

НАЦИОНАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616.155.294-092:612.017.1]-07-08

НАЦИОНАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ПЕРВИЧНОЙ ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ (ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКОЙ ПУРПУРЫ) У ВЗРОСЛЫХ

Меликян А.Л.¹, Пустовая Е.И.¹, Цветаева Н.В.¹, Абдулкадыров К.М.², Лисуков И.А.³, Грицаев С.В.², Голенков А.К.⁴, Давыдкин И.Л.⁵, Поспелова Т.И.⁶, Иванова В.Л.⁷, Шатохин Ю.В.⁸, Савченко В.Г.¹

¹ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России, 125167, г. Москва; ²ФГБУ Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России, 191024, г. Санкт-Петербург; ³Центр онкогематологии и трансплантологии ГБОУ ВПО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, 194156, г. Санкт-Петербург; ⁴ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. Н.Ф. Владимирского, 129110, г. Москва; ⁵ГБОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет Минздрава РФ, НИИ гематологии Самарского государственного медицинского университета, 443099, г. Самара; ⁶ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, 630091, г. Новосибирск; ⁷Гематологический московский городской центр при ГУЗ Городская клиническая больница им. С.П. Боткина, 125284, г. Москва; ⁸ГБОУ ВПО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, 344019, г. Ростов-на-Дону

Резюме. По инициативе Российского национального гематологического общества, исследовательской группой по изучению идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (первичной иммунной тромбоцитопении) – ИТП разработаны клинические рекомендации по ее диагностике и лечению. Целью рекомендаций является стандартизация диагностических и лечебных подходов при ИТП в России. Используемые методологические подходы основаны на принципах доказательной медицины, в их основе лежат рекомендации Российского совета экспертов по диагностике и лечению больных первичной иммунной тромбоцитопенией и российский опыт ведения больных ИТП, а также руководство Международной рабочей группы по изучению первичной иммунной тромбоцитопении (International Working Group), решения Международного консенсуса по диагностике и лечению ИТП и рекомендации европейских и американских обществ гематологов по изучению данного заболевания. Национальные клинические рекомендации разработаны многоцентровой исследовательской группой по изучению ИТП в России. В их разработке принимали участие ведущие специалисты 8 гематологических центров РФ.

Ключевые слова: идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура; первичная и вторичная иммунная тромбоцитопения; антитромбоцитарные антитела; терапия 1-й, 2-й и 3-й линий; глюкокортикостероиды; иммуноглобулины; миметики тромбopoэтина; спленэктомия; беременность и ИТП.

Для цитирования: Гематология и трансфузиология. 2015; 60 (1): 44-56.

NATIONAL CLINICAL RECOMMENDATIONS FOR DIAGNOSIS AND THERAPY OF IDIOPATHIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA (PRIMARY IMMUNE THROMBOCYTOPENIA) IN ADULTS

Melikyan A.L.¹, Pustovaya E.I.¹, Tsvetaeva N.V.¹, Gritsaev S.V.¹, Pospelova T.I.³, Lisukov I.A.⁴, Davydkin I.L.⁵, Golenkov A.K.⁶, Ivanova V.L.⁷, Shatokhin Yu.V.⁸, Abdulkadyrov K.M.², Savchenko V.G.¹

¹Hematological Research Center, 125167, Moscow, Russia; ²Russian Institute of Hematology and Transfusiology, 191024, St. Petersburg, Russia; ³Novosibirsk State Medical University, 630091, Novosibirsk, Russia; ⁴Center of Oncohematology and Transplantology, I.I. Metchnikov North-West State Medical University, 194156, St. Petersburg, Russia; ⁵Samara State Medical University, 443099, Samara, Russia; ⁶N.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, 129110, Moscow, Russia; ⁷Hematological Municipal Center, S.P. Botkin Municipal Clinical Hospital, 125284, Moscow, Russia; ⁸Rostov State Medical University, 344019, Rostov-on-Don, Russia

Summary. The research group for studies of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) has developed clinical recommendations for the diagnosis and treatment of this disease. The aim of the recommendations is standardization of the diagnostic and therapeutic approaches in Russia. The current methodological approaches proceed from the conclusive medicine philosophy and are based on the recommendations of the Russian Expert Council for the diagnosis and therapy of patients with primary immune thrombocytopenia and the experience gained in the treatment of ITP patients (primary immune thrombocytopenia) in Russia, as well as on recommendations of the International Working Group for studies of primary immune thrombocytopenia, decisions of the International Consensus on ITP diagnosis and therapy, and recommendations of the European and American Societies of Hematologists for ITP studies. The recommendations are developed by the multicenter research group for ITP studies. Working groups from 8 leading institutions of Russia contributed to the development of clinical recommendations.

Key words: idiopathic thrombocytopenic purpura; primary and secondary immune thrombocytopenia; antiplatelet antibodies; first-, second-, and third-line therapies; glucocorticosteroids; immunoglobulins; thrombopoietin mimetics; splenectomy; pregnancy and idiopathic thrombocytopenic purpura.

Citation: Gematologiya i transfuziologiya. 2015; 60 (1): 44-56.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АА – апластическая анемия;
 АДФ – аденозиндифосфат;
 АЛПС – аутоиммунный лимфопролиферативный синдром;
 АЛТ – аланинаминотрансфераза;
 АСТ – аспаргатаминотрансфераза;
 ауто-ТГСК – трансплантация аутологических гемопоэтических стволовых клеток;
 АФЛС – антифосфолипидный синдром;
 АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время;
 ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин;
 ВИЧ – вирус иммунодефицита человека;
 ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения;
 ГКС – глюкокортикостероиды;
 ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание;
 ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота;
 ЖКТ – желудочно-кишечный тракт;

ИТП – идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (или первичная иммунная тромбоцитопения);
 ЛПЗ – лимфопролиферативные заболевания;
 МДС – миелодиспластический синдром;
 МКЦ – мегакариоциты;
 ОАК – общий анализ крови;
 ПЦР – полимеразная цепная реакция;
 Rh-фактор – резус фактор;
 РКМФ – растворимые комплексы фибрин-мономера;
 СЗП – свежемороженая плазма;
 СКВ – системная красная волчанка;
 ТПО – тиреоидная пероксидаза;
 ЭДТА – этилендиаминтетрауксусная кислота;
 CMV – cytomegalovirus (цитомегаловирус);
 HELLP-синдром – Hemolysis (гемолиз), Elevated Liver enzymes (повышение активности ферментов печени) и Low Platelet count (тромбоцитопения).

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.

Введение

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) – это заболевание с изолированной иммунной тромбоцитопенией ниже $100,0 \cdot 10^9/\text{л}$, сопровождающееся или нет геморрагическим синдромом различной степени выраженности [1–3].

В 2008 г. Международным консенсусом по диагностике и лечению ИТП идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру или болезнь Верльгофа предложено называть **первичной иммунной тромбоцитопенией** [2].

Диагноз ИТП является диагнозом исключения. Для диагностики ИТП необходимо проведение полного комплексного обследования, исключающего вторичную иммунную тромбоцитопению при ряде других аутоиммунных заболеваний (СКВ, АФЛС, ЛПЗ), тромбоцитопению при неиммунной патологии (например, острый лейкоз, МДС) и другие болезни и состояния, сопровождающиеся снижением тромбоцитов [1–6].

Заболеваемость ИТП в мире составляет 1,6–3,9 случаев на 100 000 населения в год, распространенность колеблется

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.

от 4,5 до 20 случаев на 100 000 населения. ИТП не имеет географических особенностей. Мужчины болеют в 5–6 раз реже женщин. Чаще заболевают лица в возрасте от 20 до 40 лет – 54% больных, от 40 до 60 лет – 30% и совсем редко моложе 20 и старше 70 лет (5% и 11% соответственно) [7–9].

Пусковыми факторами ИТП могут быть инфекции (чаще вирусные) – у 59%, беременность – у 19%, стресс – у 15%, хирургические манипуляции – у 4%, физическая нагрузка – у 2%, прививки – у 1% больных [5–6, 10].

Таблица 1

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

Для корреспонденции:

Меликян Анаит Леоновна, доктор медицинских наук, заведующая научно-клиническим отделением стандартизации методов лечения ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России;
 Адрес: 125167, Москва, Новый Зыковский пр., д. 4а.
 Телефон: +7(495)6124472
 E-mail: anoblood@mail.ru

Corresponding author:

Melikyan Anait, MD, PhD, DSc (anoblood@mail.ru).

Таблица 2

Обязательные и потенциально полезные лабораторные тесты для диагностики ИТП

Обязательные тесты	Потенциально полезные тесты
ОАК + ретикулоциты	Антитела к гликопротеинам (антитромбоцитарные)
Мазок периферической крови	Антитела к фосфолипидам, кардиолипину и волчаночный антикоагулянт
Иммуноглобулины сыворотки (количественный анализ)	Антитела к ТПО и гормоны щитовидной железы
Биохимический анализ крови	Антинуклеарные антитела
Миелограмма	Антитела к нативной (двуспиральной) ДНК
Прямая проба Кумбса	ПЦР на парвовирус, и CMV и EBV
<i>Helicobacter pylori</i>	
ВИЧ	
Вирусы гепатитов В и С	

Клинические проявления болезни зависят от степени тромбоцитопении. В основном это спонтанный или посттравматический кожный геморрагический синдром (единичная или генерализованная петехиальная сыпь и экхимозы), петехии и экхимозы на слизистых, носовые и десневые кровотечения, мено- и метроррагии, реже - желудочно-кишечные кровотечения и гематурия. Частота жизнеугрожающих субарахноидальных кровоизлияний не превышает 0,5% [9, 10]. Тяжелый геморрагический синдром, развивающийся при количестве тромбоцитов более $30,0 \cdot 10^9/\text{л}$, требует поиска дополнительных причин кровоточивости (коагулопатия, патология сосудов).

Основная цель терапии ИТП – купирование геморрагического синдрома путем нормализации или повышения тромбоцитов до безопасного уровня [1–2, 4–6, 9–12].

Безопасным считается количество тромбоцитов от $50,0 \cdot 10^9/\text{л}$ и выше, что обеспечивает нормальное существование больного без спонтанной кровоточивости и не снижает качества жизни пациента.

Терапия больных ИТП должна быть основана на индивидуальном подходе, который обусловлен не только количеством тромбоцитов, но и выраженностью геморрагического синдрома, коморбидностью, образом жизни пациента, ос-

ложениями от ранее проводимого лечения, планируемыми хирургическими вмешательствами и др. [1, 9].

Синдром тромбоцитопении регистрируется у 10% беременных женщин, и около 30% из них требует назначения дополнительной терапии.

Беременность больным ИТП не противопоказана, но ее планирование является одним из важнейших условий ее благополучного течения. Начало беременности должно происходить в состоянии клинической компенсации, т.е. при отсутствии геморрагического синдрома и количестве тромбоцитов выше $50,0 \cdot 10^9/\text{л}$ [4–6, 12, 13].

Целью данных рекомендаций является улучшение диагностики и проведение адекватной терапии, купирующей геморрагические проявления болезни и повышающей качество жизни пациентов.

ДИАГНОСТИКА ИТП

Диагноз ИТП является диагнозом исключения [14].

Критерии диагностики

- изолированная тромбоцитопения менее $100,0 \cdot 10^9/\text{л}$ в двух анализах крови;
- визуальная оценка количества и морфологии тромбоцитов;
- повышенное или нормальное количество МКЦ в миелограмме;
- нормальные размеры селезенки;
- исключение других патологических состояний, вызывающих тромбоцитопению;
- антитромбоцитарные антитела в высоком титре.

Для диагностики ИТП необходимо проведение полного комплексного обследования, методы которого в связи с отсутствием «золотого стандарта» обследования разделяются на две группы: основная и потенциально информативная [1–6, 14] (табл. 2):

Основные методы обследования:

1. **Анамнез заболевания:** установление предшествующих развитию тромбоцитопении факторов, например, бактериальная или вирусная инфекция, вакцинация, стресс, лекарственные препараты; анамнестические данные, а именно: наличие и длительность кровотечений после хирургических

Таблица 3

Дифференциальная диагностика ИТП

Приобретенные тромбоцитопении	
вследствие повышенной деструкции тромбоцитов	вследствие нарушения продукции тромбоцитов
Вторичная иммунная тромбоцитопения	Лекарственно-опосредованная тромбоцитопения
Посттрансфузионная пурпура	Инфекционные заболевания
Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, фаза истощения	Токсическая (алкоголь и др.)
Лекарственно-опосредованная тромбоцитопения	Метастатическое поражение костного мозга при неоплазмах
Синдром Кассабаха–Меррита у новорожденных	Заболевания системы кроветворения (острый лейкоз, апластическая анемия, миелодиспластический синдром, лимфопролиферативные заболевания и др.)
Сердечно-сосудистые аномалии и заболевания (аневризмы, пороки сердца, стентирование)	
Системная красная волчанка	
Антифосфолипидный синдром	
Гестационная тромбоцитопения	
Гемолитико-уремический синдром	
Вирусная инфекция (герпесвирусы, хронические вирусные гепатиты, ВИЧ)	
Инфекционные заболевания	
Наследственные тромбоцитопении	
Тромбастения Гланцмана	Псевдотромбоцитопения
Синдром Бернара–Сулье	
Синдром серых тромбоцитов	
Синдром Вискотта–Олдрича	
Врожденная амегакариоцитемия	
Анемия Фанкони и другие	

вмешательств, варикозная болезнь, тромбозы, сердечно-сосудистая патология и ее терапия антикоагулянтами и дезагрегантами, другие соматические заболевания, протекающие с тромбоцитопенией, ДВС-синдромом, трансфузионный анамнез и др.;

2. **Семейный анамнез:** кровоточивость, тромбоцитопения, тромбозы и болезни системы кроветворения у кровных родственников;

3. **Физикальное обследование:** гипертермия, снижение массы тела и симптомы интоксикации, гепато- и спленомегалия, лимфоаденопатия, патология молочных желез, сердца, вен нижних конечностей, врожденные аномалии требуют дообследования для исключения заболеваний и синдромов, сопровождающихся тромбоцитопенией другого (вторичного) генеза (ВИЧ, СКВ, ЛПЗ и др.).

4. **Общий анализ крови** с оптическим подсчетом тромбоцитов и ретикулоцитов. Оптический контроль количества тромбоцитов («глазами», по Фонио) обязателен. Нестандартный размер клеток, агрегаты тромбоцитов, например, при «ложной» тромбоцитопении при использовании консерванта ЭДТА при заборе крови не всегда дают объективные значения количества кровяных пластинок.

При ИТП наблюдается только изолированная тромбоцитопения, другие показатели гемограммы – без отклонений. Допустимы признаки постгеморрагической ЖДА и ретикулоцитоз только после массивной кровопотери.

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

6. **Иммунохимический анализ крови** для диагностики общей варьирующей иммунной недостаточности (иммунодефицит), при которой противопоказано иммуносупрессивное лечение.

7. **Цитологическое исследование костного мозга** для исключения тромбоцитопении при острых лейкозах, ЛПЗ, МДС и АА, метастазов опухолей в костный мозг и др.

При ИТП число МКЦ чаще всего бывает повышенным или нормальным, присутствуют в основном нормальные и гигантские формы.

Проведение трепанобиопсии костного мозга показано при рецидивирующих и резистентных формах ИТП, особенно у пациентов старше 60 лет, при малом числе МКЦ в миелограмме, подозрении на вторичный генез тромбоцитопении и при решении вопроса о спленэктомии.

8. **Вирусологические исследования** необходимы для исключения заболеваний вирусной природы, протекающих с тромбоцитопенией. Это антитела к вирусам гепатитов А, В и С, проведение ПЦР-диагностики, диагностический мониторинг вирусов семейства простого герпеса (IgM и IgG к цитомегаловирусу, вирусу Эпштейна–Барр и других), а также IgM и IgG к ВИЧ [15].

9. Диагностика *Helicobacter pylori* с помощью дыхательного теста или определения антигенов *H. pylori* в кале у больных с отягощенным язвенным анамнезом и/или клиническими проявлениями язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки [16].

10. **Прямая проба Кумбса** у пациентов с анемией и ретикулоцитозом и у больных, которым планируется лечение антирезусным иммуноглобулином (анти-D) [14, 17].

11. При первичном обследовании и тромбоцитопении ниже $50,0 \cdot 10^9/\text{л}$ – исследование развернутой **коагулограммы** (АЧТВ, протромбиновое и тромбиновое время, фибриноген, антитромбин III, фибринолитическая активность, агрегация тромбоцитов с АДФ, ристоминином и адреналином, скорость агрегации тромбоцитов, активность фактора XIII, РКМФ, активность протеина С) [14, 17].

12. **Маркеры тромбофилий** (при наличии в анамнезе тромбозов или ишемических атак) [9, 14, 17].

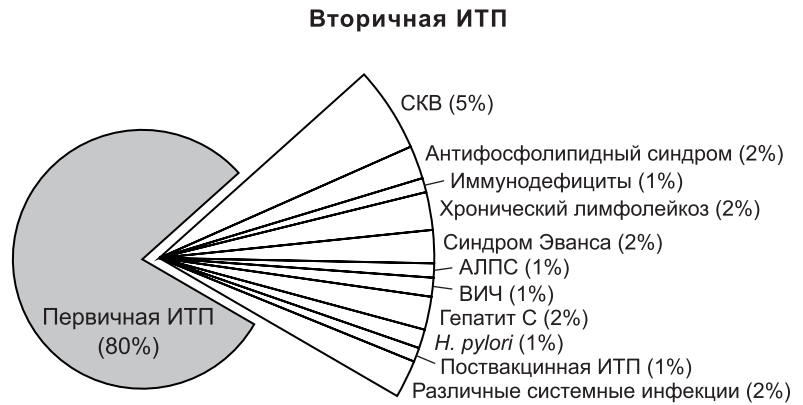


Рис 1. Дифференциальная диагностика вторичных ИТП.

13. **УЗИ** или **КТ** органов брюшной полости и забрюшинного пространства [9, 14, 17].

14. **Рентгенография** или **КТ** органов грудной клетки [9, 14, 17].

15. Онкопоиск [9].

Потенциально информативные методы лабораторного обследования:

1. Специфические антитела к гликопротеинам тромбоцитов. Высокий титр указывает на иммунный генез тромбоцитопении, но не является абсолютно информативным методом [1, 18–22].

2. Антифосфолипидные антитела (IgM и IgG), в том числе волчаночный антикоагулянт и антитела к кардиолипинам (для исключения АФЛС) [1, 20–23].

3. Антитела к ТПО и оценка функции щитовидной железы (для исключения аутоиммунного тиреоидита) [1, 20, 21, 23].

4. Антинуклеарные антитела, антитела к нативной (двухспиральной) ДНК (для исключения СКВ) [1, 20, 21].

5. ПЦР для определения парвовируса [1, 20].

6. Тест на беременность у женщин детородного возраста [9–10, 14].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ИТП

Для подтверждения диагноза ИТП следует проводить дифференциальную диагностику со следующими заболеваниями и состояниями, протекающими с тромбоцитопенией (табл. 3; рис. 1) [6]:

I. «Ложная» или псевдотромбоцитопения.

II. Повышенная деструкция тромбоцитов:

1. Аутоиммунная:

• ИТП;

• Вторичная: постинфекционная, у беременных, на фоне аутоиммунного тиреоидита, СКВ, АФЛС и других коллагенозах, при ЛПЗ, лекарственного и вирусного генеза и др.;

2. Аллоиммунная:

• Неонатальная тромбоцитопения;

• Посттрансфузионная пурпура.

3. Деструкция неиммунного генеза:

• ДВС;

• сердечно-сосудистые аномалии и заболевания (аневризмы, пороки сердца, стентирование);

• тромботическая тромбоцитопеническая пурпура;

• гемолитико-уремический синдром;

• тромботическая микроангиопатия (микротромбозы).

III. Нарушение продукции тромбоцитов.

1. Лекарственно-опосредованная тромбоцитопения.

2. Инфекционные заболевания.

3. Токсическая (алкоголь и др.).

4. Метастатическое поражение костного мозга при неоплазмах.

5. Заболевания системы кроветворения (острый лейкоз, АА, МДС, ЛПЗ и др.).

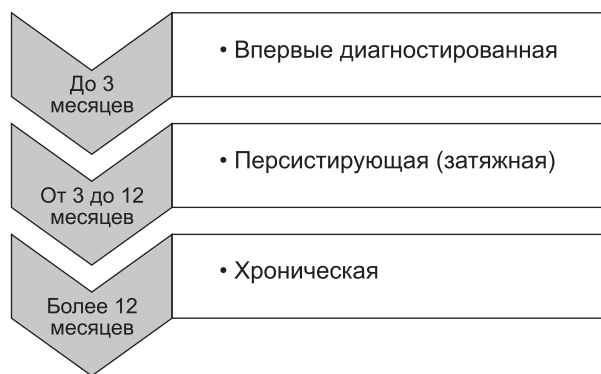


Рис 2. Классификация ИТП по длительности течения.

IV. Наследственные тромбоцитопении.

1. Тромбастения Гланцмана.
2. Синдром Бернара–Сулье.
3. Синдром серых тромбоцитов.
4. Синдром Вискотта–Олдрича.
5. Врожденная амегакариоцитопения.
6. Анемия Фанкони и другие.

КЛАССИФИКАЦИЯ ИТП

1. По течению заболевания (рис. 2) [1, 3, 6]:

- впервые диагностированная с длительностью до 3 мес от момента диагностики;
- персистирующая (затяжная) с длительностью 3–12 мес от момента диагностики;
- хроническая с длительностью более 12 мес от момента диагностики.

2. По характеру и выраженности геморрагического синдрома (классификация ВОЗ) [6]:

- 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).

По современной терминологии (с 2009 г.) к **тяжелой ИТП** относят случаи, сопровождавшиеся симптомами кровотечения в дебюте заболевания, потребовавшие инициации терапии, или случаи возобновления кровотечений с потребностью в дополнительных терапевтических пособиях разными препаратами, повышающими число тромбоцитов, или в увеличении дозировки используемых лекарственных средств [3].

Диагноз **рефрактерной ИТП** устанавливают при наличии следующих критериев: невозможность получения ответа или полного ответа на терапию после спленэктомии; потеря

ответа после спленэктомии и необходимость медикаментозного лечения с целью минимизации клинически значимых кровотечений. При этом обязательно повторное обследование для исключения других причин тромбоцитопении и подтверждения диагноза ИТП [3, 6].

ЛЕЧЕНИЕ ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ ИТП

Основные принципы

Основная цель терапии ИТП – достижение безопасного предупреждающего или купирующего геморрагический синдром количества тромбоцитов, а не коррекция их числа до нормальных показателей.

Нормальный уровень тромбоцитов колеблется в пределах от $150,0 \cdot 10^9/л$ до $450,0 \cdot 10^9/л$. Количество тромбоцитов $100,0 \cdot 10^9/л$ полностью обеспечивает гемостаз и позволяет проводить оперативные вмешательства и родоразрешение без риска развития кровотечений.

Критическим, т. е. опасным для развития геморрагического синдрома (не только кожного) является содержание тромбоцитов ниже $10,0 \cdot 10^9/л$.

Безопасным считается количество тромбоцитов выше $30–50 \cdot 10^9/л$, что обеспечивает нормальное существование больного без спонтанной кровоточивости и не снижает качества его жизни. При таком количестве тромбоцитов спонтанный геморрагический синдром отсутствует. Если в этих случаях имеется спонтанная кровоточивость, то следует искать дополнительный фактор, провоцирующий такую ситуацию, или учитывать состояние сосудов у пациентов преклонного возраста [1-6, 9–14, 24, 25].

Критерии оценки ответа на терапию

Результативность проводимой терапии оценивают по нескольким условным показателям [3] (**схема 1**):

Полный ответ: количество тромбоцитов более или равно $100,0 \cdot 10^9/л$ при отсутствии кровотечений.

Ответ: количество тромбоцитов менее или равно $30,0 \cdot 10^9/л$ или увеличение начального количества в 2 раза при отсутствии кровотечений.

Время ответа: срок от начала лечения до получения полного ответа или ответа.

Отсутствие ответа: количество тромбоцитов менее $30,0 \cdot 10^9/л$ или увеличение начального количества менее чем в 2 раза или продолжающееся кровотечение; зависимость от кортикостероидов или от другого вида терапии.

Потеря полного ответа: снижение количества тромбоцитов ниже $100,0 \cdot 10^9/л$ или возобновление геморрагического синдрома.

Потеря ответа: снижение количества тромбоцитов ниже $30,0 \cdot 10^9/л$ или ниже начального количества менее чем в 2 раза или начало кровотечения (при условии предшествующего ответа).

Длительность ответа – время, прошедшее от достижения ответа на лечение до его потери (ремиссия).

Схема 1

Критерии эффективности терапии

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

Лечение впервые диагностированной ИТП при низкой концентрации тромбоцитов

Тромбоциты < 30–50,0 • 10 ⁹ /л			
Геморрагический синдром (+)		Геморрагический синдром (-)	
1-я линия			
ГКС	ВВИГ	Сосудоукрепляющая терапия	Лечение при подготовке к операциям и работа с повышенным травматизмом
2-я линия			
Спленэктомия		Сосудоукрепляющая терапия	Лечение при подготовке к операциям и работа с повышенным травматизмом

Кортикостероидная зависимость: необходимость постоянного или многократного введения кортикостероидов по крайней мере в течение 2 мес для поддержания числа тромбоцитов на уровне не менее 30,0 • 10⁹/л и/или для купирования кровотечения.

Терапия в экстренных ситуациях

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

Варианты терапии в экстренных ситуациях [6]:

- 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 14–21 день;
- дексаметазон по 40 мг ежедневно в течение 4 последовательных дней, каждые 2–4 недели, 1–4 цикла;
- ВВИГ в дозе 2 г на 1 кг массы тела (курсовая доза), распределенная на 2–5 последовательных дней; суточная доза в зависимости от количества дней введения колеблется от 0,4 г/кг (при 5-дневном введении) до 1 г/кг массы тела (при 2-дневном); эта терапия «скорой помощи» обеспечивает в течение суток купирование геморрагического синдрома; лечение эффективно в 80% случаев, однако длительность ответа небольшая – от 1 до 4 нед;
- спленэктомия – наиболее радикальная мера в лечении острых тяжелых геморрагических осложнений ИТП взрослых; применяется в экстренных ситуациях при недоступности или невозможности применения консервативных методов лечения;
- трансфузии тромбоцитов нежелательны из-за риска аллоиммунизации, однако применяются в качестве исключения при массивном некупируемом кровотечении или оперативном вмешательстве.

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

Терапия больных ИТП основана на индивидуальном подходе, который определяется не только концентрацией тромбоцитов, но и выраженностью геморрагического синдрома, коморбидностью, образом жизни пациента, осложнениями от ранее проводимого лечения, планируемыми хирургическими вмешательствами и др. [1, 6].

Ограниченное число рандомизированных исследований традиционных видов лечения ИТП, трудности оценки эффективности терапии (из-за несовпадения критериев в различных исследованиях, вызывает сложности прямого сопоставления методов «стандартной» терапии ИТП. Из-за этого уровни достоверности данных рекомендаций попадают в категорию С и D.

При количестве тромбоцитов не менее 30–50,0 • 10⁹/л и отсутствии геморрагического синдрома специфическую патогенетическую терапию проводить не рекомендуется. Целесообразно использовать сосудоукрепляющие средства: 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. Не следует стремиться к нормализации количества тромбоцитов любым путем, необходимо четко следовать показаниям к терапии. Назначение лечения при таком уровне тромбоцитов произво-

дят в виде исключения (при травме, оперативном вмешательстве, необходимости антикоагулянтной терапии, профессии и образе жизни, связанных с травматизацией) [1, 6, 24, 25].

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

Показаниями к назначению лечения при впервые диагностированной ИТП являются геморрагический синдром и тромбоцитопения менее или равная 30-50,0 • 10⁹/л (схема 2).

Терапия 1-й линии [1, 17, 24, 26–32].**1. Глюкокортикостероиды:**

- преднизолон в дозе 1 мг/кг массы тела внутрь в течение 2–4 нед. Допустимы колебания дозы от 0,5 до 2 мг/кг в зависимости от возраста, состояния больного, сопутствующих заболеваний. Увеличение времени применения полной лечебной дозы недопустимо, так как оно, не увеличивая лечебного эффекта, приводит к значительному наращиванию побочного действия. После купирования геморрагического синдрома и повышения количества тромбоцитов выше 50,0 • 10⁹/л необходимо начать постепенное снижение дозы препарата по схеме: 1 таблетка в 3 дня (10 мг в неделю) при дозе выше 60 мг; по ½ таблетки в 3 дня (5 мг в неделю) при дозе от 60 до 40 мг/сут; по ¼ 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, особенно, появлении геморрагий обязательен возврат к предыдущей дозировке. Поддерживающая терапия малыми дозами 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 трудоспособность больных. При отсутствии эффекта от терапии преднизолоном необходима его полная отмена к концу 5-й недели от начала терапии [26–32].

• 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 таблеток по 4 мг). Принципы проведения (длительность и медленная отмена) те же.

• дексаметазон 40 мг/сут внутрь в течение 4 дней (эквивалентно 400 мг преднизолона в сутки) дает стойкий ответ у 50% больных с впервые выявленной ИТП. 4 цикла терапии каждые 14 дней эффективны у 86% больных с сохранением ответа в течение 8 мес [28, 29]. Рандомизированных исследований не проводилось.

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 пищеварительного тракта, 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 [1, 6].

Противопоказаниями для назначения ГКС являются: сахарный диабет; тяжелые формы артериальной гипертензии и аритмий; активные инфекции; психические расстройства.

Лечение персистирующей ИТП при низкой концентрации тромбоцитов

Тромбоциты < 30–50,0 • 10 ⁹ /л			
Геморрагический синдром (+)		Геморрагический синдром (-)	
1-я линия			
ГКС	ВВИГ	Сосудоукрепляющая терапия	Лечение при подготовке к операциям и работа с повышенным травматизмом
2-я линия			
Спленэктомия Ромиплостим (Энплейт)		Сосудоукрепляющая терапия	Лечение при подготовке к операциям и работа с повышенным травматизмом
3-я линия			
Ритуксимаб (Мабтера)		Сосудоукрепляющая терапия	Лечение при подготовке к операциям и работа с повышенным травматизмом

Сопутствующая терапия при лечении ГКС:

- протекторы слизистой желудка с целью профилактики стероидассоциированных гастритов и язвенной болезни (омез по 1 капсуле на ночь или другие препараты этой же направленности);

- препараты калия (аспаркам, панангин и другие по 1–2 таблетки 3 раза в день внутрь) с целью профилактики стероидассоциированной гипокалиемии и, как следствие, отеочного синдрома;

2. ВВИГ – внутривенное введение высоких доз иммуноглобулина обеспечивает более быстрое повышение количества тромбоцитов по сравнению с ГКС. Гемостатический эффект наступает на 1–2-й день после введения [1, 24, 30–33].
Уровень доказательности С.

Показаниями к назначению препаратов ВВИГ при впервые диагностированной ИТП являются:

- urgentные ситуации (роды, неотложные хирургические вмешательства, перед спленэктомией и др.), как средство скорой помощи при массивных кровотечениях (маточных, желудочно-кишечных, при угрозе кровоизлияния в мозг, органы зрения);

- противопоказания к лечению ГКС при инсулинзависимом диабете, тяжелой гипертензии и т. д.;
- лечение беременных женщин с ИТП.

Курсовая доза препарата составляет 2 г на 1 кг массы тела. Распределение дозы возможно на 2–5 внутривенных (в/в) введений. Разовая доза на 2-дневный курс: 1 г на 1 кг массы тела. Разовая доза на 5-дневный курс: 400 мг на 1 кг массы тела. Препарат вводят в/в капельно: скорость введения 40–60 капель в 1 мин. Лечение иммуноглобулином можно проводить амбулаторно.

Терапия 2-й линии [1, 17, 24, 34–38]

Спленэктомия является основным способом терапии ИТП 2-й линии. При впервые выявленной ИТП (в течение 3 мес после установления диагноза) спленэктомия (из-за малого срока болезни) проводят редко.

Показания к спленэктомии при впервые диагностированной ИТП:

- резистентность к ГКС терапии;
- потеря ответа или полного ответа после терапии 1-й линии (ГКС);
- непереносимость и противопоказания к лечению ГКС и ВВИГ при инсулинзависимом диабете, тяжелой гипертензии и т. д.);

- необходимость получения быстрого эффекта в urgentных 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) (схема 3).

Показаниями к назначению лечения при персистирующей ИТП являются:

- геморрагический синдром;
- геморрагический синдром + тромбоцитопения менее 30–50,0 • 10⁹/л;

- тромбоцитопения менее 10–20,0 • 10⁹/л даже без кровотечений.

При отсутствии этих показаний (20–30% больных) целесообразной является только сосудоукрепляющая терапия: дицинон (этамзилат) по 0,25–0,5 г 3–4 раза в сутки внутрь или в/в, аскорутин по 1–2 таблетки 3 раза в день внутрь, настой крапивы курсами до 1–2 месяцев. Этот период очень вариабелен, длительность может колебаться от нескольких месяцев до нескольких лет при сохранении трудоспособности и хорошем качестве жизни больных.

Терапия персистирующей ИТП 1-й линии

В случае отсутствия терапии в начальную фазу ИТП и появлении показаний, лечение следует проводить по программам, рекомендованным при впервые диагностированной ИТП – ГКС и ВВИГ. *Уровень доказательности С.*

Терапия персистирующей ИТП 2-й линии

1) При потере ответа (рецидиве) заболевания возможно повторение курса ГКС в первоначальных дозах. При наличии частых рецидивов (более 3 в год), сопровождающихся выраженной кровоточивостью, показана спленэктомия.

2) **Спленэктомия** [1, 12, 17, 24, 34–38].

Частота ответов на спленэктомию составляет 80%. У 66% больных ответ сохраняется на протяжении 5 лет и более без какой-либо дополнительной терапии. В ряде случаев это связано с присутствием добавочной селезенки, что может быть установлено современными аппаратными методами еще до операции. Частота рецидивов в течение срока от нескольких недель до нескольких лет составляет 20%. У 14% больных спленэктомия неэффективна. Частота осложнений спленэктомии колеблется в широких пределах и наиболее высока у больных старше 65 лет. После лапаротомической спленэктомии частота осложнений выше (12,9%), чем после лапароскопической операции (9,6%), летальность составляет 1% и 0,2% соответственно [1, 35–38]. *Уровень доказательности В.*

Показания к спленэктомии у больных с персистирующей ИТП:

- рецидив после терапии 1-й линии, требующий проведения лечения;
- неэффективность лечения ГКС и ВВИГ;
- выраженные побочные действия и противопоказания к ГКС и ВВИГ;
- необходимость получения быстрого эффекта в urgentных ситуациях;
- недоступность ВВИГ.

В связи с постоперационным нарушением системы иммунологической защиты требуется профилактика бактериальных и вирусных инфекций введением следующих вакцин: поливалентной пневмококковой вакцины к *Streptococcus pneumoniae* (Пневмовак 23) подкожно каждые 6 лет; противогриппозной вакцины к *Haemophilus influenzae* тип (HibTITER) внутримышечно без ревакцинации; четырехвалентной комбинированной вакцины к *Neisseria meningitidis* (группы А, С, 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

Лечение хронической и рефрактерной ИТП при низкой концентрации тромбоцитов

Тромбоциты < 30–50,0 • 10 ⁹ /л	
Геморрагический синдром (+)	Геморрагический синдром (-)
1-я линия	
ГКС ВВИГ	Сосудоукрепляющая терапия Лечение при подготовке к операциям и работа с повышенным травматизмом
2-я линия	
Спленэктомия Ромипlostим (Энплейт)	Сосудоукрепляющая терапия Лечение при подготовке к операциям и работа с повышенным травматизмом
3-я линия	
Ритуксимаб (Мабтера) Другая иммуносупрессивная терапия	Сосудоукрепляющая терапия Лечение при подготовке к операциям и работа с повышенным травматизмом

вакцины к *Neisseria meningitidis* (Menomune-A/C/Y/W-135) подкожно больным старше 55 лет с ревакцинацией каждые 3–5 лет [39–43].

3) *Миметик тромбопоэтина* (агонист рецепторов тромбопоэтина) – Ромипlostим (Энплейт).

Агонисты тромбопоэтиновых рецепторов или миметики тромбопоэтина – препараты с отличающимся от привычного иммуносупрессивного действия ГКС, ВВИГ и спленэктомии. Они активируют рецептор к тромбопоэтину и действуют аналогично ему, стимулируя выработку тромбоцитов [44–48]. К этой группе препаратов в первую очередь относится Ромипlostим (Энплейт), совершивший революцию в лечении больных с ИТП, особенно при хронических рецидивирующих и резистентных формах болезни, предоставив возможность получения ответа благодаря высокой эффективности и скорости достижения результата из-за уникального, нового механизма действия [49–57].

Показания к лечению Ромипlostимом (Энплейтом):

- неэффективность терапии 1-й линии;
- выраженность побочных действий и противопоказания к ГКС и ВВИГ;
- отказ или невозможность проведения спленэктомии;
- необходимость уменьшения риска кровотечения перед плановой или экстренной хирургической вмешательством (подготовка к спленэктомии или другой операции).

Препарат прошел серьезные клинические испытания I–III фазы с плацебо-контролируемыми группами (*уровень доказательности А*) [51–58].

Ромипlostим (Энплейт) – препарат для подкожного введения 1 раз в неделю – эффективен у 79% больных после и у 88% до спленэктомии. Доза препарата индивидуальна и постепенно титруется из расчета 1–10 мкг/кг веса тела для установления минимальной дозы, повышающей количество тромбоцитов выше 50,0 • 10⁹/л, и поддержания их количества в интервале от 50,0 • 10⁹/л до 200,0 • 10⁹/л. Начальная доза – 1 мкг/кг массы тела. Средняя дозировка – 4–5 мкг/кг массы тела. Среднее время до ответа 2 нед. При двукратном еженедельном стабильном количестве тромбоцитов менее 50,0 • 10⁹/л доза Ромипlostима (Энплейта) повышается на 1 мкг/кг. Максимальная доза – 10 мкг/кг массы тела. Повышение дозы осуществляется до концентрации тромбоцитов 200,0 • 10⁹/л. При двукратном (в течение 2 нед) количестве тромбоцитов 200,0 • 10⁹/л и однократно от 200,0 • 10⁹/л до 400,0 • 10⁹/л доза снижается на 1 мкг/кг до стабилизации тромбоцитов в интервале от 50,0 • 10⁹/л до 200,0 • 10⁹/л. Это является индивидуальной дозой. При повышении тромбоцитов выше 400,0 • 10⁹/л делается недельный и более перерыв в лечении до момента снижения тромбоцитов менее 150,0 • 10⁹/л. При сочетанной терапии (например, глюкокортикостероиды и Ромипlostим) отмена сопутствующих ГКС препаратов начинается с момента достижения на Ромипlostиме (Энплейте) уровня тромбоцитов в интервале от 100,0 • 10⁹/л до 200,0 • 10⁹/л. После этого ожидаемо некоторо-

понижение количества тромбоцитов. Первоначально до установления индивидуальной дозы необходим еженедельный контроль ОАК, затем контроль можно проводить 1 раз в месяц. Введение препарата пациент может осуществлять самостоятельно.

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

Терапия персистирующей ИТП 3-й линии*Ритуксимаб (Мабтера)*

Иммуносупрессивная терапия ритуксимабом эффективна у 30–60% пациентов, полный ответ достигается у 40%. Время ответа 2–8 нед. У 15–20% больных стабильный ответ сохраняется на протяжении 3–5 лет [1]. *Уровень доказательности D.*

Показаниями к назначению ритуксимаба являются неэффективность предыдущих методов лечения, в том числе и категорический отказ пациента от спленэктомии.

Разовая доза: по 375 мг/м² (500 мг), однако в литературе имеются сообщения о снижении дозы до 100 мг, что связано с уменьшенным общим плацдармом В-лимфоцитов, в результате предыдущих этапов лечения [1]. Частота введения – 1 раз в неделю; длительность курса – 4 введения. Противопоказания: хронический вирусный гепатит В.

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.

Терапия хронической ИТП (длительность болезни более 12 мес) (схема 4)

Хроническая форма ИТП – наиболее частая форма заболевания у взрослых пациентов, с которой приходится иметь дело гематологам.

Ниже суммированы рекомендации по линиям терапии хронической формы болезни:

Терапия 1-й линии:

- ГКС в случаях хорошего ответа на препараты и редких эпизодов рецидива глубокой тромбоцитопенией;
- ВВИГ (терапия «скорой помощи»).

Терапия 2-й линии:

- спленэктомия;
- Ромипlostим (Энплейт).

Терапия 3-й линии:

- Миметики тромбопоэтина: Ромипlostим (Энплейт) и Элтромбопаг (Револейд);
- Ритуксимаб (Мабтера);
- другая иммуносупрессивная терапия (азатиоприн, циклофосфамид, винкристин, циклоспорин А и др.).

Терапия хронической ИТП 1-й линии

В случае отсутствия терапии в начальную и персистирующую фазы ИТП при наличии показаний лечение следует проводить по программам, рекомендованным при впервые

Другая терапия 2-й линии (иммуносупрессанты) больных хронической ИТП

Вариант лечения	Частота ответа	Время ответа	Побочные действия
Азатиоприн 1–2 мг/кг (максимально 150 мг/сут) Курсами до 3–6 мес Индивидуально	До 60%		Слабость, потливость, повышение трансаминаз, нейтропения с инфекционными осложнениями, токсический панкреатит
Циклофосфамид внутрь 1–2 мг/кг в сутки 16 нед или 0,3–1,0 г/м ² в/в 1–3 дозы каждые 2–4 нед	24–85%	1–16 нед	Нейтропения, тромбоз глубоких вен, тошнота, рвота
Циклоспорин А 5 мг/кг в сутки 6 дней, далее по 2,5–3 мг/кг в сутки	10–20%	3–4 нед	Повышение уровня креатинина, повышение АД, утомляемость, парестезии, миалгии, диспепсия, гипертрихоз, тремор
Винкристин разовая доза 1–2 мг, суммарная доза 6 мг	10–75% нестабильных ответов	5–7 дней	Нейропатия, нейтропения, гипертермия, флебит и тромбофлебит в месте введения

диагностированной и персистирующей ИТП – ГКС, ВВИГ (см. «Терапию больных с впервые диагностированной и персистирующей ИТП»). *Уровень доказательности В.*

Показаниями к назначению лечения 1-й линии при хронической ИТП являются:

- геморрагический синдром;
- геморрагический синдром + тромбоцитопения менее $30\text{--}50,0 \cdot 10^9/\text{л}$;
- тромбоцитопения менее $10\text{--}20,0 \cdot 10^9/\text{л}$ даже без кровотечений;
- рецидив заболевания, требующий проведения лечения.

Препараты: ГКС, ВВИГ – все 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») [1, 12, 17, 24, 34–38]. *Уровень доказательности В.*

Показания к спленэктомии у больных хронической ИТП:

- рецидив после терапии 1-й линии, требующий проведения лечения;
- неэффективность лечения ГКС и ВВИГ;
- выраженные побочные действия и противопоказания к ГКС и ВВИГ;
- необходимость получения быстрого эффекта в urgentных ситуациях;
- недоступность ВВИГ;
- тяжелые некупируемые обострения ИТП у беременных женщин в I–II триместрах беременности;
- непереносимость или недоступность миметиков тромбopoэтина.

Эффективность спленэктомии составляет: полный ответ – 48%; ответ – 46%; отсутствие эффекта – 6%. Сохранение ответа или полного ответа в течение 5 лет зарегистрировано у 32%, от 1 года до 5 лет – у 14%, до 6 мес – у 54% больных [9].

2) *Миметики тромбopoэтина* – Ромиплостим (Энплейт), Элтромбопаг (Револейд).

Помимо Ромиплостима (Энплейта), который разрешен к применению в качестве терапии 2-й линии у больных персистирующей ИТП, при хронической форме заболевания также высоко зарекомендовал себя другой препарат этой группы – Элтромбопаг (Револейд). По эффективности и переносимости, как при кратковременном, так и при долгосрочном лечении он конкурирует с Ромиплостимом (Энплейтом). Его отличием является таблетированная форма выпуска с различными дозировками и ежедневный прием. Препарат также прошел клинические испытания I–III фазы с плацебо-контролируемыми группами (*уровень доказательности А*) [58–63].

Элтромбопаг (Револейд) используется в дозах 25, 50 и 75 мг ежедневно внутрь за 2 ч до или после еды. При употреблении в пищу молочных продуктов или лекарственных препаратов с обволакивающим действием этот

интервал увеличивается до 4 ч. Невозможно совмещение терапии агонистами тромбopoэтина и статинами. Клинико-гематологический эффект в виде купирования геморрагического синдрома и повышения содержания тромбоцитов выше безопасного ($50,0 \cdot 10^9/\text{л}$) наступает через 2 нед после начала лечения у 80% больных [58, 59]. Побочные действия – головная боль и гепатобилиарные события в виде повышения концентрации трансаминаз различной степени в 13% случаев приводит к необходимости отмены препарата. Регистрируется транзиторный ретикулиновый фиброз костного мозга при длительном применении [60–63].

Использование агонистов к тромбopoэтиновым рецепторам дает возможность отмены предшествующей длительной ГКС терапии. Препараты сохраняют эффективность при постоянном применении более 5 лет [62, 63]. Они более эффективны у больных хронической ИТП по сравнению с ритуксимабом и стандартной терапией [63]. Препараты назначают для постоянного приема для поддержания количества тромбоцитов на уровне, профилаксирующем кровоточивость (не менее $50,0 \cdot 10^9/\text{л}$). После прекращения лечения тромбоциты снижаются до исходной концентрации и ниже, но в редких случаях отмечается стойкая ремиссия, и лечение может быть прекращено [1, 63]. Ограничение применения агонистов рецептора тромбopoэтина связано в основном с их дороговизной.

3) *Ритуксимаб (Мабтера)*

Показания к назначению лечения ритуксимабом те же, что и при персистирующей форме ИТП, а именно: неэффективность предыдущих методов лечения и отказ больного от проведения операции спленэктомии.

Уровень доказательности D.

Доза, схема, длительность курса лечения и противопоказания – те же, как при других формах ИТП [1].

Терапия больных хронической ИТП 3-й линии (другие иммуносупрессанты)

Варианты другой терапии 3-й линии больных хронической ИТП представлены в табл. 4 [64–66]. Они применяются при неэффективности всей предшествующей терапии. Эти препараты, а также интерфероны α , 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 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 специфической терапии, регистрируется у 25% больных хронической формой болезни [3].

Таблица 5

Терапия рефрактерной ИТП

Препарат	Доза/режим	Токсичность	Эффективность	Примечание
Дексаметазон	30–40 мг/сут 4 дня (28 мг/м ² в сутки)	Гипертония Гипергликемия	Временная	Применяется при необходимости быстрого увеличения количества тромбоцитов. Мало данных об эффекте у пациентов с рефрактерной болезнью
Азатиоприн	150 мг/сут	Лейкопения Гепатотоксичность	Длительный ответ	Лучше используется в комбинации с даназолом
Ритуксимаб	375 мг/м ² в неделю 4 нед	Инфузионная реакция в 77% первых инфузий	Длительный ответ	Снижает эффективность последующей спленэктомии
Энплейт (Ромиплостим)	1–10 мкг/кг подкожно 1 раз в неделю	Боли в мышцах Дискомфорт в ЖКТ Ретикулиновый фиброз костного мозга	Эффективен у 79–88% больных	
Револейд (Элтромбопаг)	25–75 мг/сут	Гепатотоксичность Боли в мышцах Дискомфорт в ЖКТ Ретикулиновый фиброз костного мозга	Эффективен у 81% боль- ных при наибольшей дозе; 73% устойчивого ответа	

При количестве тромбоцитов, превышающем $30,0 \cdot 10^9/\text{л}$, у больных после спленэктомии риск кровоточивости минимален, поэтому при отсутствии у них геморрагического синдрома лечение нецелесообразно. Кровоточивость при уровне тромбоцитов менее $30,0 \cdot 10^9/\text{л}$ и у лиц после спленэктомии требует коррекции [1, 2, 6].

Терапия рефрактерной ИТП миметиками тромбоцитина

Препараты нового поколения – Ромиплостим (Энплейт) и Элтромбопаг (Револейд) высокоэффективны у больных с рефрактерной формой ИТП. Дозировки и принципы назначения этих препаратов те же, что при персистирующей и хронической формах заболевания. При отсутствии возможности обеспечения пациентов этими лекарственными средствами применяются препараты 1-й или 2-й линии, рекомендованные при хронической ИТП, так как после спленэктомии может наблюдаться изменение чувствительности к ранее применявшимся ГКС, Ритуксимабу и другим иммуносупрессантам. В табл. 5 суммированы все возможные терапевтические подходы к лечению рефрактерной ИТП [1, 6, 53, 54, 56–63].

Терапия рефрактерной ИТП малыми дозами ГКС

Лечение малыми дозами ГКС больных после спленэктомии (например, от 5 до 15 мг преднизолона в сутки или через день, метипред 4–12 мг/сут или через день или дексаметазоном 0,5–1,5 мг/сут или через день) не позволяет получить полный ответ, однако сильно уменьшает проявления геморрагического синдрома на коже и слизистых и дает возможность жить без сильной кровоточивости, несмотря на глубокую тромбоцитопению (менее $20,0 \cdot 10^9/\text{л}$). Такая терапия повышает качество жизни пациентов и может применяться и в хроническую фазу болезни [9]. Длительное лечение ведет к осложнениям, свойственным ГКС-терапии. *Уровень доказательности D.*

У стойко рефрактерных больных может быть эффективно комбинированное применение препаратов 1-й и 2-й линий. Результаты достигаются при совместном или попеременном использовании ВВИГ (1–2 г/кг) и ГКС; анти-D ВВИГ (50–70 мкг/кг) и винкристина (до 1,5 мг) с переходом на поддерживающую терапию азатиоприн (2 мг/кг) и даназолом (10–15 мг/кг). Возможна также комбинация даназола (200–400 мг), колхицина (0,6 мг) и преднизолона (10–15 мг/сут) [65–68].

Все это экспериментальные и индивидуальные программы терапии (*уровень доказательности D*).

В исключительных случаях в последнее время стали проводить высокодозную химиотерапию и трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток.

Беременность и ИТП

Синдром тромбоцитопении регистрируется у 5–10% беременных женщин и бывает обусловлен рядом причин, как гематологического, так и негематологического свойства. До начала проведения терапии следует проводить четкую дифференциальную диагностику между ИТП и следующими заболеваниями и состояниями у беременных [2, 5, 6, 69]:

- гестационная тромбоцитопения (75%) вследствие сочетания гемодилюции и повышения активности и клиренса тромбоцитов – лечения не требует;
- преэклампсия с HELLP-синдромом;
- бактериальные и вирусные инфекции (гепатиты и ВИЧ);
- тромбоцитопения потребления вследствие ДВС-синдрома;
- тромботическая тромбоцитопеническая пурпура;
- гемолитико-уремический синдром;
- системная красная волчанка;
- антифосфолипидный синдром;
- лекарственно-опосредованная тромбоцитопения;
- заболевания системы кроветворения.

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

При выявлении любой тромбоцитопении, особенно ниже $80,0 \cdot 10^9/\text{л}$ у беременной женщины требуется проведение обследования по плану обследования при подозрении на ИТП. Особенностью является необходимость исключения состояний, свойственных беременным, таких как гестационная тромбоцитопения, преэклампсия с HELLP-синдром, ДВС, АФЛС и др. Проведение трепанобиопсии не обязательно, а установление уровня антитромбоцитарных антител не является диагностическим [2, 4, 6].

Беременность большим ИТП не противопоказана. При ИТП нельзя прерывать беременность без акушерских показаний только из-за тромбоцитопении и геморрагического синдрома [6].

Планирование беременности – одно из важнейших условий ее благополучного течения. Начало беременности должно проходить в состоянии клинической компенсации, т. е. при отсутствии геморрагического синдрома и количестве тромбоцитов выше $50,0 \cdot 10^9/\text{л}$. Оно должно достигаться на предыдущих этапах лечения, либо на поддерживающем лечении малыми дозами ГКС, например, преднизолон в дозе 10–15 мг с постепенной отменой.

Женщинами с тяжелой, резистентной формой ИТП необходимо пройти адекватный курс терапии до беременности

Алгоритм ведения беременности и родов у больных ИТП

I триместр			
ОТСУТСТВИЕ ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО СИНДРОМА		ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ СИНДРОМ или ТРОМБОЦИТЫ < 10,0 • 10 ⁹ /л	
Наблюдение + сосудукрепляющая терапия		ВВИГ (0,4 г/кг); ГКС (0,5 мг/кг или малые дозы 10–30 мг)	
II триместр			
ОТСУТСТВИЕ ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО СИНДРОМА	ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ СИНДРОМ или ТРОМБОЦИТЫ < 10,0 • 10 ⁹ /л	КРОВОТЕЧЕНИЕ	
Наблюдение + сосудукрепляющая терапия	ВВИГ (0,4 г/кг); ГКС (0,5 мг/кг или 10–30 мг)	Спленэктомия (трансторакальная)	
III триместр			
ОТСУТСТВИЕ ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО СИНДРОМА	ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ СИНДРОМ или ТРОМБОЦИТЫ < 10,0 • 10 ⁹ /л	ПЕРЕД РОДОРАЗРЕШЕНИЕМ	КРОВОТЕЧЕНИЕ
Наблюдение + сосудукрепляющая терапия	ВВИГ (0,4 г/кг); ГКС (0,5 мг/кг или 10–30 мг)	Интенсификация программ: ВВИГ (2 г/кг); ГКС (60–50–40–30–20–10–5 мг–отмена); ГКС парентерально; ВВИГ + ГКС	СЗП
РОДЫ			
ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ СИНДРОМ или ТРОМБОЦИТЫ < 50,0 • 10 ⁹ /л (ПЕРЕД РОДОРАЗРЕШЕНИЕМ)			
<ul style="list-style-type: none"> • ВВИГ (1 г/кг суммарно); • ГКС парентерально; • ВВИГ + ГКС; • СЗП не менее 1 л 			

и планировать ее наступление на период ремиссии или клинико-гематологической компенсации основного заболевания. При тяжелых и рефрактерных формах ИТП беременность сопряжена с повышенным риском для матери и ребенка, о чем следует предупреждать пациентов.

Ведение беременных женщин с ИТП и другими тромбоцитопениями

Все женщины с ИТП и другими тромбоцитопениями должны находиться под совместным наблюдением у гинеколога и гематолога, а перед родами – еще акушера и анестезиолога. В процессе наблюдения на первый план выходит акушерским статус, затем состояние пациентки (геморрагический синдром, количество тромбоцитов) и коморбидность [2, 4, 6, 13, 69]. Частота динамического наблюдения беременной с тромбоцитопенией определяется клиническим состоянием пациентки. Она возрастает с приближением сроков родоразрешения. При подозрении на гестационный генез тромбоцитопении мониторинг показателей крови следует осуществлять с периодичностью наблюдения у гинеколога (в среднем 1 раз в месяц). При наличии ИТП или серьезном подозрении на это заболевание сроки уменьшаются до 2 нед. При тромбоцитопении ниже 80,0 • 10⁹/л, особенно в III триместре беременности, необходим еженедельный контроль ОАК.

Показания к назначению терапии

Целью назначения лечения является повышение количества тромбоцитов до минимального уровня, обеспечивающего безопасность вынашивания и проведения всех необходимых процедур. В течение первых двух триметров беременности показаниями к назначению терапии являются [6, 12, 13, 69]:

- геморрагический синдром различной степени выраженности;
- количество тромбоцитов ниже 20–30,0 • 10⁹/л.

Нет необходимости назначать какую-либо специфическую терапию беременным при уровне тромбоцитов выше 50,0 • 10⁹/л, а также при 30–50,0 • 10⁹/л и отсутствии геморрагического синдрома. Достаточно сосудукрепляющее лечение дициноном, аскорутин и фитотерапия.

Лечение беременных с ИТП

Основные препараты, применяемые для терапии беременных, – те же, что и у женщин без беременности. Это ГКС в различных дозировках, ВВИГ, их сочетание, спленэктомия проводится крайне редко [6, 12, 13, 69]. Ритуксимаб, циклоsporин, имуран нецелесообразны из-за отсроченности их

эффекта и отсутствия доказательств об их нетератогенности. Использование миметиков тромбopoэтина у беременных не разрешено. Алгоритм ведения беременности и родов при ИТП представлен в **схеме 5**.

Препаратами 1-й линии у женщин с впервые диагностированной ИТП и рецидивах является ВВИГ и ГКС. ВВИГ вводится в однократной дозе 400 мг/кг массы тела. Суммарная доза определяется непосредственным эффектом и количество процедур варьирует от 2 до 5. При отсутствии эффекта на максимальной курсовой дозе ВВИГ, составляющей 2 г/кг массы тела, можно проводить спленэктомиям трансторакальным доступом. Лечение ГКС направлено на купирование геморрагического синдрома и минимальное повышение тромбоцитов до безопасной концентрации 30,0 • 10⁹/л и выше в дозе 0,5 мг/кг или 10–30 мг преднизолона в сутки внутрь. Назначение ГКС нежелательно до срока 16 нед [6, 9].

Во II триместре беременности в качестве экстренной помощи при неэффективности ВВИГ и ГКС еще возможно проведение спленэктомии трансторакальным доступом. Сохранение или усугубление тромбоцитопении в III триместре и непосредственно перед родоразрешением требует интенсификации программ терапии: введение ВВИГ в дозе 2 г/кг (2–5 инфузий) или ГКС-терапия средними или малыми дозами короткими курсами. Возможно проведение очень короткого (7–10 дневного) курса лечения оральным преднизолоном (60 мг – 50 мг – 40 мг – 30 мг – 25 мг – 20 мг – 15 мг – 10 мг – 5 мг – отмена), быстро купирующим геморрагический синдром и улучшающим состояние пациентки. Высокие дозы ГКС нежелательны из-за риска развития тяжелого гестоза. Спленэктомия в этот период неприменима [6].

При увеличении кровопотери в родах или ближайшем послеродовом периоде в 1,5 раза больше физиологической и при отсроченных кровотечениях показано введение СЗП в объеме не менее 1000 мл. Использование других препаратов, применяющихся при лечении ИТП, у беременных не разрешается [5, 6, 69].

Уровень доказательности D.

Выбор пути родоразрешения

Путь родоразрешения определяется только акушерски-ми, а не гематологическими показаниями [5, 6, 13, 69]. Для нормального родоразрешения без кровопотери необходима концентрация тромбоцитов выше 50,0 • 10⁹/л. ИТП при беременности не является противопоказанием для проведения Кесарева сечения.

Обезболивание

Эпидуральная анестезия возможна при концентрации тромбоцитов выше $80,0 \cdot 10^9/\text{л}$ [6, 13].

Кормление ребенка

Кормление ребенка грудью допустимо после лечения матери ВВИГ, парентеральном введении ГКС до родов и в процессе родовой деятельности, а также пероральном применении остаточных малых доз ГКС (например, преднизолона 10–15 мг/сут) [6, 13, 69].

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. 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.
- [Maschan A.A., Romyantsev A.G., Kovaleva L.G., Afanasiev B.V., Pospelova T.I., Zaritskiy A.Yu., et al. Recommendations of the Russian council of experts in diagnostics and treatment of patients with primary immune thrombocytopenia. *Oncogematologiya*. 2010; 3: 36–45]. (in Russian)
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. 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.
4. Clines D.B., Bussel J.B. How I treat ITP. *Blood*. 2005; 106(7): 2244–51.
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. 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.
- [Kovaleva L.G., Pustovaya E.I., Safonova T.I. *Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP) in adults. Primary immune thrombocytopenia (ITP) in adults. Verlgof's Disease*. Moscow: Nye Mun; 2014]. (in Russian)
7. Fogarty P.F., Segal J.B. The epidemiology of immune thrombocytopenic purpura. *Curr. Opin. Hematol.* 2007; 14(5): 515–9.
8. 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.
9. 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.
- [Kovaleva L.G., Safonova T.I., Pustovaya E.I., Kolosova E.N., Ryadnenko A.A. Clinical and statistic data and assessment of various methods of therapy of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2011; 4: 60–5]. (in Russian)
10. 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.
- [Lisukov I.A., Maschan A.A., Shamardina A.V., Chagorova T.V., Davydkin I.L., Sycheva T.M., et al. Immune thrombocytopenia: clinical manifestations and response to therapy. Intermediate analysis of data of the Russian register of patients with primary immune thrombocytopenia and review of literature. *Oncogematologiya*. 2013; 2: 61–9]. (in Russian)
11. 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.
12. George J.N., Woolf S.H., Raskob G.E., Wasser J.S., Aledort L.M., Ballem P.J., et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood*. 1996; 88(1): 3–40.
13. 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.
14. 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.
15. Liebman H.A., Stasi R. Secondary immune thrombocytopenic purpura. *Curr. Opin. Haematol.* 2007; 14(5): 557–73. doi: 10.1097/MOH.0b013e3282ab9904.
16. 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.
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. Brighton T.A., Evans S., Castaldi P.A., Chesterman C.N., Chong B.H. Prospective evaluation of the clinical usefulness of an antigen-specific assay (MAIPA) in idiopathic thrombocytopenic purpura and other immune thrombocytopenias. *Blood*. 1996; 88(1): 194–201.
19. 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.
20. 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.
21. Stasi R., Stipa E., Masi M., Oliva F., Sciarra A., Perrotti A., et al. Prevalence and clinical significance of elevated antiphospholipid antibodies in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 1994; 84(12): 4203–8.
22. Мазуров А.В. Лабораторная диагностика иммунных тромбоцитопений. В кн.: Мазуров А.В., ред. *Физиология и патология тромбоцитов*. М.: Литтерра; 2011: 220–2.
- [Mazurov A.V. Laboratory diagnostic of immune thrombocytopenias. In: Mazurov A.V., ed. *Physiology and pathology of platelets*. Moscow: Litterra; 2011: 220–2]. (in Russian)
23. Liebman H. Other immune thrombocytopenias. *Semin. Hematol.* 2007; 44(4, Suppl. 5): 24–34. doi: 10.1053/j.seminhematol.2007.11.004.
24. 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.
25. Yang R., Han Z.C. Pathogenesis and management of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: an update. *Int. J. Hematol.* 2000; 71(1): 18–24.
26. 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.
27. 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.
28. Mazzuoni M.G., Fazi P., Bemasconi 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.
29. 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.
30. Bussel J. Intravenous immune serum globulin in immune thrombocytopenic purpura: clinical results and biochemical evaluation. *Vox Sang.* 1985; 49(Suppl. 1): 44–50.

31. Bussel J.B. Autoimmune thrombocytopenic purpura. *Hematol. Oncol. Clin. N. Am.* 1990; 4(1): 179–91.
32. Newland A.C., Treleaven J.G., Minchinton R.M., Waters H. High-dose intravenous IgG in adults with autoimmune thrombocytopenia. *Lancet.* 1983; 1(8316): 84–7.
33. Schiavotto C., Ruggeri M., Rodeghiero F. Adverse reactions after high-dose intravenous immunoglobulin: incidence in 83 patients treated for idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) and review of literature. *Haematologica.* 1993; 78(6, Suppl. 2): 35–40.
34. 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.
35. 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): 2623–34.
36. McMillan R., Durette C. Long-term outcomes in adults with chronic ITP after splenectomy failure. *Blood.* 2004; 104(4): 956–60.
37. 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.
38. Vianelli N., Galli M., de Vivo A., Intermeoli 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.
39. de Montalembert M., Lenoir G. Antibiotic prevention of pneumococcal infections in asplenic hosts: admission of insufficiency. *Ann. Hematol.* 2004; 83(1): 18–21.
40. Newland A., Provan D., Myint S. Preventing severe infection after splenectomy. *Br. Med. J.* 2005; 331(7514): 417–8.
41. Kaplinsky C., Spierer Z. Post-splenectomy antibiotic prophylaxis—unfinished story: to treat or not to treat? *Pediatr. Blood Cancer.* 2006; 47(Suppl. 5): 740–1.
42. Balmer P., Falconer M., McDonald P., Andrews N., Fuller E., Riley C., et al. Immune response to meningococcal serogroup C conjugate vaccine in asplenic individuals. *Infect. Immun.* 2004; 72(1): 332–7.
43. Center for Disease Control. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): use of vaccines and immune globulins for persons with altered immunocompetence. *MMWR Recomm Rep.* 1993; 42 (RR-4): 1–18.
44. Kaushansky K. Thrombopoietin: the primary regulator of megakaryocyte and platelet production. *Thromb. Haemost.* 1995; 74(1): 521–5.
45. Kuter D.J. New thrombopoietic growth factors. *Blood.* 2007; 109(11): 4607–16.
46. 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.
47. Gernsheimer T. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: mechanisms of pathogenesis. *Oncologist.* 2009; 14(10): 12–21. doi: 10.1634/theoncologist.2008-0132.
48. Масчан А.А., Румянцев А.Г. Стимуляция продукции тромбоцитов: новый подход к лечению хронической иммунной тромбоцитопенической пурпуры. *Онкогематология.* 2009; 1: 51–6. [Maschan A.A., Romyantsev A.G. Stimulation of platelet production: the new treatment approach to chronic immune thrombocytopenic purpura. *Oncogematologiya.* 2009; 1: 51–6]. (in Russian)
49. Bussel J.B., Kuter D.J., George J.N., McMillan R., Aledort L.M., Conklin G.T., et al. AMG 531, a thrombopoiesis-stimulating protein, for chronic ITP. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355(16): 1672–81.
50. Newland A., Caulier M.T., Kappers-Klunne M., Schipperus M.R., Lefrere F., Zwaginga J.J., et al. An open-label, unit dose-finding study of AMG 531, a novel thrombopoiesis stimulating peptibody, in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Br. J. Haematol.* 2006; 135(4): 547–53.
51. Kumagai Y., Fujita T., Ozaki M., Sahashi K., Ohkura M., Ohtsu T., et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of AMG 531, a thrombopoiesis-stimulating peptibody, in healthy Japanese subjects: a randomized, placebocontrolled study. *J. Clin. Pharmacol.* 2007; 47(12): 1489–97.
52. 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.
53. Keating G.M. Romiplostim. A review of its use in immune thrombocytopenia. *Drugs.* 2012; 72(3): 415–35. doi: 10.2165/11208260-000000000-00000.
54. 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.
55. Baldini S., Rigacci L., Carrai V., Alterini R., Fjerza R., Bosi A. Patients with $< 20 \cdot 10^9/L$ platelets 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.
56. 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. ASH Annual Meeting Abstracts. *Blood.* 2012; 120: Abstr. 2185.
57. 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.
58. Jenkins J.M., Williams D., Deng Y., Uhl J., Kitchen V., Collins D., et al. Phase 1 clinical study of eltrombopag, an oral, non-peptide thrombopoietin receptor agonist. *Blood.* 2007; 109(11): 4739–41.
59. Garnock-Jones K.P., Keam S.J. Eltrombopag. *Drugs.* 2009; 69(5): 567–76. doi: 10.2165/00003495-200969050-00005.
60. Bussel J.B., Cheng G., Saleh M.N., Psaila B., Kovaleva L., Meddeb B., et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357(22): 2237–47.
61. 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.
62. 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.
63. 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; 24(3): 284–96. doi: 10.1097/MBC.0b013e32835fac99.
64. Boruchov D.M., Gururangan S., Driscoll M.C., Bussel J.B. Multi-agent induction and maintenance therapy for patients with refractory immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood.* 2007; 110(10): 3526–31.
65. Cohen Y.C., Djulbegovic B., Shamai-Lubovitz O., Mozes B. The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160(11): 1630–8.
66. 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.
67. McMillan R. Long-term outcomes after treatment for refractory immune thrombocytopenic purpura. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344(18): 1402–3.
68. 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.
69. Gernsheimer T., McCrae K.R. Immune thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Curr. Opin. Hematol.* 2007; 14(5): 574–80.