтина являются:*

- неэффективность терапии 1-й линии;
- осложнения от ГКС и ВВИГ;
- противопоказания к спленэктомии;
- отказ больного от спленэктомии;
- необходимость уменьшения риска кровотечения перед плановым хирургическом вмешательстве.

*Противопоказания и осторожность при назначении миметиков тромбопоэтина:*

- отягощенный тромботический анамнез (артериальные и венозные тромбозы);
- печеночная недостаточность;
- беременность и период лактации (препараты не зарегистрированы для лечения беременных).
- факторы риска тромбозов (дефицит антитромбина III и мутации фактора Лейдена и протромбина и др.) – применение с осторожностью с целью профилактики тромботических осложнений;

Ромиплостим (Энплейт) -- препарат для подкожного введения 1 раз в неделю -- в среднем эффективен у 95% больных, у 88--97% пациентов до спленэктомии и у 79--90% после [47, 48, 50, 51]. Частота тромбоцитарного ответа выше, чем при стандартной и сочетанной терапии (стандартная и ритуксимаб). Доза препарата индивидуальна и титруется из расчета от 1 до 10 мкг/кг массы тела для установления минимальной дозы,

повышающей и поддерживающей количество тромбоцитов в интервале от  $50,0 \times 10^9/\text{л}$  до  $200,0 \times 10^9/\text{л}$ . На **схеме 4** приведен процесс подбора индивидуальной дозы препарата.

Начальная доза -- 1 мкг/кг массы тела, максимальная -- 10 мкг/кг массы тела. В ряде клинических исследований 2-й и 3-й фазы применялась начальная доза ромиплостима 3 мкг/кг [60, 61]. Время ожидаемого ответа -- минимум 2 недели. При двукратном последовательном количестве тромбоцитов менее  $50,0 \times 10^9/\text{л}$  доза ромиплостима (энплейта) повышается на 1 мкг/кг при еженедельном контроле общего анализа крови -- ОАК. При достижении количества тромбоцитов от  $50,0 \times 10^9/\text{л}$  до  $200,0 \times 10^9/\text{л}$  доза ромиплостима не меняется. При двукратном (в течение 2 нед) количестве тромбоцитов  $200,0 \times 10^9/\text{л}$  и однократном от  $200,0 \times 10^9/\text{л}$  до  $400,0 \times 10^9/\text{л}$  доза снижается на 1 мкг/кг до стабилизации тромбоцитов в интервале от  $50,0 \times 10^9/\text{л}$  до  $200,0 \times 10^9/\text{л}$ . При повышении тромбоцитов выше  $400,0 \times 10^9/\text{л}$  делается перерыв в лечении до момента снижения тромбоцитов менее  $200,0 \times 10^9/\text{л}$ . В дальнейшем лечение продолжается со снижением дозы на 1 мкг/кг.

При сочетанной терапии (ГКС и ромиплостим) при достижении показателей тромбоцитов в интервале от  $100,0 \times 10^9/\text{л}$  до  $200,0 \times 10^9/\text{л}$  первоначально производится отмена ГКС при стабильной дозе ромиплостима, а затем -- отработка индивидуальной дозы ромиплостима по протоколу, представленному на **схеме 4**. После отмены ГКС следует ожидать снижения количества тромбоцитов.

До определения индивидуальной дозы необходим еженедельный контроль ОАК, затем -- 1 раз в месяц. Введение препарата больной может осуществлять самостоятельно.

Эффективность терапии при длительном применении не снижается. Возможны минимальные побочные действия: головная боль и артралгии, не снижающие качества жизни больных.

Другой препарат группы миметиков тромбopoэтина с аналогичным механизмом действия – это элтромбопаг (револейд). При кратковременном лечении эффективность составляет 78--85%, при долгосрочном -- 51--66%. Результаты терапии у больных со спленэктомией и без спленэктомии аналогичны [55]. Препарат прошел международные клинические испытания I--IV фазы с плацебо-контролируемыми группами (*уровень доказательности A*) [53--57].

Элтромбопаг используется в таблетированной форме в дозах 25, 50 и 75 мг ежедневно внутрь за 2 ч до или после еды. При употреблении в пищу молочных продуктов или минеральных добавок, содержащих алюминий, кальций, железо, магний, селен и цинк, а также лекарственных препаратов с обволакивающим действием этот интервал увеличивается до 4 ч. Исключается сочетание агонистов тромбopoэтина и статинов. Доза элтромбопага (Револейда) индивидуальна и подбирается постепенно, начиная с дозы 50 мг в сутки ежедневно внутрь. При количестве тромбоцитов менее  $50,0 \times 10^9/\text{л}$  доза элтромбопага (Револейда) повышается до максимальной (75 мг в сутки) при еженедельном контроле ОАК. При достижении количества тромбоцитов от  $50,0 \times 10^9/\text{л}$  до  $150,0 \times 10^9/\text{л}$  доза Револейда не меняется. При показателе тромбоцитов от  $150,0 \times 10^9/\text{л}$  до  $250,0 \times 10^9/\text{л}$  доза снижается до стабилизации тромбоцитов в интервале от  $50,0 \times 10^9/\text{л}$  до  $200,0 \times 10^9/\text{л}$ . Это является индивидуальной дозой. При повышении количества тромбоцитов выше  $250,0 \times 10^9/\text{л}$  необходим недельный и более перерыв в лечении с контролем количества тромбоцитов 2 раза в неделю. При снижении тромбоцитов до  $100,0 \times 10^9/\text{л}$  и ниже лечение возобновляется, но со снижением суточной дозы на 25 мг (схема 5). Если пациент первоначально получает сочетанную терапию -- ГКС и элтромбопаг, при количестве тромбоцитов  $100,0 \times 10^9/\text{л}$  первоначально производится постепенная отмена ГКС. При этом следует ожидать транзиторного снижения количества тромбоцитов. При полной отмене ГКС и стабильных показателях тромбоцитов от  $100,0 \times 10^9/\text{л}$  до  $200,0 \times$

10<sup>9</sup>/л начинается снижение дозы элтромбопага (Револейда). До установления индивидуальной дозы мониторинг количества тромбоцитов (по мазку) проводится еженедельно, показатели функции печени - каждые 2 недели. После отработки индивидуальной дозы -- 1 раз в месяц.

Клинико-гематологический эффект в виде купирования геморрагического синдрома и повышения содержания тромбоцитов выше безопасного ( $50,0 \times 10^9$ /л) наступает через 2 нед после начала лечения [52, 53, 55]. Побочные действия – головная боль и гепатобилиарные события в виде транзиторного повышения концентрации трансаминаз различной степени у 13% больных приводит к необходимости назначения гепатопротекторов, снижению дозы, а в тяжелых случаях -- к отмене препарата [54, 57].

Критерии прогноза эффективности и сроков прекращения терапии миметиками тромбопоэтина отсутствуют. Через 6--12 мес после получения стойкого ответа на терапию следует начинать медленное снижение дозы препаратов с постепенным титрованием дозы.

В случаях непереносимости (например, при аллергических реакциях) или резистентности к одному из препаратов-агонистов рецепторов тромбопоэтина возможна замена одного препарата на другой. При этом побочные явления, обусловленные предшественником, купируются у всех больных. У 50--80% больных смена препарата приводит к прекращению колебаний тромбоцитов и получению ответа на терапию [62].

При выборе терапии 2 линии (спленэктомия или агонисты рецепторов тромбопоэтина) следует принимать во внимание не только медицинские показания, но и предпочтения больного.

### **Терапия персистирующей ИТП 3-й линии**

К препаратам терапии 3 линии при персистирующей ИТП относится ритуксимаб. В настоящее время препарат не зарегистрирован для лечения ИТП, однако может

использоваться по жизненным показаниям по решению врачебной комиссии и при наличии информированного согласия пациента.

Иммуносупрессивная терапия ритуксимабом эффективна у 60% пациентов, полный ответ достигается у 40%. Время ответа составляет 1-8 нед. У 15--20% больных стабильный ответ сохраняется на протяжении 3--5 лет [2, 4, 5, 63]. *Уровень доказательности С.*

*Показаниями к назначению ритуксимаба являются:*

- неэффективность предыдущих методов лечения;
- противопоказания/осложнения терапии 1 и 2 линий;
- отказ пациента от脾эктомии.

*Противопоказания:* хронический вирусный гепатит В.

Разовая доза составляет 375 мг/м<sup>2</sup> (в среднем 500 мг в/в), однако в литературе имеются сообщения о снижении дозы до 100-200 мг, что связано с уже редуцированным плацдармом В-лимфоцитов в результате предыдущих этапов лечения. Частота введения -- 1 раз в неделю; длительность курса -- 4 введения. Возможно поддерживающее лечение - 1 раз месяц при контроле количества CD19+ лимфоцитов.

*Побочные явления:*

- персистирующая гипогаммаглобулинемия;
- аллергические реакции;
- бронхоспазм;
- эмболия ветвей легочной артерии;
- нейтропения;
- прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия и др. [63].

### **Терапия хронической ИТП (длительность болезни более 12 мес)**

Хроническая форма ИТП -- наиболее часто встречаемая форма заболевания у взрослых больных.

*Показаниями к назначению лечения при хронической ИТП являются:*

- тромбоцитопения менее  $30\text{--}50,0 \times 10^9/\text{л}$  с геморрагическим синдромом (в качестве основного определяющего фактора);
- тромбоцитопения менее  $20,0 \times 10^9/\text{л}$  без геморрагического синдрома.

При количестве тромбоцитов более  $30\text{--}50,0 \times 10^9/\text{л}$  и отсутствии геморрагического синдрома показано только динамическое наблюдение.

Варианты терапии хронической формы ИТП суммированы на **схеме 6**.

### **Терапия хронической ИТП 1-й линии**

Рекомендуется проводить при отсутствии какого-либо лечения на предыдущих этапах при появлении показаний к терапии. Основным критерием начала терапии является наличие и выраженность геморрагического синдрома, а не только тромбоцитопения.

При наличии показаний лечение следует проводить по программам 1-й линии – ГКС и ВВИГ (см. «Лечение больных с впервые диагностированной и персистирующей ИТП»). *Уровень доказательности В.*

Препараты: ГКС, ВВИГ – назначаются в дозах, как при впервые диагностированной и персистирующей ИТП.

### **Терапия больных с хронической ИТП 2-й линии**

1. *Спленэктомия* (см. «Терапия персистирующей ИТП 2-й линии») [2, 5, 28, 35, 36, 38, 39, 64, 65]. *Уровень доказательности В.*

*Показаниями к спленэктомии у больных хронической ИТП являются:*

- потеря ответа после терапии 1-й линии, необходимость проведения лечения;
- неэффективность лечения ГКС и ВВИГ;
- выраженные побочные действия ГКС и ВВИГ;
- необходимость получения быстрого эффекта в urgentных ситуациях;
- тяжелые обострения у беременных в I-II триместрах беременности.

Эффективность спленэктомии составляет 80—88%, полный ответ достигается у 77%, ответ у 11% больных. Спленэктомия неэффективна у 12% больных. Время наступления ответа -- 1—24 сут. Стабильный ответ (сохранение полного ответа или ответа без последующей терапии) достигается у 60% больных. Потеря ответа регистрируется у 33% больных, чаще в течение первых 4 лет после операции. У  $\frac{2}{3}$  пациентов длительность ответа без дополнительной терапии составляет 5—10 лет. У большого количества больных с потерей ответа после спленэктомии (83% случаев рецидивов) повторная консервативная терапия является эффективной [37].

2. *Агонисты рецепторов тромбопоэтина -- ромиплостим (Энплейт), эльтромбопаг (Револейд).*

Внедрение новых препаратов из группы агонистов рецепторов тромбопоэтина значительно расширило возможности терапии хронической ИТП.

*Показания к лечению миметиками тромбопоэтина:*

- потеря ответа после терапии 1-й линии, необходимость проведения лечения;
- неэффективность терапии 1-й линии;
- выраженность побочных действий к ГКС и ВВИГ;
- отказ или невозможность проведения спленэктомии;
- необходимость уменьшения риска кровотечения перед плановым хирургическом вмешательством.

Алгоритм лечения аналогичен и подробно представлен в разделе «Терапия персистирующей ИТП 2-й линии».

### **Терапия больных с хронической ИТП 3-й линии**

1. *Ритуксимаб (Мабтера)*

Показаниями к лечению ритуксимабом являются: потеря ответа, неэффективность терапии 2 линии и отказ больного от проведения спленэктомии. *Уровень доказательности D.*

Доза, схема, длительность курса лечения и противопоказания -- те же, как при других формах ИТП.

В настоящее время препарат ритуксимаб не зарегистрирован для лечения ИТП, однако его можно использовать по решению врачебной комиссии и при наличии информированного согласия пациента.

#### *2. Другие препараты с иммуносупрессивным действием.*

*Показания:* неэффективность и/или потеря ответа на препараты 2 и 3 линий.

Варианты другой иммуносупрессивной терапии 3-й линии больных хронической ИТП представлены в **табл. 5** [2, 5, 25, 66, 67]. Эти препараты, а также интерфероны  $\alpha$ , плазмаферезы, повторные курсы ГКС и ВВИГ с вариантами дозировок, относятся к так называемой индивидуальной терапии при рецидивирующих тяжелых формах ИТП. *Уровень доказательности D.*

### **Терапия больных рефрактерной ИТП**

Рефрактерность ИТП определяется отсутствием ответа на спленэктомию, неспособностью сохранения долгосрочного клинического эффекта после спленэктомии и не может быть диагностирована до нее. Рефрактерная ИТП характеризуется тяжелым течением (или риском развития кровотечений) и постоянной потребностью в терапии [1]. При количестве тромбоцитов не менее  $30,0 \times 10^9/\text{л}$ , у больных после спленэктомии риск кровоточивости минимален, поэтому при отсутствии геморрагического синдрома лечение не проводится. Рекомендуется *динамическое наблюдение* (см. «Терапия впервые диагностированной, персистирующей и хронической ИТП»).

1. Больные с количеством тромбоцитов менее  $30,0 \times 10^9/\text{л}$  и геморрагическим синдромом нуждаются в *лечении*. В **табл. 6** представлены варианты терапии рефрактерной ИТП [2, 5, 25, 66--69].

### 2. *Комбинированная терапия*

У стойко рефрактерных больных с тяжелой формой заболевания может быть эффективно комбинированное применение препаратов. Комбинация ритуксимаба и дексаметазона оказывается более эффективной, чем монотерапия каждым из препаратов [25, 66--71]. *Уровень доказательности С.*

Получены положительные результаты при комбинированном или попеременном использовании ВВИГ (1--2 г/кг) и метил-преднизолон (30 мг/кг), анти-D ВВИГ (50--75 мг/кг) и винкристина (максимально до 1,5 мг) с переходом на поддерживающую терапию азатиоприном (2 мг/кг) и даназолом (10--15 мг/кг) [25]. Возможна комбинация даназола (200--400 мг), колхицина (0,6 мг) и преднизолон (10--15 мг/сут) [66, 67]. Несколько курсов лечения циклофосфамидом в дозе  $750 \text{ мг}/\text{м}^2$  и преднизолоном по  $40 \text{ мг}/\text{м}^2$  в сочетании с винкристином, винкристином и прокарбазином или этопозидом (длительно) эффективны у 5 (42%) из 12 больных [25]. Все это экспериментальные и индивидуальные программы терапии. *Уровень доказательности D.*

Исследование эффективности комбинированной терапии ритуксимабом и элтромбопагом по сравнению с монотерапией ритуксимабом продемонстрировало бóльшую эффективность в группе больных, получавших комбинированную терапию, но не влияло на сроки и частоту рецидивов [71]. *Уровень доказательности В.*

### 3. *Терапия малыми дозами ГКС*

Лечение малыми дозами ГКС (преднизолон 5--20 мг в сутки или через день, метипред 4--12 мг в сутки или через день, дексаметазон 0,5--1,5 мг в сутки или через день) не позволяет получить ПО, но уменьшает проявления геморрагического синдрома на коже

и слизистых оболочках и дает возможность жить без сильной кровоточивости, несмотря на глубокую тромбоцитопению (менее  $20,0 \times 10^9/\text{л}$ ), повышает качество жизни больных [3, 7]. Длительное лечение ведет к осложнениям, свойственным ГКС-терапии. *Уровень доказательности D.*

#### *4. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток*

Больным с рефрактерной формой ИТП, не ответившим на предшествующую терапию, в эксклюзивных случаях проводится химиотерапия высокими дозами циклофосфида по 200 мг/кг с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) [72]. *Уровень доказательности D.*

Алгоритм терапии взрослых больных ИТП представлен на **схеме 7**.

## **БЕРЕМЕННОСТЬ И ИТП**

Синдром тромбоцитопении регистрируется у 5—10% беременных женщин и бывает обусловлен рядом причин, как гематологического, так и негематологического свойства [73].

Тромбоцитопения ниже  $80,0 \times 10^9/\text{л}$  у беременной требует проведения комплексного обследования (по алгоритму для ИТП) для дифференциальной диагностики между ИТП и следующими заболеваниями и состояниями у беременных [2, 5, 25, 73--75]:

- гестационная тромбоцитопения (у 5% беременных, в 75% случаев тромбоцитопений при беременности) самостоятельно купируется после родов, лечения не требует;
- ИТП (5% случаев тромбоцитопений при беременности);
- преэклампсия с HELLP-синдромом (у 3--14% беременных);
- бактериальные инфекции;
- \* вирусные инфекции (гепатиты, ВИЧ, вирус Эпштейна-Барр) -- менее 1%;
- тромбоцитопения потребления вследствие ДВС-синдрома;

- тромботическая тромбоцитопеническая пурпура;
- гемолитико-уремический синдром;
- системная красная волчанка;
- антифосфолипидный синдром;
- лекарственно-опосредованная тромбоцитопения;
- заболевания системы кроветворения.

ИТП во время беременности дебютирует у 1 из 1000--10 000 женщин. У беременных с ИТП в анамнезе может развиваться рецидив или обострение заболевания [73].

Беременность больным ИТП не противопоказана, но должна протекать в состоянии клинической компенсации ИТП (отсутствие геморрагического синдрома и количество тромбоцитов не менее  $50,0 \times 10^9/\text{л}$ ), достигнутой на предыдущих этапах терапии. При ИТП нельзя прерывать беременность без акушерских показаний только из-за тромбоцитопении и геморрагического синдрома [3].

### **Ведение беременности у женщин с ИТП**

Все женщины с ИТП и другими тромбоцитопениями должны находиться под совместным наблюдением у гематолога и гинеколога, а перед родами -- у акушера и анестезиолога. В процессе наблюдения на первый план выходит акушерский статус, затем состояние беременной (геморрагический синдром, количество тромбоцитов, коморбидность) [2, 3, 10--12]. Частота динамического наблюдения беременной с тромбоцитопенией определяется клиническим состоянием пациентки и возрастает со сроком беременности. При гестационной тромбоцитопении и ИТП в I и II триместрах беременности периодичность наблюдения у гинеколога и мониторинг показателей крови - 1 раз в месяц, после 28 нед -- 1 раз в 2 нед, а после 36 нед беременности еженедельно. В случае беременности у женщин с ИТП в состоянии ремиссии или клинической компенсации следует проводить только динамическое наблюдение. Женщинам с тяжелой,

резистентной формой ИТП необходимо лечение до беременности и планирование ее наступления на период ремиссии или клинико-гематологической компенсации [3,73-75].

### **Дифференциальный диагноз ИТП с жизнеугрожающими состояниями в акушерстве.**

Во время беременности возможно развитие любой формы патологии, сопровождающейся тромбоцитопенией. Учитывая отсутствие единого подтверждающего теста для ИТП, на этапе диагностики впервые выявленной тромбоцитопении у беременных важно в первую очередь исключить жизнеугрожающие осложнения, требующие проведения urgentных терапевтических мероприятий.

Известно, что тромбоцитопения во время беременности может быть проявлением самых разных состояний: от вариантов нормы (гестационная тромбоцитопения) до геморрагических (тип II болезни Виллебранда) и тромботических заболеваний, наиболее серьезными являются различные виды тромботических микроангиопатий (ТМА).

Своевременность диагностики осложнений беременности, сопровождающихся ТМА, чрезвычайно важна ввиду значительного повышения риска материнской смертности. В частности, одной из причин смертей, связанных с беременностью, является такое осложнение, как преэклампсия. Преэклампсия (ПЭ) – это мультисистемное патологическое состояние, возникающее после 20 недели беременности и характеризующееся прогрессирующей артериальной гипертензией с протеинурией 0,3 г/сутки и выше. Тяжелая ПЭ и HELLP синдром сопровождаются тромбоцитопенией вследствие ТМА. При ПЭ происходит неполная инвазия трофобласта в клетки спиральных артерий (только в децидуальном участке, миометральный участок сохраняет гладкомышечные клетки, чувствительные к прессорам), что является причиной прогрессирующего ухудшения состояния как матери, так и плода. В настоящее время не

существует патогенетического терапевтического подхода при ПЭ, и единственным методом лечения является родоразрешение [76-78].

Основными причинами материнской смерти в случае своевременно выполненного родоразрешения являются уже так называемые «имитаторы ПЭ», состояния, клинически и лабораторно схожие с ПЭ, однако, имеющие другие причины, а соответственно, требующие иных терапевтических подходов. Клинико-лабораторными особенностями любой ТМА во время беременности является тромбоцитопения (менее 150 тыс или снижение количества тромбоцитов более, чем на 25% от исходного) в сочетании с микроангиопатической гемолитической анемией (повышение лактатдегидрогеназы, снижение гемоглобина, шизоцитоз). При HELLP синдроме данный симптомокомплекс усугубляется нарастанием трансаминаз. Клинически данные состояния характеризуются полиорганной дисфункцией вследствие микрососудистых тромбозов. Объем вовлечения различных органов и систем может быть различным, наиболее часто поражаются почки и ЦНС.

Главное в случае выявления ТМА во время беременности даже до уточнения достоверной этиологии – экстренное родоразрешение. В случае чисто акушерских осложнений (ПЭ и HELLP синдром), этого бывает достаточно, чтобы состояние больной стало улучшаться. Однако, в случае наличия других видов ТМА требуется ургентная терапия. Основные виды «неакушерских» ТМА включают тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП), катастрофический антифосфолипидный синдром (КАФС) и атипичный гемолитико-уремический синдром (АГУС). Данные состояния могут возникнуть как вне беременности, так и на ее фоне, а также в ряде случаев триггером для развития, к примеру, АГУС, может явиться ПЭ. В любом случае, для обеспечения максимально возможно благоприятных исходов требуется скорейшее уточнение вида ТМА. Для этого исследуется содержание в крови металлопротеиназы

ADAMTS13 (снижение менее 10% является субстратом диагноза ТТП) и антифосфолипидные антитела (IgM, IgG к кардиолипину и к  $\beta$ 2-гликопротеину, волчаночный антикоагулянт). При наличии положительного теста на антифосфолипидные антитела при ТМА данное состояние рассматривается как КАФС. При отрицательном результате и отсутствии дефицита ADAMTS13 у роженицы с прогрессирующими клинико-лабораторными признаками ТМА диагностируется АГУС.

Важность полноты и своевременности диагностических мероприятий состоит в определении прецизионной терапии, которая отличается в зависимости от нозологии. При развитии любого вида ТМА в отсутствие адекватного терапевтического воздействия риск неблагоприятных исходов беременности, как для матери, так и для плода, чрезвычайно высок.

#### **Показания к терапии беременных с ИТП.**

Цель терапии -- повышение количества тромбоцитов до минимального уровня, обеспечивающего безопасность вынашивания и родоразрешения.

*Показания к назначению терапии:*

- геморрагический синдром различной степени выраженности при количестве тромбоцитов менее  $30,0 \times 10^9/\text{л}$ ;
- тромбоцитопения менее  $20\text{--}30,0 \times 10^9/\text{л}$  без геморрагического синдрома [6, 12, 13, 69, 71].

При количестве тромбоцитов более  $50,0 \times 10^9/\text{л}$  и при  $30\text{--}50,0 \times 10^9/\text{л}$  и отсутствии геморрагического синдрома показано активное динамическое наблюдение.

#### **Лечение беременных с ИТП**

Препараты, применяемые для терапии беременных с ИТП, те же, что и у женщин без беременности: ГКС в различных дозировках, ВВИГ, их сочетание, спленэктомия (проводится редко) [3, 11, 12, 74]. Ритуксимаб, циклоспорин, имуран нецелесообразны из-

за отсроченности эффекта и отсутствия данных о тератогенности. Агонисты рецепторов тромбопоэтина не зарегистрированы для лечения беременных.

В I и II триместрах беременности у женщин с впервые диагностированной ИТП и при рецидивах предпочтительными препаратами являются ВВИГ и ГКС. ВВИГ вводится в однократной дозе 400 мг/кг массы тела, суммарная доза определяется эффектом, количество процедур варьирует от 2 до 5. Лечение ГКС в дозе 0,5 мг/кг или 10--30 мг преднизолона в сутки внутрь направлено на купирование геморрагического синдрома и минимальное увеличение тромбоцитов до безопасного количества  $30,0 \times 10^9/\text{л}$  и выше. Назначение ГКС нежелательно до срока беременности 16 нед [3, 7]. Во II триместре беременности в качестве экстренной помощи при неэффективности ВВИГ и ГКС возможно проведение лапароскопической спленэктомии.

Сохранение или усугубление тромбоцитопении в III триместре и непосредственно перед родоразрешением требует интенсификации программ терапии: введение ВВИГ в курсовой дозе 2 г/кг, распределенной на 2--5 инфузий, или ГКС-терапия средними или малыми дозами короткими курсами. Возможен 7--10-дневный курс лечения преднизолоном внутрь в дозах: 60 мг (1-й день) -- 50 мг (2-й день) -- 40 мг (3-й день) -- 30 мг (4-й день) -- 25 мг (5-й день) -- 20 мг (6-й день) -- 15 мг (7-й день) -- 10 мг (8-й день) -- 5 мг (9-й день) -- отмена, быстро купирующий геморрагический синдром. Высокие дозы ГКС нежелательны из-за риска развития тяжелого гестоза. Спленэктомия в этот период неприменима [3].

При увеличении кровопотери в родах или ближайшем послеродовом периоде в 1,5 раза больше физиологической и при отсроченных кровотечениях показана сочетанная терапия ВВИГ и ГКС, а также введение свежзамороженной плазмы -- СЗП в объеме не менее 1000 мл.

Лечение другими препаратами, применяющимися при ИТП, у беременных в настоящее время не разработано [3, 5, 12, 74]. *Уровень доказательности С.*

Алгоритм ведения беременности и родов при ИТП представлен на **схеме 8**.

### **Выбор пути родоразрешения**

Путь родоразрешения определяется акушерскими, а не гематологическими показаниями [3, 5, 12, 74]. Для нормального родоразрешения без кровопотери необходимо количество тромбоцитов выше  $50,0 \times 10^9/\text{л}$ . ИТП при беременности не является противопоказанием для проведения Кесарева сечения при уровне тромбоцитов  $50,0\text{--}80,0 \times 10^9/\text{л}$  [73, 74].

### **Обезболивание**

Эпидуральная анестезия возможна при количестве тромбоцитов выше  $80,0 \times 10^9/\text{л}$  [3, 5, 12, 74].

### **Кормление ребенка**

Кормление ребенка грудью не рекомендуется из-за возможности развития тромбоцитопении у новорожденного вследствие проникновения антитромбоцитарных антител матери через плаценту.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Литература

1. Rodeghiero F., Stasi R., Gernsheimer T., Michel M., Provan D., Arnold D.M., et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from international working group. *Blood*. 2009; 113(11): 2386--93. doi: 10.1182/blood-2008-07-162503.
2. Provan D., Stasi R., Newland A.S., Blanchette V.S., Bolton-Maggs P., Bussel J.B., et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010; 115(2): 168--86. doi: 10.1182/blood-2009-06-225565.
3. Ковалева Л.Г., Пустовая Е.И., Сафонова Т.И. *Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) взрослых. Первичная иммунная тромбоцитопения (ИТП) взрослых. Болезнь Верльгофа*. М.: Нью Мун; 2014.
4. Масчан А.А., Румянцев А.Г., Ковалева Л.Г., Афанасьев Б.В., Поспелова Т.И., Зарицкий А.Ю. и др. Рекомендации Российского совета экспертов по диагностике и лечению больных первичной иммунной тромбоцитопенией. *Онкогематология*. 2010; 3: 36-45.
5. Neunert C., Lim W., Crowther M., Cohen A., Solberg L.Jr., Crowther M.A. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011; 117(16): 4190--207. doi: 10.1182/blood-2010-08-302984.
6. Fogarty P. Chronic ITP in adults: epidemiology and clinical presentation. *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.* 2009; 23(6): 1213--21. doi: 10.1016/j.hoc.2009.08.004.
7. Ковалева Л.Г., Сафонова Т.И., Пустовая Е.И., Колосова Е.Н., Рядненко А.А. Клинико-статистические данные и оценка различных методов терапии идиопатической тромбоцитопенической пурпуры. *Терапевтический архив*. 2011; 4: 60--5.

8. Melikyan A.L., Pustovaya E.I., Volodicheva E.M., Kolosheinova T.I., Kalinina M.V., Zotina E.N., et al. Incidence of Primary Immune Thrombocytopenia (ITP) in adults in one region of Russia. *Blood*. 2016; 128(22): abstract 4941; 11.841.
9. Лисуков И.А., Масчан А.А., Шамардина А.В., Чагорова Т.В., Давыдкин И.Л., Сычева Т.М. и др. Иммунная тромбоцитопения: клинические проявления и ответ на терапию. Промежуточный анализ данных Российского регистра пациентов с первичной иммунной тромбоцитопенией и обзор литературы. *Онкогематология*. 2013; 2: 61--9.
10. Clines D.B., Bussel J.B. How I treat ITP. *Blood*. 2005; 106(7): 2244--51.
11. Weibert K.E., Mittal R., Sigouin C., Heddle N.M., Kelton J.G. A retrospective, 11-year analysis of obstetrical patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2003; 102(13): 4306--11.
12. Gernsheimer T., McCrae K.R. Immune thrombocytopenic purpura in pregnancy. [\*Curr. Opin. Hematol.\*](#) 2007; 14(5): 574--80.
13. Cooper N., Bussel J. The pathogenesis of immune thrombocytopenic purpura. *Br. J. Haematol.* 2006; 133(4): 364--74. doi: 10.1111/j.1365-2141.2006.06024.x
14. Cines D.B., Cuker A., Semple J.W. Pathogenesis of immune thrombocytopenia. *Presse Med.* 2014; 43(4, Pt2): e49--59. doi:10.1016/j.lpm.2014.01.010
15. [Thota S.](#), [Kistangari G.](#), [Daw H.](#), [Spiro T.](#) Immune thrombocytopenia in adults: an update. *Cleve. Clin. J. Med.* 2012; 79(9): 641--50. doi: 10.3949/ccjm.79a.11027.
16. Stasi R. How to approach thrombocytopenia. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Programm.* 2012; 2012: 191--7. doi: 10.1182/ash education-2012.1.191.
17. Aledort L.M., Hayward C.P., Chen M.G., Nichol J.L., Bussel J.; ITP Study Group. Prospective screening of 205 patients with ITP, including diagnosis, serological markers and

- the relationship between platelet counts, endogenous thrombopoietin, and circulating antithrombopoietin antibodies. *Am. J. Hematol.* 2004; 76(3): 205--13.
18. Liebman H.A., Stasi R. Secondary immune thrombocytopenic purpura. *Curr. Opin. Haematol.* 2007; 14(5): 557--73. doi: 10.1097/MOH.0b013e3282ab9904.
19. Stasi R., Sarpatwari A., Segal J.B., Osborn J., Evangelista M.L., Cooper N., et al. Effects of eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review. *Blood.* 2009; 113(6): 1231--40. doi: 10.1182/blood-2008-07-167155.
20. Davoren A., Bussel J., Curtis B.R., Moghaddam M., Aster R.H., McFarland J.G. Prospective evaluation of a new platelet glycoprotein (GP)-specific assay (PakAuto) in the diagnosis of autoimmune thrombocytopenia (AITP). *Am. J. Hematol.* 2005; 78(3): 193--7.
21. McMillan R., Wang L., Tani P. Prospective evaluation of the immunobead assay for the diagnosis of adult chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP). *J. Thromb. Haemost.* 2003; 1(3): 485--91.
22. Мазуров А.В. Лабораторная диагностика иммунных тромбоцитопений. В кн.: Мазуров А.В., ред. *Физиология и патология тромбоцитов*. М.: Литтерра; 2011: 220--2.
23. Liebman H. Other immune thrombocytopenias. *Semin. Hematol.* 2007; 44(4, Suppl. 5): 24--34. doi: 10.1053/j.seminhematol.2007.11.004.
24. Решетняк Т.М. Антифосфолипидный синдром: диагностика и клинические проявления (лекция). *Научно-практическая ревматология*. 2014; 52(1): 56--71. doi:10.14412/1995-4484-2014-56-71.
23. Liebman H. Other immune thrombocytopenias. *Semin. Hematol.* 2007; 44(4, Suppl. 5): 24--34. doi: 10.1053/j.seminhematol.2007.11.004.
25. Kuhne Thomas. *Immune Thrombocytopenia (ITP)*. 2nd ed. Bremen: INU-MED SCIENCE; 2012.

26. Stasi R., Brunetti M., Pagano A., Stipa E., Masi M., Amadori S. Pulsed intravenous high-dose dexamethasone in adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood Cells Mol. Dis.* 2000; 26(6): 582--6.
27. Mazzuconi M.G., Fazi P., Bemasoni S., De Rossi G., Leone G., Gugliotta L., et al.; Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto (GIMEMA) Thrombocytopenia Working Party. Therapy with high-dose dexamethasone (HD-DXM) in previously untreated patients affected by idiopathic thrombocytopenic purpura: a GINEMA experience. *Blood.* 2007; 109(4): 1401--7.
28. British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br. J. Haematol.* 2003; 120(4): 574--96.
29. Khellaf M., Michel M., Schaeffer A., Bierling P., Godeau B. Assessment of a therapeutic strategy for adults with severe autoimmune thrombocytopenic purpura based on a bleeding score rather than platelet count. *Haematologica.* 2005; 90(6) :829--32.
30. Pizzuto J., Ambriz R. Therapeutic experience on 934 adults with idiopathic thrombocytopenic purpura: Multicentric Trial of the Cooperative Latin American group on Hemostasis and Thrombosis. *Blood.* 1984; 64(6): 1179--83.
31. Stasi R., Stipa E., Masi M., Cecconi M., Scimò M.T., Oliva F., et al. Long-term observation of 208 adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am. J. Med.* 1995; 98(5): 436--42.
32. Godeau B., Chevret S., Varet B., Lefrère F, Zini JM, Bassompierre F, et al. Intravenous immunoglobulin or high-dose methylprednisolone, with or without oral prednisone, for adults with untreated severe autoimmune thrombocytopenic purpura: a randomized, multicenter trial. *Lancet.* 2002; 359(9300): 23--9.

33. Cheng Y., Wong R.S., Soo Y.O., Chui CH, Lau FY, Chan NP, et al. Initial treatment of ITP with high-dose dexamethasone. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349(9) :831--6.
34. Lakshman S., Cuker A. Contemporary management of primary immune thrombocytopenia in adults. *J. Thromb. Haemost.* 2012; 10(10): 1988--98. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04876.x.
35. Vianelli N., Galli M., de Vivo A., Intermesoli T., Giannini B., Mazzucconi M.G., et al. Efficacy and safety of splenectomy in immune thrombocytopenic purpura: long-term results of 402 cases. *Haematologica.* 2005; 90(1): 72--7.
36. McMillan R., Durette C. Long-term outcomes in adults with chronic ITP after splenectomy failure. *Blood.* 2004; 104(4): 956--60.
37. Vianelli N., Palandri F., Polverelli N., Stasi R., Joelsson J., Johansson E., et al. Splenectomy as a curative treatment for immune thrombocytopenia: a retrospective analysis of 233 patients with a minimum follow up of 10 years. *Haematologica.* 2013; 98(6): 875--80. doi: 10.3324/haematol.2012.075648.
38. Kojouri K., Vesely S.K., Terrell D.R., George J.N. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood.* 2004; 104(9): 2623--
39. Ghanima W., Godeau B., Cines D.B., Bussel J.B. How I treat immune thrombocytopenia: the choice between splenectomy or a medical therapy as a second-line treatment. *Blood.* 2012; 120(5): 960--9. doi: 10.1182/blood-2011-12-309153.
40. Krauth M.T., Lechner K., Neugebauer E.A., Pabinger I. The postoperative splenic/portal vein thrombosis after splenectomy and its prevention -- an unresolved issue. *Haematologica.* 2008; 93(8): 1227--32. doi: 10.3324/haematol.12682.

41. Boyle S., White R.H., Brunson A., Wun T. Splenectomy and the incidence of venous thromboembolism and sepsis in patients with immune thrombocytopenia. *Blood*. 2013; 121(23): 4782--90. doi: 10.1182/blood-2012-12-467068.
42. Newland A., Provan D., Myint S. Preventing severe infection after splenectomy. *Br. Med. J.* 2005; 331(7514): 417--8.
43. Kuter D.J. New thrombopoietic growth factors. *Blood*. 2007; 109(11): 4607--16.
44. Arnold D.M., Nazi I., Kelton J.G. New treatments for idiopathic thrombocytopenic purpura: rethinking old hypotheses. *Expert Opin. Investig. Drugs*. 2009; 18(6): 805--19. doi: 10.1517/13543780902905848 .
45. Gernsheimer T. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: mechanisms of pathogenesis. *Oncologist*. 2009; 14(10): 12-21. doi: 10.1634/theoncologist.2008-0132.
46. Масчан А.А., Румянцев А.Г. Стимуляция продукции тромбоцитов: новый подход к лечению хронической иммунной тромбоцитопенической пурпуры. *Онкогематология*. 2009; 1: 51--6.
47. Keating G.M. Romiplostim. A review of its use in immune thrombocytopenia. *Drugs*. 2012; 72(3): 415--35. doi: 10.2165/11208260-000000000-00000.
48. Stasi R., Murali M., Michel M., Viallard J.F., Giagounidis A., Janssens A., et al. Evaluation of bleeding-related episodes in patients with immune thrombocytopenia (ITP) receiving romiplostim or medical standard of care. *Int. J. Hematol.* 2012; 96(1): 26--33. doi: 10.1007/s12185-012-1088-8.
49. Baldini S, Rigacci L, Carrai V, Alterini R, Fjerza R, Bosi A. Patients with  $\geq 20 \times 10^9/l$  platelets at baseline may have a prompt response to romiplostim during the early phase of treatment: an italian single-institution experience. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. **2012**;4(1):e2012044. doi: 10.4084/MJHID.2012.044.

50. Cines D.B., Gernsheimer T.B., Wasser J., Godeau B., Provan A., Lyons R.M., et al. Integrated analysis of long term safety in patients (pts) with chronic immune thrombocytopenia (ITP) treated with romiplostim. *Int J Hematol.* 2015 Sep;102(3):259-70. doi: 10.1007/s12185-015-1837-6.51. Kuter D.J., Bussel J.B., Newland A., Baker R.I., Lyons R.M., Wasser J., et al. Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia safety and efficacy. *Br. J. Haematol.* 2013; 161(3): 411-23. doi: 10.1111/bjh.12260.
52. Garnock-Jones K.P., Keam S.J. Eltrombopag. *Drugs.* 2009; 69(5): 567--76. doi: 10.2165/00003495-200969050-00005.
53. Bussel J.B., Provan D., Shamsi T., Cheng G., Psaila B., Kovaleva L., et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2009; 373(9664): 641–8. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60402-5.
54. Cheng G., Saleh M.N., Marcher C., Vasey S., Mayer B., Aivado M., et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet.* 2011; 377(9763): 393-402. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60959-2.
55. Tarantino M.D., Fogarty P., Mayer B., Vasey S.Y., Brainsky A. Efficacy of eltrombopag in management of bleeding symptoms associated with chronic immune thrombocytopenia. *Blood Coagul. Fibrinolysis.* 2013 Apr;24(3):284-96. doi: 10.1097/MBC.0b013e32835fac99
56. Bussel J.B., Saleh M.N., Vasey S.Y., Mayer B., Arning M., Stone N.L. Repeated short-term use of eltrombopag in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP). *Br. J. Haematol.* 2013; 160(4): 538--46. doi: 10.1111/bjh.12169.
57. Saleh M.N., Bussel J.B., Cheng G., Meyer O., Bailey C.K., Arning M., Brainsky A.; EXTEND Study Group. Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune

thrombocytopenia: results of the long-term, open-label EXTEND study. *Blood*. 2013; 121(3): 537--45. doi: 10.1182/blood-2012-04-425512.

58. Janssens A, Tarantino M, Bird RJ, Mazzucconi MG, Boccia RV, Fernández MF, et al. Romiplostim Treatment in Adults with Immune Thrombocytopenia of Varying Duration and Severity. *Acta Haematol*. 2015;134(4):215-28. DOI: [10.1159/000381657](https://doi.org/10.1159/000381657)

59. Bussel J.B., Kuter D.J., Pullarkat V., Lyons R.M., Guo M., Nichol J.L. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood*. 2009; 113(10): 2161--71. doi: 10.1182/blood-2008-04-150078.

60. Kuter D.J., Rummel M., Boccia R., Macik BG, Pabinger I, Selleslag D, et al. Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia. *N. Engl. J. Med*. 2010;363(20):1889-1899.

61. Shirasugi Y., Ando K., Hashino S., Nagasawa T, Kurata Y, Kishimoto Y, et al. A phase II, open-label, sequential-cohort, dose-escalation study of romiplostim in Japanese patients with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Int. J. Hematol*. 2009 Sep;90(2):157-65. doi: 10.1007/s12185-009-0361-y.

62. Khellaf M., Viallard J.F., Hamidou M., Cheze S., Roudot-Thoraval F., Lefrere F., et al. A retrospective pilot evaluation of switching thrombopoietic receptor-agonists in immune thrombocytopenia. *Haematologica*. 2013; 98(6): 881--7. doi: 10.3324/haematol.2012.074633.

63. Patel V.L., Mahevas M., Lee S.Y., Stasi R., Cunningham-Rundles S., Godeau B. Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia. *Blood*. 2012; 119(25): 5989--95. doi: 10.1182/blood-2011-11-393975.

64. Keidar A., Sagi B., Szold A. Laparoscopic splenectomy for immune thrombocytopenic purpura in patients with severe refractory thrombocytopenia. *Pathophysiol. Haemost. Thromb*. 2003; 33(2): 116--9.

65. Johansson E., Engervall P., Landgren O., Grimfors G., Widell S., Rezai S., et al. Response to splenectomy is durable after a certain point in time in adult patients with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Eur. J. Haematol.* 2006; 77(1): 61--6.
66. McMillan R. Long-term outcomes after treatment for refractory immune thrombocytopenic purpura. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344(18): 1402--3.
67. Psaila B., Bussel J.B. Refractory immune thrombocytopenic purpura: current strategies for investigation and management. *Br. J. Haematol.* 2008; 143(1): 16--26. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07275.x.
68. Figueroa M., Gehlsen J., Hammond D., Ondreyco S., Piro L., Pomeroy T., et al. Combination chemotherapy in refractory immune thrombocytopenic purpura. *N. Engl. J. Med.* 1993; 328(17): 1226--9.
69. Boruchov D.M., Gururangan S., Driscoll M.C., Bussel J.B. Multiagent induction and maintenance therapy for patients with refractory immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood.* 2007; 110(10): 3526--31.
70. Kaufman M<sup>1</sup>, Limaye SA, Driscoll N, Johnson C, Caramanica A, Lebowicz Y, et al. A combination of rituximab, cyclophosphamide and dexamethasone effectively treats immunocytopenias of chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2009 Jun;50(6):892-9. doi: 10.1080/10428190902887563.
71. Hai Zhou Xu M, Qin P, Zhang HY, Yuan CL, Zhao HG, et al. A multicenter randomized open-label study of rituximab plus rhTPO vs rituximab in corticosteroid-resistant or relapsed ITP. *Blood.* 2015; 125(10): 1541--7. doi: 10.1182/blood-2014-06-581868.
72. Hugh RD Fogarty PF, Nakamura R, Read EJ, Leitman SF, Rick ME, et al. High-dose cyclophosphamide with autologous lymphocyte-depleted peripheral blood stem cell (PBSC) support for treatment of refractory chronic autoimmune thrombocytopenia. *Blood.* 2003; Jan 1;101(1):71-77.

73. Gernsheimer T., James A.H., Stasi R. How I treat thrombocytopenia in pregnancy. *Blood*. 2013; 121(1): 38--47. doi: 10.1182/blood-2012-08-448944.
74. Sukenik-Halevy R., Ellis M.H., Fejgin M.D. Management of immune thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Obstet. Gynecol Surv*. 2008; 63(3): 182--8. doi: 10.1097/OGX.0b013e318164013c.
75. Stavrou E., McCrae K.R. Immune thrombocytopenia in pregnancy. *Hematol. Oncol. Clin. North Am*. 2009; 23(6): 1299--316. doi:10.1016/j.hoc.2009.08.005.
76. George JN, Nester C, McIntosh J Syndromes of thrombotic microangiopathy associated with pregnancy. Hematology Am Soc Hem Education Program, 2015, Dec 5, 644-8
77. Fakhouri F Pregnancy-related thrombotic microangiopathies: clues from complement biology, Transfusion and Apheres Sci, 2016, 54, p 199-202
78. Кирсанова Т.В, Виноградова М.А, Федорова Т А, Имитаторы тяжелой преэклампсии и HELLP синдрома: различные виды тромботической микроангиопатии, ассоциированной с беременностью. Акушерство и гинекология, 2016, 12, с 5-14

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

Уровень доказательности А	Данные многочисленных рандомизированных клинических исследований или мета-анализов
Уровень доказательности В	Данные одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований
Уровень доказательности С	Согласованное мнение экспертов и/или небольшие исследования, ретроспективные исследования, регистры
Для ситуации, если представленные доказательства являются менее значимыми, чем уровень доказательности С, возможно указание уровня доказательности D:	
Уровень доказательности D	Строгие научные доказательства отсутствуют, соответствующие клинические исследования не проводились, сведения об эффективности основаны на мнениях экспертов

## Лабораторные тесты для диагностики ИТП

Обязательные тесты	Потенциально полезные тесты
ОАК + ретикулоциты + подсчет тромбоцитов по Фонио	Антитела к гликопротеинам (тромбоцитассоциированные)
Мазок периферической крови	Антинуклеарный фактор
Биохимический анализ крови	Антитела к нативной (двуспиральной) ДНК
Коагулограмма, агрегация тромбоцитов с АДФ, коллагеном, ристомидином, адреналином, фибринолиз, антитромбин III, D-димер	Волчаночный антикоагулянт
Иммунохимическое исследование сыворотки крови (количественный анализ)	Антитела к кардиолипину (IgG и IgM) и другим фосфолипидам
ВИЧ	Антитела к бета-2-гликопротеину 1 (IgG и IgM)
Вирусы гепатитов В и С	Антитела к ТПО и гормоны щитовидной железы
<i>Helicobacter pilori</i> *	Тест на беременность у женщин детородного возраста
Исследование костного мозга (цитологическое и гистологическое**)	
Герпес-вирусы (антитела и ПЦР***)	
Прямая проба Кумбса	
Маркеры тромбофилии ****	
Коагулограмма и агрегация тромбоцитов с АДФ, коллагеном, ристомидином, адреналином	

Примечание. \* -- у пациентов с отягощенным анамнезом и/или клиническими проявлениями гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки;

\*\* -- Гистологическое исследование костного мозга – при рецидивирующих и резистентных (в течение 6 мес) формах ИТП, перед спленэктомией, у пациентов старше

60 лет, при малом числе МКЦ в миелограмме, подозрении на вторичный генез тромбоцитопении

\*\*\* -- ПЦР герпес-вирусов – при подозрении на рецидив, латентную инфекцию или персистенцию вируса;

\*\*\*\* -- при наличии тромбозов в анамнезе или подозрении на тромбоцитопению потребления.

## Дифференциальная диагностика ИТП

<u>Приобретенные тромбоцитопении</u>	
<u>Повышенная деструкция тромбоцитов</u>	<u>Нарушение продукции тромбоцитов</u>
<p>1) Вторичная иммунная тромбоцитопения при следующих заболеваниях:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- аутоиммунный тиреоидит,</li> <li>- СКВ, АФЛС и другие коллагенозы,</li> <li>- ЛПЗ,</li> <li>- лекарственно-опосредованная,</li> <li>- вирусного генеза (герпесвирусы, хронические вирусные гепатиты, ВИЧ),</li> <li>- постинфекционная и др.;</li> </ul> <p>2) Посттрансфузионная пурпура;</p> <p>3) Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, фаза истощения;</p> <p>4) Сердечно-сосудистые аномалии и заболевания (аневризмы, пороки сердца, стентирование);</p> <p>5) Гестационная тромбоцитопения;</p> <p>6) Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура;</p> <p>7) Гемолитико-уремический синдром;</p> <p>8) Тромботическая микроангиопатия и др.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Лекарственно-опосредованная тромбоцитопения;</li> <li>- Тромбоцитопения при инфекционных заболеваниях;</li> <li>- Токсическая тромбоцитопения (алкоголь и др.);</li> <li>- Метастатическое поражение костного мозга при неоплазмах;</li> <li>- Заболевания системы кроветворения (острый лейкоз, апластическая анемия, миелодиспластический синдром, лимфопролиферативные заболевания и др.).</li> </ul>
<u>Наследственные тромбоцитопении:</u>	Псевдотромбоцитопении
<ul style="list-style-type: none"> <li>• тромбастения Гланцмана;</li> <li>• синдром Бернара--Сулье;</li> <li>• синдром серых тромбоцитов;</li> <li>• синдром Вискотта--Олдрича;</li> </ul>	

<ul style="list-style-type: none"><li>• врожденная амегакариоцитарная тромбоцитопения;</li><li>• анемия Фанкони и другие.</li></ul>	
---	--

## Критерии эффективности терапии

<b>ПОЛНЫЙ ОТВЕТ</b>	Количество тромбоцитов более $100,0 \times 10^9/\text{л}$
<b>ОТВЕТ</b>	Количество тромбоцитов более $30,0 \times 10^9/\text{л}$ <i>или</i> увеличение начального количества в 2 раза + отсутствие кровотечений
<b>ВРЕМЯ ОТВЕТА</b>	Срок от начала терапии до достижения ответа или полного ответа
<b>ОТСУТСТВИЕ ОТВЕТА</b>	Количество тромбоцитов менее $30,0 \times 10^9/\text{л}$ <i>или</i> увеличение начального количества менее чем в 2 раза или продолжающееся кровотечение
<b>ПОТЕРЯ ПОЛНОГО ОТВЕТА</b>	Снижение количества тромбоцитов ниже $100,0 \times 10^9/\text{л}$ <i>или</i> возобновление геморрагического синдрома
<b>ПОТЕРЯ ОТВЕТА</b>	Снижение количества тромбоцитов ниже $30,0 \times 10^9/\text{л}$ <i>или</i> увеличение начального количества менее чем в 2 раза или наличие кровотечений
<b>ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ОТВЕТА</b>	Время, прошедшее от достижения ответа до его потери

Таблица 5.

Другая терапия 3-й линии (иммуносупрессанты) у больных хронической ИТП

Вариант лечения	Частота ответа	Время ответа	Продолжительность ответа	Побочные действия
Азатиоприн 1--2 мг/кг (максимально 150 мг/сут)	До 60%	Курсами до 3--6 мес (индивидуально)	У 25% ответ сохраняется после окончания лечения	Слабость, потливость, повышение трансаминаз, нейтропения с инфекционными осложнениями, токсический панкреатит
Циклофосфамид внутри 1--2 мг/кг в сутки 16 нед или 0,3--1,0 г/м <sup>2</sup> в/в 1--3 введения каждые 2--4 нед	24--85%	1--16 нед	50% ответов	Нейтропения, тромбоз глубоких вен, тошнота, рвота
Циклоспорин А 5 мг/кг в сутки 6 дней, далее по 2,5--3 мг/кг в сутки	Зависит от дозы	3--4 нед	Более 50% ремиссий в течение 2 лет	Повышение уровня креатинина, повышение АД, утомляемость, парестезии, миалгии, диспепсия, гипертрихоз, тремор
Винкристин разовая доза 1--2 мг, суммарная доза 6 мг; Винбластин разовая доза 10 мг еженедельно, суммарная -- 30 мг	10--75% нестабильных ответов	5--7 дней	3--36 мес (в среднем 10 мес)	Нейропатия, нейтропения, гипертермия, флебит и тромбофлебит в месте введения

Таблица 6

## Терапия рефрактерной ИТП

Препарат	Доза/режим	Токсичность	Эффективность	Примечание
Ромиплостим (Энплейт)	1--10 мкг/кг подкожно 1 раз в неделю	Головная боль, миалгии, артралгии	Эффективен у 70-- 88% больных, устойчивый ответ – у 51--66% пациентов.	
Элтромбопаг (Револейд)	25--75 мг/сут	Гепатотоксичность Миалгии Дискомфорт в желудочно- кишечном тракте Ретикулиновый фиброз костного мозга (транзиторный)	Эффективен у 81% больных при наибольшей дозе, у 73% устойчивый ответ	
Дексаметазон	40 мг/сут 4 дня (28 мг/м <sup>2</sup> в сутки)	Гипертония Гипергликемия	Эффективность -- 86%; стойкий ответ 50% (при впервые диагностированной ИТП)	Экстренная терапия. Мало данных об эффекте у больных с рефрактерной формой
Азатиоприн	150 мг/сут	Лейкопения Гепатотоксичность	Длительный ответ	Более эффективен в комбинации с Даназолом
Ритуксимаб	375 мг/м <sup>2</sup> в неделю № 4	Инфузионная реакция в 77% первых инфузий	Длительный ответ	Снижает эффективность последующей спленэктомии
Циклоспорин А	5 мг/кг в день	Иммуносупрессия Нейротоксичность Гипертрофический гингивит Гирсутизм	50% ответов у резистентных больных	Ингибитор кальциневрина
Циклофосфамид	1000--1500 мг/м <sup>2</sup>	Нейтропения Вторичные злокачественные заболевания Фиброз мочевого пузыря	85% ответа	Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона, геморрагический цистит

Схема 1. Алгоритм диагностики тромбоцитопении по мазку периферической крови.

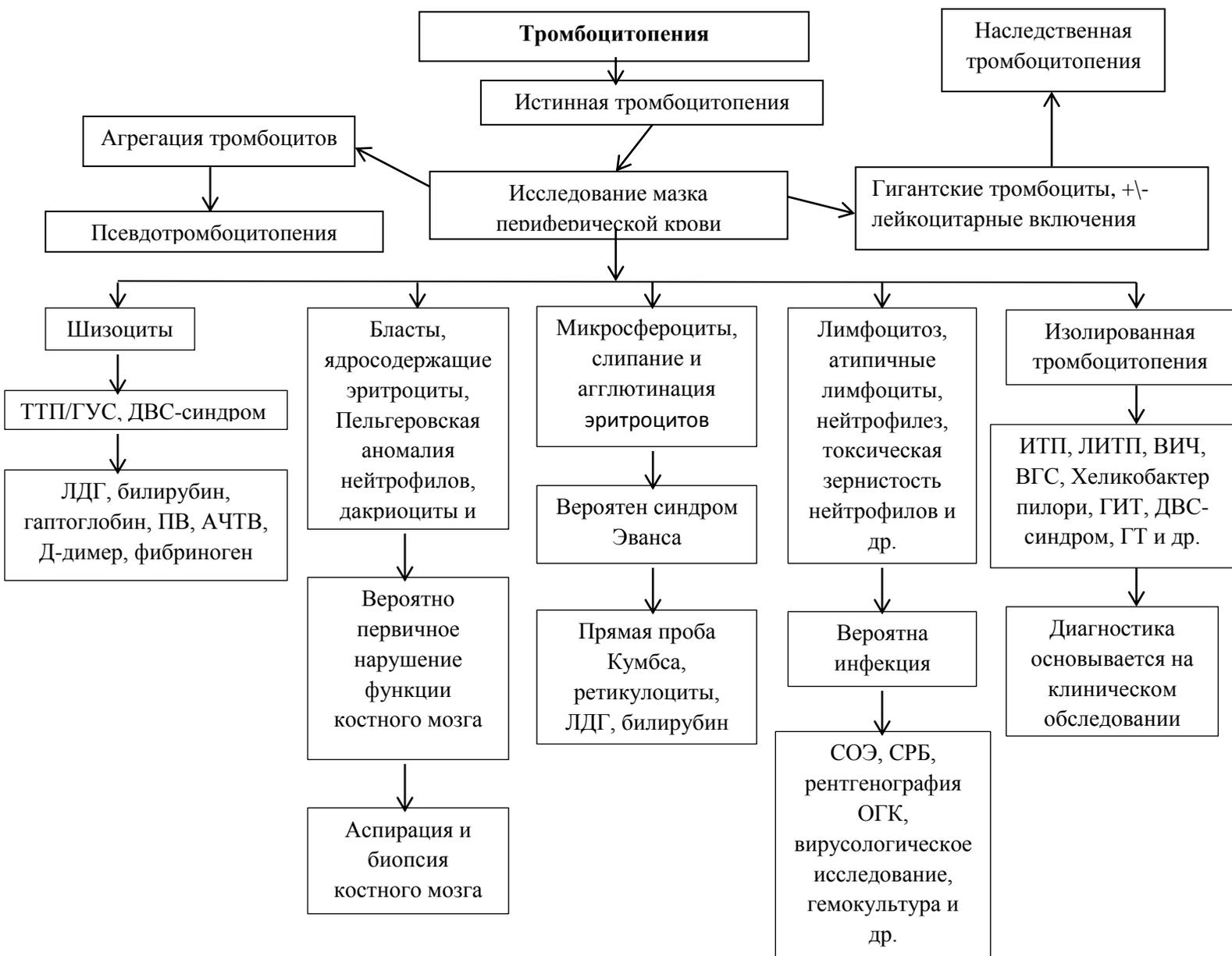


Схема 2. Лечение впервые диагностированной ИТП с низким уровнем тромбоцитов

<b>Тромбоциты менее 30--50,0 × 10<sup>9</sup>/л</b>					
геморрагический синдром есть ( + )			геморрагического синдрома нет ( - )		
<b>1-я линия терапии</b>	ГКС: преднизолон метилпреднизолон дексаметазон		ВВИГ	Динамическое наблюдение	Лечение при подготовке к операциям и при работе пациента, связанной с повышенным травматизмом
<b>2-я линия терапии</b>	Спленэктомия				

Схема 3. Лечение персистирующей формы ИТП с низким уровнем тромбоцитов

<b>Тромбоциты менее 30--50,0 × 10<sup>9</sup>/л</b>					
геморрагический синдром есть ( + )			геморрагического синдрома нет ( - )		
<b>1-я линия терапии</b>	ГКС: преднизолон метилпреднизолон дексаметазон		ВВИГ	Динамическое наблюдение	Лечение при подготовке к операциям и при работе пациента, связанной с повышенным травматизмом
<b>2-я линия терапии</b>	Спленэктомия	Ромиплостим (Энплейт) Элтромбопаг (Револейд)			
<b>3-я линия терапии</b>	Ритуксимаб				

Схема 4. Подбор дозы ромиплостима (Энплейта) у больных ИТП.

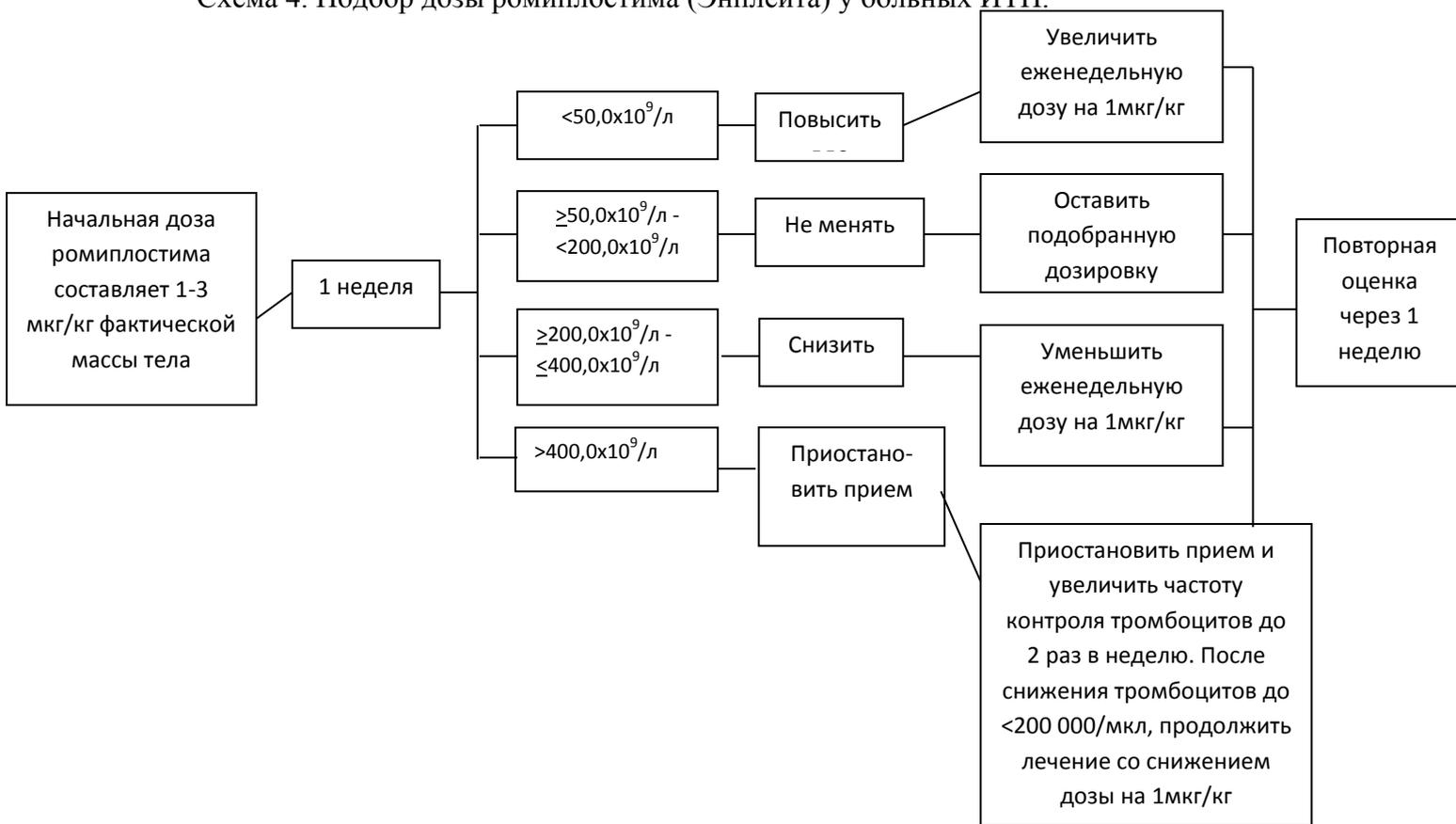


Схема 5. Подбор дозы элтромбопага (Револейда) у пациентов с ИТП.

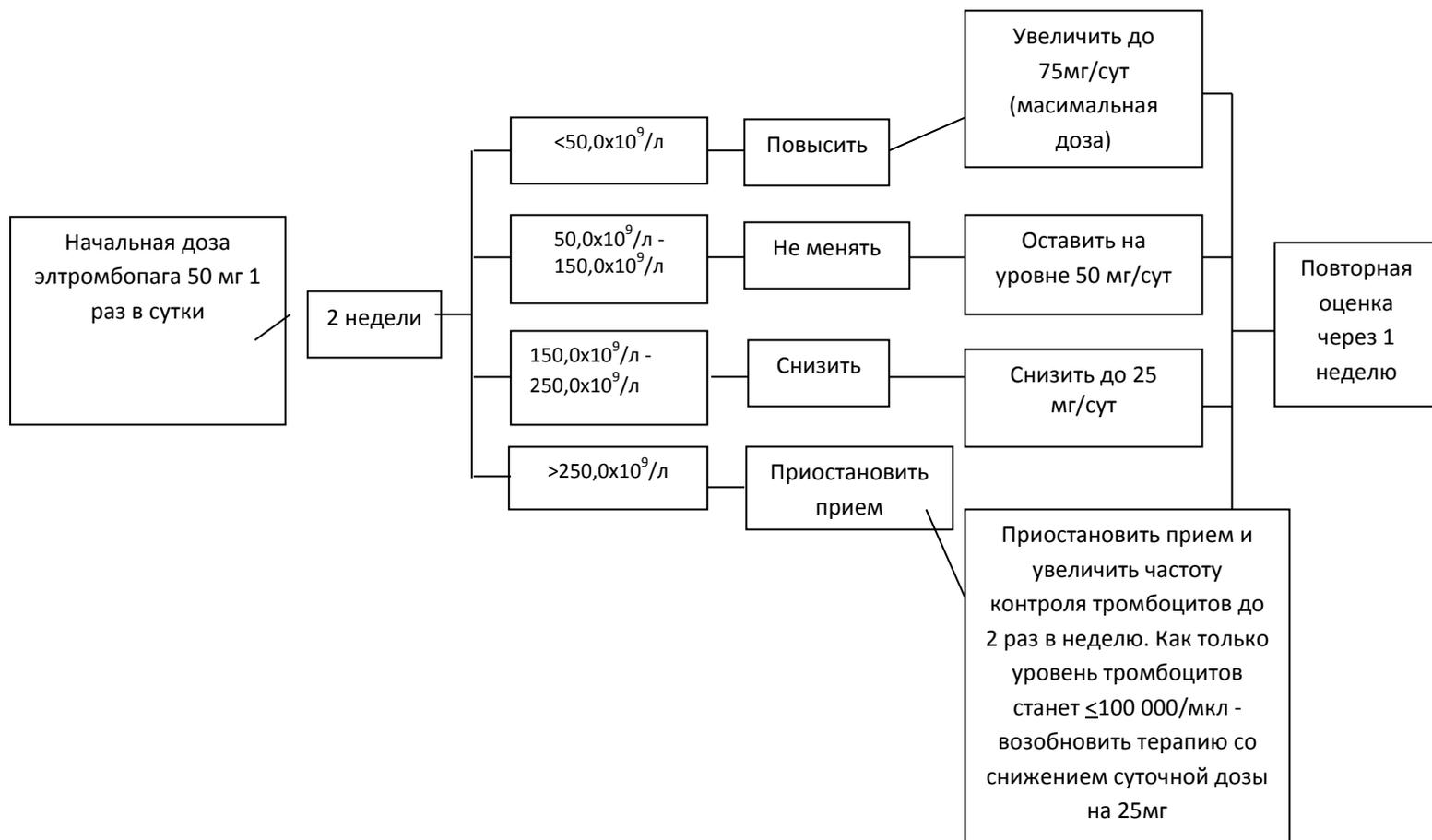


Схема 6. Лечение хронической ИТП с низким уровнем тромбоцитов

<b>Тромбоциты менее 30--50,0 × 10<sup>9</sup>/л</b>				
геморрагический синдром есть ( + )			геморрагического синдрома нет ( - )	
<b>1-я линия терапии</b>	ГКС: преднизолон метилпреднизолон н дексаметазон	ВВИГ	Динамическое наблюдение	Лечение при подготовке к операциям и при работе пациента, связанной с повышенным травматизмом
<b>2-я линия терапии</b>	Спленэктомия	Ромиплостим (Энплейт) Элтромбопаг (Револейд)		
<b>3-я линия терапии</b>	Ритуксимаб	Другая иммуносупрессивная терапия		

Алгоритм терапии взрослых пациентов с ИТП

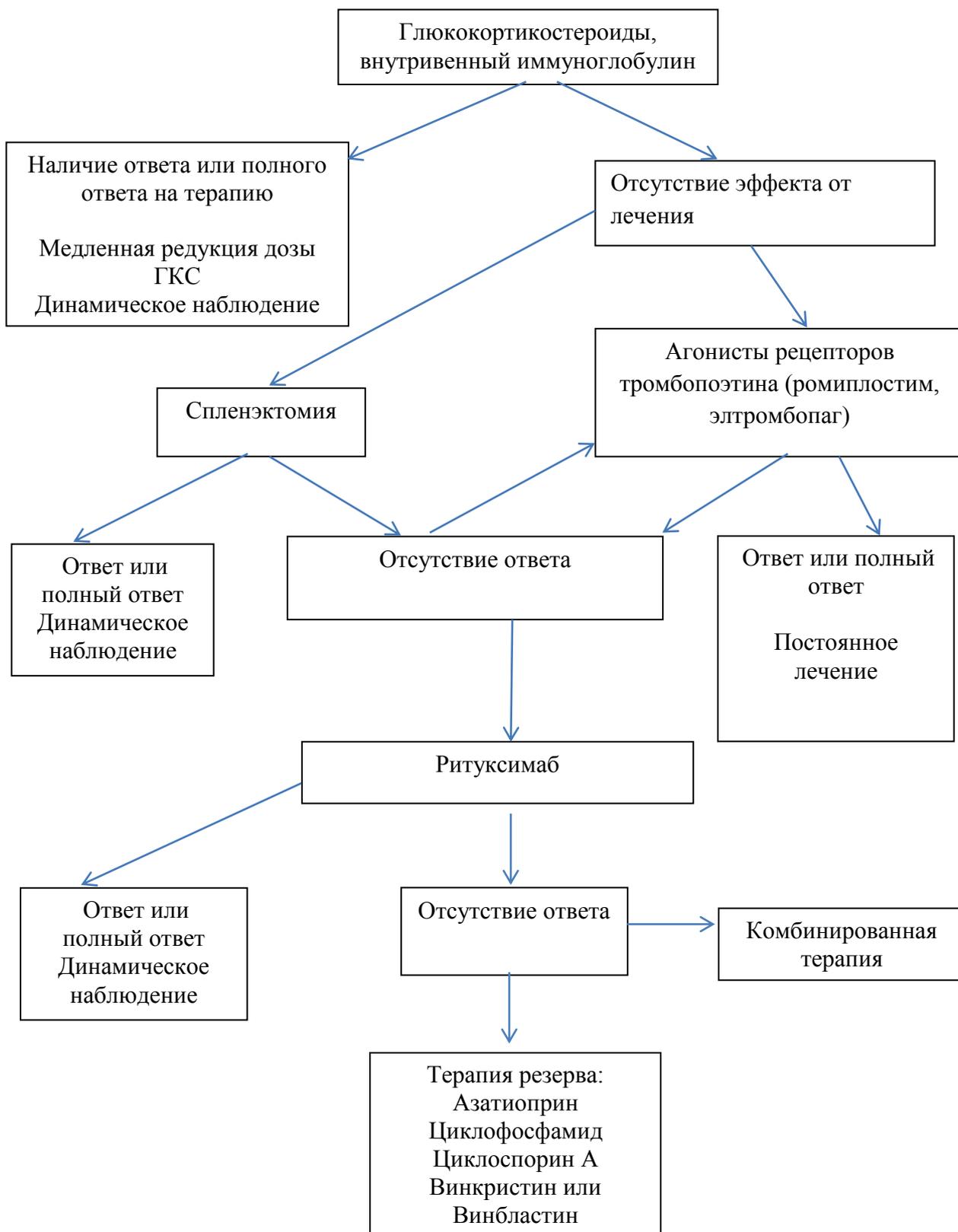


Схема 8. Алгоритм ведения беременности и родов у больных ИТП

<b>І триместр</b>			
<b>ОТСУТСТВИЕ ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО СИНДРОМА</b>	<b>ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ СИНДРОМ или ТРОМБОЦИТЫ &lt;30,0 x 10<sup>9</sup>/л</b>		
Динамическое наблюдение	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ВВИГ** (0,4 г/кг от 2-5 введений до максимальной дозы 2 мг/кг);</li> <li>• ГКС** (0,5 мг/кг или малые дозы 10--30 мг)</li> </ul>		
<b>ІІ триместр</b>			
<b>ОТСУТСТВИЕ ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО СИНДРОМА</b>	<b>ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ СИНДРОМ или ТРОМБОЦИТЫ &lt;30,0 x 10<sup>9</sup>/л</b>	<b>Кровотечение</b>	
Динамическое наблюдение	ВВИГ** (0,4 г/кг от 2-5 введений до макс.дозы 2 мг/кг); ГКС** (0,5 мг/кг или малые дозы 10--30 мг)	ВВИГ (2 г/кг суммарная доза) ГКС парентерально ВВИГ+ГКС Спленэктомия (лапароскопическая)	
<b>ІІІ триместр</b>			
<b>ОТСУТСТВИЕ ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО СИНДРОМА</b>	<b>ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ СИНДРОМ или ТРОМБОЦИТЫ &lt;30,0 x 10<sup>9</sup>/л</b>	<b>Перед родоразрешением</b>	<b>Кровотечение</b>
Динамическое наблюдение	ВВИГ** (0,4 г/кг 2-5 введений); ГКС** (0,5 мг/кг или малые дозы 10--30 мг)	Интенсификация программ: ВВИГ** (2 г/кг); ГКС** (60--50—40—30--20--10--5 мг--отмена); ГКС** парентерально; ВВИГ**+ГКС**	ВВИГ** ГКС** парентерально; ВВИГ**+ГКС** * СЗП (≥ 1 л)
<b>РОДЫ</b>			
<b>ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ СИНДРОМ или ТРОМБОЦИТЫ &lt;50,0 x 10<sup>9</sup>/л (ПЕРЕД РОДОРАЗРЕШЕНИЕМ)</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ВВИГ**;</li> <li>• ГКС** парентерально;</li> <li>• ВВИГ**+ГКС**;</li> <li>• СЗП не менее 1 л</li> </ul>			