

Национальное гематологическое общество

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

по ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ

ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКОЙ ПУРПУРЫ

(ПЕРВИЧНОЙ ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ)

У ВЗРОСЛЫХ

Рекомендации утверждены
на II Конгрессе гематологов России
(апрель 2014г)

2014г.

Коллектив авторов под руководством академика В.Г.Савченко

Рабочая группа:

Меликян А.Л., Пустовая Е.Н, Цветаева Н.В.

ФГБУ «Гематологический Научный центр» Минздрава России, г.Москва

Эксперты:

Давыдкин И.Л.¹, Голенков А.К.², Грицаев С.В.³, Иванова В.Л.⁴, Лисуков И.А.⁵, Поспелова Т.И.⁶, Шатохин Ю.В.⁷

¹ НИИ гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии, ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, г.Самара

² ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. Н.Ф.Владимирского», г.Москва

³ ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», г.Санкт-Петербург

⁴ Гематологический Московский Городской Центр при ГУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина», г.Москва

⁵ ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, г.Санкт-Петербург

⁶ ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г.Новосибирск

⁷ ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г.Ростов

Клинические рекомендации рассмотрены на заседаниях Профильной Комиссии (ноябрь 2013г) и Экспертной комиссии (февраль 2014г)

Список сокращений

АДФ – аденозин 5'-дифосфат, индуктор агрегации тромбоцитов

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

АФЛС – антифосфолипидный синдром

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза

ГКС – глюкокортикостероиды

ИПТ – идеопатическая тромбоцитопеническая пурпура (первичная иммунная тромбоцитопения)

ЛПЗ – лимфопролиферативное заболевание

МКЦ – мегакариоциты

СКВ – системная красная волчанка

СЭ – спленэктомия

ПЦР – полимеразная цепная реакция

HELLP-синдром – H-Hemolysis (гемолиз), EL - Elevated liver enzymes (повышение уровня ферментов печени), LP - Low platelets (низкое число тромбоцитов); редкая и опасная акушерская патология

СОДЕРЖАНИЕ

пп.	Раздел	стр.
1.	Введение, определение ИТП	5
2.	Распространенность и заболеваемость ИТП	6
3.	Возраст	8
4.	Пусковые факторы ИТП	8
5.	Клинические проявления ИТП	8
6.	Диагностика ИТП	8
7.	Классификация ИТП	11
8.	Дифференциальная диагностика	12
9.	Лечение взрослых больных ИТП.	10
9.1.	Основные принципы лечения	13
9.2.	Критерии ответа на терапию	14
9.3	Терапия в экстренных ситуациях	15
9.4	Терапия больных с впервые диагностированной ИТП (длительность болезни до 3 месяцев)	16
9.5	Терапия персистирующей ИТП (длительность болезни от 4 до 12 месяцев)	19
9.5.1	Терапия персистирующей ИТП первой линии	20
9.5.2	Терапия персистирующей ИТП второй линии	20
9.5.2.1	Спленэктомия	20
9.5.2.2	Агонисты тромбопоэтиновых рецепторов (ромиплостим)	21
9.5.2.3.	Ритуксимаб	22
9.6	Терапия хронической ИТП (длительность болезни более 12 месяцев)	23
9.6.1	Терапия хронической ИТП первой линии	23
9.6.2	Терапия хронической ИТП второй линии	23
9.6.2.1	Спленэктомия	24
9.6.2.2.	Агонисты тромбопоэтиновых рецепторов (ромиплостим)	24
9.6.2.3	Ритуксимаб	24
9.6.2.4	Другая терапия второй линии (иммуносупрессанты) больных хронической ИТП	24
9.7	Терапия хронической ИТП третьей линии.	26
9.8	Терапия больных рефрактерной ИТП	27
9.8.1	Терапия больных рефрактерной ИТП малыми дозами ГКС	27
9.8.2	Терапия больных рефрактерной ИТП первой линии	28
9.8.3	Терапия больных рефрактерной ИТП второй линии	29
9.8.4	Терапия больных рефрактерной ИТП третьей линии	30
10	Беременность и ИТП	30
10.1	Основные положения	30
10.2	Диагностика и дифференциальная диагностика ИТП у беременных	31
10.3	Лабораторная диагностика у беременных с тромбоцитопенией	32
10.4	Ведение беременности у женщин с ИТП и другими тромбоцитопениями	32
10.5	Показания к назначению терапии	33
10.6	Лечение беременных с ИТП	33
10.7	Выбор пути родоразрешения	34
10.8	Обезболивание	35
10.9	Кормление ребенка	35
10.10	Состояние новорожденного	35
11	Приложение	36
12	Список литературы	37

ВВЕДЕНИЕ

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура или первичная иммунная тромбоцитопения (ИТП) - это заболевание, представляющее собой изолированную иммуноопосредованную тромбоцитопению (количество тромбоцитов в периферической крови менее $100 \times 10^9/\text{л}$), возникающую и/или сохраняющуюся без каких-либо явных причин, с геморрагическим синдромом различной степени выраженности или без него (3,56,58).

Диагноз ИТП является диагнозом исключения. Для диагностики ИТП необходимо проведение полного комплексного обследования, методы которого в связи с отсутствием «золотого стандарта» обследования разделяются на 3 группы: основные, потенциально информативные и тесты с недоказанной информативностью (3,18,50,56,58):

Основная цель терапии ИТП – достижение безопасного предупреждающего или купирующего геморрагический синдром уровня тромбоцитов, а не коррекция числа тромбоцитов до нормальных показателей (1,3,18,35,50,56,58).

Безопасным считается уровень тромбоцитов $30-50,0 \times 10^9/\text{л}$, что обеспечивает нормальное существование больного без спонтанной кровоточивости и не снижает качества жизни пациента.

Терапия больных с ИТП должна быть основана на индивидуальном подходе, который должен быть обусловлен не только уровнем тромбоцитов, но и выраженностью геморрагического синдрома, коморбидностью, образом жизни пациента, осложнениями от ранее проводимого лечения, планируемыми хирургическими вмешательствами и др. (3).

Синдром тромбоцитопении регистрируется у 10% беременных женщин, и около 1/3 из них требует назначения дополнительной терапии.

Беременность больным ИТП не противопоказана (18,50,68). При ИТП нельзя прерывать беременность без акушерских показаний только из-за тромбоцитопении и геморрагического синдрома.

Планирование беременности – одно из важнейших условий ее благополучного течения. Начало беременности должно происходить в состоянии клинической компенсации больных, т.е. при отсутствии геморрагического синдрома и количестве тромбоцитов выше критического уровня ($30-50,0 \times 10^9/\text{л}$).

Целью данных рекомендаций является улучшение диагностики ИТП и проведение адекватной оправданной и показанной терапии, удлиняющей жизнь пациентов и повышающей качество их жизни.

Рекомендации предназначены для врачей-гематологов, онкологов, терапевтов, хирургов, акушеров-гинекологов, работающих в амбулаторных и стационарных условиях.

1. Определение.

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура или первичная иммунная тромбоцитопения (ИТП) - это заболевание, представляющее собой изолированную иммуноопосредованную тромбоцитопению (количество тромбоцитов в периферической крови менее $100 \times 10^9/\text{л}$), возникающую и/или сохраняющуюся без каких-либо явных причин, с геморрагическим синдромом различной степени выраженности или без него (3,56,58).

В 2008г. по решению Международного консенсуса по диагностике и лечению ИТП на основании обобщения данных по изучению патогенеза болезни идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру или болезнь Верльгофа предложено называть **первичной иммунной тромбоцитопенией** (56).

Термин **тромбоцитопения** подразумевает обязательное изолированное снижение уровня тромбоцитов ниже 100 000, что может сопровождаться или не сопровождаться геморрагическим синдромом.

Определения **иммунная и первичная** указывают на то, что в развитии тромбоцитопении лежат нарушения в иммунной системе пациента, проявляющиеся в дефектах распознавания собственных рецепторов тромбоцитов и их предшественников мегакариоцитов (МКЦ), выработке к ним аутоантител и, как следствие, в повышенной деструкции тромбоцитов макрофагальными клетками. Новейшие данные по исследованию патогенеза ИТП продемонстрировали, что в основе болезни также лежит и неадекватный тромбоцитопоз в костном мозге (3,35,50).

Процесс образования иммунных комплексов тромбоцит/МКЦ+аутоантитело наблюдается также при ряде аутоиммунных заболеваний: системная красная волчанка (СКВ), антифосфолипидный синдром (АФЛС), лимфопролиферативные заболевания (ЛПЗ), при других

неиммунных патологиях, которые необходимо исключить для установления диагноза ИТП. В связи с этим существует термин «вторичная иммунная тромбоцитопения».

2. Распространенность и заболеваемость:

Заболеваемость ИТП в мире составляет 1,6-3,9 на 100 000 населения в год. Среди взрослых и детей распространенность колеблется от 4,5 до 20 на 100000 населения. ИТП не имеет географических особенностей распространения (49,56,58). Мужчины болеют ИТП в 3-4 раза реже, чем женщины, в репродуктивном возрасте эта разница еще больше - в 5-6 раз (24).

3. Возраст:

Чаще всего болеют лица в возрасте от 20 до 40 лет (54%), в 20% позже - в возрасте от 40 до 60 лет, редко болезнь наблюдается у пожилых лиц старше 70 лет (2%) и моложе 20 (24).

4. Пусковые факторы.

Пусковыми факторами ИТП могут быть инфекции (чаще вирусные) - 59%, беременность - 20%, стресс - 15%, хирургические манипуляции - 4%, физическая нагрузка - 1% и прививки в 1% случаев (2).

5. Клинические проявления.

Клинически заболевание характеризуется геморрагическим синдромом, спонтанным или посттравматическим, с преимущественной локализацией на коже и слизистых (петехии и экхимозы, носовые и десневые кровотечения), что зависит от степени тромбоцитопении. Наиболее опасными являются петехиальные проявления на коже лица, шеи и слизистых полости рта, настораживая врача в плане наличия петехиальной сыпи на мозговых оболочках. Маточные, желудочно-кишечные кровотечения и гематурия встречаются реже и, как правило, имеют место при глубокой тромбоцитопении. Частота жизнеугрожающих кровотечений (субарахноидальные кровоизлияния) при ИТП не превышает 0,5% (1,2,69). Если таковые развиваются при количестве тромбоцитов более $30 \times 10^9/\text{л}$, необходим поиск дополнительных причин кровоточивости (коагулопатия, патология сосудов).

6. Диагностика.

Диагноз ИТП является диагнозом исключения. ИТП - изолированная тромбоцитопения менее $100,0 \times 10^9/\text{л}$ в 2 и более анализах крови без наличия какого-либо заболевания, которое может сопровождаться снижением тромбоцитов (3,56,58).

Для диагностики ИТП необходимо проведение полного комплексного обследования, методы которого в связи с отсутствием «золотого стандарта» обследования разделяются на 3 группы: основные, потенциально информативные и тесты с недоказанной информативностью (3,18,50,56,58):

Основные методы обследования:

- 1) Анамнез заболевания (предшествующие развитию тромбоцитопении факторы – бактериальный и вирусные инфекции, вакцинации, стрессы, прием различных лекарственных препаратов, наличие и длительность кровотечений в анамнезе после хирургических вмешательств, наличие варикозной болезни, тромбозов, сердечно-сосудистая патология, требующая лечения антикоагулянтами и дезагрегантами, наличие других соматических заболеваний, протекающих с тромбоцитопенией, ДВС-синдромом и др.);
- 2) Наследственная предрасположенность (наличие у кровных родственников эпизодов кровоточивости и тромбоцитопении, тромбозов и других заболеваний системы кроветворения);
- 3) Физикальное обследование у больных ИТП не должно выявлять никаких отклонений. Однако гипертермия, снижение массы тела, гепато- и спленомегалия и/или лимфаденопатия требует безотлагательного проведения дообследования для исключения ВИЧ-инфекции, СКВ, ЛПЗ и др. Оценка состояния молочных желез, сердца, вен нижних конечностей, аномалий строения лица и конечностей позволит исключить другие заболевания и синдромы, сопровождающиеся тромбоцитопенией другого генеза.
- 4) Общий анализ крови с определением количества ретикулоцитов. Для ИТП характерна изолированная тромбоцитопения с нормальными показателями гемоглобина, эритроцитов и ретикулоцитов, а также нормальные показатели лейкоцитов и лейкоцитарной формулы и отсутствие морфологических и функциональных аномалий тромбоцитов. При предшествовавшей кровопотере допустимы признаки

постгеморрагической железодефицитной анемии и небольшой ретикулоцитоз.

- 5) Исследование мазков периферической крови позволяет выявить аномалии, исключая диагноз ИТП, например, шизоциты, чрезмерное количество гигантских или мелких тромбоцитов при наследственной тромбоцитопении, псевдотромбоцитопении и др.

«Ложная» или псевдотромбоцитопения, обусловленная образованием агрегатов тромбоцитов при заборе крови с консервантом ЭДТА может быть подтверждена при повторном подсчете количества тромбоцитов на автоматическом анализаторе в пробе крови с цитратом.

- 6) Биохимический анализ крови с определением всех основных параметров (уровня общего белка, альбуминов и глобулинов, уровня общего билирубина с фракциями, активности АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы, ГГТП, креатинина, мочевины, мочевой кислоты, параметров обмена железа) для оценки состояния внутренних органов и выявления соматических заболеваний.

- 7) Определение уровня иммуноглобулинов классов А, М и G в сыворотке крови – для диагностики иммунодефицита, при котором противопоказано иммуносупрессивное лечение.

- 8) Цитологическое исследование костного мозга необходимо для исключения тромбоцитопении при острых лейкозах, лимфопролиферативных заболеваниях, миелодиспластическом синдроме и апластической анемии, метастазов опухолей в костный мозг и др.

Для диагностики непосредственно ИТП чрезвычайно значимым является количество мегакариоцитов и их морфология. При ИТП число МКЦ чаще всего бывает повышенным или нормальным. Сниженное их число нехарактерно для ИТП. Морфология МКЦ разнообразна. Для ИТП более характерны 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, при рецидивах и при решении вопроса о спленэктомии (3,25,26,27,43).

- 9) Вирусологические исследования, включающие антитела к вирусам гепатитов А, В и С, и в случае положительного результата – проведение ПЦР диагностики, необходимы для исключения или оценки степени активности гепатитов, способных протекать с тромбоцитопенией. Необходимо проведение диагностического мониторинга (определение антител к цитомегаловирусу, вирусу Эпштейна-Барр и других вирусов

семейства простого герпеса, способных вызывать тромбоцитопению, в том числе и как первичный симптом заболевания) (3,42).

- 10) Определение антител классов М и G к ВИЧ.
- 11) Диагностика *Hellicobacter pylori* различными методами (3,62) у больных в отягощенным язвенным анамнезом и/или клиническими проявлениями язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (3).
- 12) Прямая проба Кумбса у больных с анемией и ретикулоцитозом (3,4).
- 13) При первичном обследовании и тромбоцитопении ниже $50,0 \times 10^9/\text{л}$ обязательным является исследование развернутой коагулограммы (АЧТВ, протромбиновое и тромбиновое время, фибриноген, антитромбин III, фибринолитическая активность, агрегация тромбоцитов с АДФ, ристомицином и адреналином, скорость агрегации тромбоцитов, активность фактора XIII, РКМФ, активность протеина С).
- 14) Маркеры тромбофилий (при наличии в анамнезе тромбозов или ишемических атак).

Потенциально информативные методы обследования:

- 1) Специфические антитела к гликопротеинам тромбоцитов (высокий титр указывает на иммунный генез тромбоцитопении, но не является абсолютно информативным методом) (3,10,21,48,50,65);
- 2) Антифосфолипидные антитела, в том числе волчаночный антикоагулянт (для исключения антифосфолипидного синдрома) (3,41,48,64);
- 3) Антитиреоидные антитела и оценка функции щитовидной железы (для исключения аутоиммунного тиреоидита) (3,41,48);
- 4) антинуклеарные антитела, антитела к нативной ДНК (для исключения СКВ) (3,41,48);
- 5) ПЦР для определения парвовируса и цитомегаловируса (3,41);
- 6) Тест на беременность у женщин детородного возраста.

Тесты с недоказанной информативностью: уровень тромбопоэтина, ретикулярные тромбоциты, связанный с тромбоцитами IgG, выживаемость тромбоцитов, комплемент сыворотки и время кровотечения – не могут служить основанием для постановки диагноза ИТП.

7. Классификация.

- 1) По длительности заболевания:

- Впервые диагностированная с длительностью до 3 месяцев;
 - Персистирующая (затяжная) с длительностью от 3 до 12 месяцев от момента диагностики.
 - Хроническая с длительностью более 12 месяцев.
- 2) По характеру и выраженности геморрагического синдрома (классификация ВОЗ):
- Градация 0 – отсутствие кровоточивости;
 - Градация 1 – единичные петехии и единичные экхимозы;
 - Градация 2 – умеренная кровоточивость (диффузные петехии + >2 экхимозов в 1 регионе (туловище, голова и шея, верхние или нижние конечности));
 - Градация 3 – выраженная кровоточивость (кровоточивость слизистых оболочек и другие виды);
 - Градация 4 – изнуряющая кровопотеря.
- 3) По тяжести течения при первичном обращении пациента выделяют 3 степени тяжести болезни:
- Легкая форма – без тромбоцитопенических геморрагических проявлений или с ними, но не чаще 1 раза в год (градация 0 или 1 по ВОЗ);
 - Средней тяжести – выраженный геморрагический синдром 1-2 раза в год, быстро купирующийся терапией (градация 2 по ВОЗ);
 - Тяжелая форма – 3 и более обострений в год, приводящих к инвалидизации пациента (градации 3-4 по ВОЗ).

По современной терминологии (с 2009г.) к **тяжелой ИТП** относятся случаи, сопровождавшиеся симптомами кровотечения в дебюте заболевания, потребовавшие инициации терапии, или случаи возобновления кровотечений с потребностью в дополнительных терапевтических пособиях разными препаратами, повышающих число тромбоцитов или увеличения дозировки используемых лекарственных средств (58).

Диагноз **рефрактерной ИТП** устанавливается при наличии следующих критериев: невозможность получения ответа или полного ответа на терапию после спленэктомии или потеря ответа после спленэктомии, а также необходимость медикаментозного лечения с целью минимизации клинически значимых кровотечений. При этом обязательно повторное обследование для

исключения других причин тромбоцитопении и подтверждения диагноза ИТП (58).

8. Дифференциальная диагностика ИТП.

Для подтверждения диагноза ИТП следует проводить дифференциальную диагностику со следующими заболеваниями и состояниями, протекающими с тромбоцитопенией:

I. Псевдотромбоцитопения.

II. Приобретенные тромбоцитопении вследствие повышенной деструкции тромбоцитов.

- 1) Вторичная иммунная тромбоцитопения.
- 2) Посттрансфузионная пурпура.
- 3) Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, фаза истощения.
- 4) Лекарственно-опосредованная тромбоцитопения.
- 5) Синдром Кассабаха-Меррита у новорожденных.
- 6) Сердечно-сосудистые аномалии и заболевания (аневризмы, пороки сердца, стентирование).
- 7) Инфекционные заболевания.
- 8) Системная красная волчанка.
- 9) Антифосфолипидный синдром.
- 10) Гестационная тромбоцитопения.
- 11) Гемолитико-уремический синдром.
- 12) Вирусная инфекция (герпесвирусы, хронические вирусные гепатиты).

III. Приобретенные тромбоцитопении вследствие нарушения 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, апластическая анемия, миелодиспластический синдром, лимфопролиферативные заболевания и др.).

IV. Наследственные тромбоцитопении.

- 1) Тромбастения Гланцмана.

- 2) Синдром Бернара-Сулье.
- 3) Синдром серых тромбоцитов.
- 4) Синдром Вискотта-Олдрича.
- 5) Врожденная амегакариоцитемия.
- 6) Анемия Фанкони и другие.

9. Лечение взрослых больных ИТП.

9.1. Основные принципы.

Основная цель терапии ИТП – достижение безопасного предупреждающего или купирующего геморрагический синдром уровня тромбоцитов, а не коррекция числа тромбоцитов до нормальных показателей (1,3,18,35,50,56,58).

Нормальное количество тромбоцитов колеблется в пределах от $150,0 \times 10^9/\text{л}$ до $450,0 \times 10^9/\text{л}$. Тромбоциты на уровне $100,0 \times 10^9/\text{л}$ полностью обеспечивают гемостаз и позволяют проводить даже оперативные вмешательства и родоразрешения без риска развития кровотечений.

Критическим, т.е. опасным для развития тяжелого геморрагического синдрома является уровень тромбоцитов ниже $10,0 \times 10^9/\text{л}$.

Безопасным считается уровень тромбоцитов выше $30-50,0 \times 10^9/\text{л}$, что обеспечивает нормальное существование больного без спонтанной кровоточивости и не снижает качества жизни пациента. Если имеется спонтанная кровоточивость, то следует искать дополнительный фактор, провоцирующий такую ситуацию, или учитывать состояние сосудов у пациентов преклонного возраста.

9.2. Критерии оценки ответа на терапию.

Результативность проводимой терапии оценивают по нескольким условным показателям (3,35,50):

Полный ответ – количество тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ при отсутствии кровотечений.

Ответ на терапию: количество тромбоцитов $\geq 30,0 \times 10^9/\text{л}$ или по крайней мере двухкратное повышение их базального уровня при отсутствии кровотечений.

Отсутствие ответа на терапию: количество тромбоцитов $< 30,0 \times 10^9/\text{л}$ или ниже двухкратного повышения их базального уровня, либо развитие кровотечений.

Время до ответа: срок от начала лечения до получения ответа на терапию.

Потеря ответа на терапию (полного ответа или ответа): число тромбоцитов $< 100 \times 10^9/\text{л}$, либо возникновение кровотечения (при условии предшествующего полного ответа) или число тромбоцитов $< 30 \times 10^9/\text{л}$, либо ниже двухкратного повышения их базального уровня, либо развитие кровотечений (при условии предшествующего ответа)

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

Кортикостероидная зависимость: необходимость постоянного или многократного введения кортикостероидов по крайней мере в течение 2 месяцев для поддержания числа тромбоцитов на уровне $\geq 30,0 \times 10^9/\text{л}$ и/или для купирования кровоточивости.

Зависимость от кортикостероидов или зависимость от другого вида терапии должна интерпретироваться как отсутствие ответа.

9.3. Терапия в экстренных ситуациях.

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

- Пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 500-1000 мг в день (внутривенная капельная инфузия в течение 1 часа), 3-5 дней, 2-6 циклов с интервалом 10-21 день.
- Дексаметазон по 40 мг ежедневно в течение 4 последовательных дней; каждые 2-4 недели, 1-4 цикла.
- Внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ) в дозе 2 грамма на 1 кг веса тела (курсовая доза), распределенная на 2-5 последовательных дней. Суточная доза в зависимости от количества дней введения будет колебаться от 0,4 (при 5-дневном введении) до 1 г/кг массы тела (при

двудневном). У взрослых пациентов эта терапия является средством «скорой помощи», обеспечивая в течение суток купирование геморрагического синдрома. Лечение эффективно в 80% случаев, однако длительность ответа небольшая – от 1 до 4 недель.

- Спленэктомия - наиболее радикальная мера в лечении острых тяжелых геморрагических осложнений ИТП взрослых. Применяется в экстренных ситуациях при недоступности или невозможности использования консервативных методов лечения.
- Трансфузии тромбоцитов нежелательны из-за риска аллоиммунизации, однако в виде исключения применяются при массивном и/или некупируемом кровотечении (особенно в головной мозг) или оперативном вмешательстве.

9.4. Терапия больных с впервые диагностированной ИТП (длительность болезни до 3 месяцев).

Терапия больных с ИТП должна быть основана на индивидуальном подходе, определяющемся не только уровнем тромбоцитов, но и выраженностью геморрагического синдрома, коморбидностью, образом жизни пациента, осложнениями от ранее проводимого лечения, планируемыми хирургическими вмешательствами и др. (3).

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

При количестве тромбоцитов $\geq 30-50,0 \times 10^9/\text{л}$ и отсутствии геморрагического синдрома специфическую патогенетическую терапию проводить не рекомендуется. Целесообразно использовать сосудокрепляющие 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, препараты кальция, сборы кровоостанавливающих трав курсами до 1-2 месяцев 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 производится в виде исключения, а именно: травмы, оперативные вмешательства, необходимость антикоагулянтной терапии, профессия или образ жизни, связанный с травматизацией (3,70).

Показаниями к назначению лечения при впервые диагностированной ИТП являются:

- А) геморрагический синдром;
- Б) тромбоцитопения $\leq 10-20,0 \times 10^9/\text{л}$.

Рекомендуемые препараты (3,4,8,11,12, 26,44,51,54,59,61,63).

1) Глюкокортикостероиды:

- Преднизолон в дозе 1 мг/кг массы тела в течение 2 (максимум 4) недель внутрь. Допустимы колебания дозы 0,5-2мг/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 тромбоцитов $\geq 30-50,0 \times 10^9/\text{л}$ необходимо начать постепенное снижение дозы препарата (по 5-10 мг в неделю): по ½ таблетки в 3 дня (10 мг в неделю) при дозе выше 60 мг; по ¼ таблетки (2,5 мг) в 3 дня (5 мг в неделю) при дозе от 60 до 40 мг в сутки; по ¼ таблетки (2,5 мг) в неделю при дозе от 40 до 20 мг в сутки под контролем количества тромбоцитов и геморрагического синдрома. При снижении уровня тромбоцитов и, особенно, появлении геморагий обязателен возврат к предыдущей дозировке. Поддерживающая терапия малыми дозами 10-20 мг в сутки, затем через день длительностью 4-6-8 месяцев не сопровождается выраженным побочным действием и не нарушает качество жизни и трудоспособности больных, но позволяет стабилизировать достигнутый лечебный эффект. При отсутствии эффекта от терапии преднизолоном необходима его полная отмена к концу 5 недели от начала терапии.
- Метил-преднизолон (в таблетках по 4 мг), Дексаметазон (в таблетках по 0,5 мг) назначаются 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. Принципы проведения (длительность, медленная отмена) та же.

- Дексаметазон 40 мг в сутки 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% пациентов с сохранением ответа в течение 8 месяцев. Рандомизированных исследований не проводилось.

Эффективность ГКС ограничена дозозависимыми нежелательными явлениями: снижение толерантности к глюкозе, угнетение функции надпочечников, синдром Иценко-Кушинга, язва желудка и 12-перстной кишки, эрозивный эзофагит, желудочно-кишечные кровотечения, метеоризм, артериальная гипертензия, икота, гиперкоагуляция, бессонница, эйфория, возбуждение, тревога, депрессия, развитие вторичных бактериальных, грибковых и вирусных инфекций, повышение массы тела, остеопороз, петехии, гипер-/гипопигментация, генерализованные и местные аллергические реакции (3).

В связи с этим длительность ГКС терапии в лечебной (полной) дозе не должна превышать 4 недели, так как при удлинении лечения побочное действие препарата будет превышать лечебное. Снижение дозы должно происходить постепенно.

Противопоказаниями для назначения ГКС являются:

- 1) Сахарный диабет;
- 2) Тяжелые формы артериальной гипертензии и аритмий;
- 3) Активные инфекции;
- 4) Психические расстройства.

Сопутствующая терапия при лечении ГКС.

- протекторы слизистой желудка с целью профилактики стероид-ассоциированных 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 стероид-ассоциированной гипокалиемии и, как следствие, отечного синдрома.
- 2) Внутривенный иммуноглобулин (ВИИГ). Внутривенное введение высоких доз поливалентного иммуноглобулина обеспечивает более

быстрое повышение количества тромбоцитов по сравнению с ГКС (3,26). Уровень доказательности С.

Показаниями к назначению препаратов внутривенного иммуноглобулина при впервые диагностированной ИТП являются:

- Ургентные 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.);
- Первичное лечение у беременных женщин;

Гемостатический эффект наступает на 1-2 день после введения («на игле», т.е. в конце первой капельницы).

Курсовая доза препарата составляет 2 г на 1 кг веса тела. Распределение дозы возможно на 2-5 в/в введений. Разовая доза на 2-дневный курс: 1 грамм на 1 кг массы тела. Разовая доза на 5-дневный курс: 400 мг на 1 кг массы тела. Препарат вводится внутривенно капельно: скорость введения 40-60 капель в минуту. Лечение иммуноглобулином может осуществляться амбулаторно.

3) Спленэктомия является так называемой «второй линией» терапии ИТП, в случае резистентности к кортикостероидам. Редко, когда спленэктомия проводится при впервые выявленной ИТП (в течение 3 месяцев после установления диагноза). Это просто не успевают сделать по срокам. Поэтому чаще этот метод лечения применяется при персистирующей и в основном при хронической ИТП.

Проведение спленэктомии на данной стадии болезни возможно в следующих ситуациях:

- Непереносимость ГКС;
- Противопоказания к лечению ГКС и ВВИГ при инсулинзависимом диабете, тяжелой гипертензии и т.д.);
- Необходимость получения быстрого эффекта в ургентных ситуациях при массивных кровотечениях (маточных, желудочно-кишечных, при угрозе кровоизлияния в мозг) и при тяжелых некупируемых обострениях ИТП у беременных женщин в I-II триместрах беременности;
- Недоступность ВВИГ при противопоказаниях к ГКС терапии.

Более подробная информация о спленэктомии будет представлена в разделе «Лечение больных с персистирующей ИТП».

9.5. Терапия персистирующей ИТП (длительность болезни от 3 до 12 месяцев).

В связи с тем, что взрослые пациенты с начальной ИТП редко обращаются к специалистам, врачи-гематологи имеют дело с заболеваниями, имеющими длительность течения более 3 месяцев, т.е. с персистирующей и хронической формами болезни.

Активная специфическая терапия сразу после установления диагноза проводится только у 70%-80% больных. У остальных пациентов можно ограничиться поддерживающими сосудостроительными средствами: 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, препараты кальция, отвар крапивы и сборы других трав с гемостатическим эффектом курсами до 1-2 месяцев и в зависимости от геморрагических проявлений. Этот период очень вариабелен, длительность его колеблется от нескольких месяцев до нескольких лет и даже десятилетий, при сохранении трудоспособности и вполне хорошем качестве жизни больных.

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

9.5.1. Терапия персистирующей ИТП первой линии.

В случае отсутствия терапии в начальную фазу ИТП и появлении показаний лечение следует проводить по программам, рекомендованным при впервые диагностированной ИТП - ГКС, ВВИГ и спленэктомия (см. п. 13.4. «Лечение больных с впервые диагностированной ИТП»). Уровень доказательности С.

Показаниями к назначению лечения при персистирующей ИТП являются:

- А) геморрагический синдром;
- Б) тромбоцитопения $\leq 10-20,0 \times 10^9/\text{л}$.

9.5.2. Терапия персистирующей ИТП второй линии.

При возникновении рецидива заболевания после полученного на первом этапе лечения ответа возможно повторение курса ГКС в первоначальных дозах. При наличии частых рецидивов (> 3 в год, сопровождающихся выраженной кровоточивостью), показана спленэктомия (3,4,7,13,14,15,16,17,22,25,27,28,29,31,32,33,34,36,37,38,39,45,52,53,55,60, 66).

9.5.2.1. Спленэктомия.

Частота ответов на спленэктомию составляет 80% (3,34,60,66). У 66% больных ответ сохраняется на протяжении 5 лет и более без какой-либо дополнительной терапии (3,25,27,29). 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% (3,60). У 14% пациентов спленэктомия неэффективна. Частота осложнений спленэктомии колеблется в широких пределах и наиболее высока у больных старше 65 лет (3,33,34,55,60). После спленэктомии обычным доступом частота осложнений выше (12,9%), чем после лапароскопической операции (9,6%), летальность составляет 1,0% и 0,2% соответственно (3,34). Уровень доказательности В.

Показания к спленэктомии у больных с персистирующей ИТП:

- 1) Рецидив после терапии 1 линии, требующий проведения лечения;
- 2) Неэффективность лечения глюкокортикостероидами и ВВИГ;
- 3) При выраженном побочном действии ГКС и ВВИГ, превышающим лечебный эффект,
- 4) Противопоказания к лечению ГКС и ВВИГ при инсулинзависимом диабете, тяжелой гипертензии и т.д.);
- 5) Необходимость получения быстрого эффекта в urgentных ситуациях при массивных кровотечениях (маточных, желудочно-кишечных, при угрозе кровоизлияния в мозг) и при тяжелых некупируемых обострениях ИТП у беременных женщин в I-II триместрах беременности;
- 6) Недоступность ВВИГ.

В связи с нарушением системы иммунологической защиты требуется профилактика бактериальных и вирусных инфекций введением следующих вакцин: поливалентной пневмококковой вакцины к *Streptococcus pneumoniae* (Pneumovax 23) подкожно каждые 6 лет; противогриппозной вакцины к *Haemophilus influenzae* тип (HibTITER) внутримышечно без ревакцинации;

четырёхвалентной комбинированной вакцины к *Neisseria meningitidis* (группы А, С, Y, и W-135) с дифтерийным токсиндом (Menacta) внутримышечно больным в возрасте от 16 до 55 лет с ревакцинацией каждые 3-5 лет; или четырёхвалентной менингококковой вакцины к *Neisseria meningitidis* (Menomune-A/C/Y/W-135) подкожно больным старше 55 лет с ревакцинацией каждые 3-5 лет (3,7,17,22,31,53).

9.5.2.2. Агонисты тромбозептиновых рецепторов (ромиплостим).

Применение препарата нового поколения с неиммуносупрессивным, а стимулирующим продукцию тромбоцитов действием – ромиплостима было успешно апробировано уже в качестве терапии 2 линии при персистирующей ИТП, резистентной к ГКС (Воссиа R. 2010). Данный препарат зарекомендовал себя более эффективным по сравнению со «стандартной» терапией и ритуксимабом (67). Назначение ромиплостима на более ранних стадиях течения ИТП дает возможность отсрочить проведение операции (спленэктомии), а также является методом выбора при наличии противопоказаний для ее проведения и категорическом отказе больного.

Показания:

- 1) Неэффективность терапии первой линии;
- 2) Противопоказания к лечению ГКС, ВВИГ и спленэктомии;
- 3) Отказ пациента от спленэктомии или невозможность проведения операции;
- 4) При необходимости быстрого уменьшения риска кровотечения у пациентов перед хирургическим вмешательством.

Схема назначения такая же, как указана в пп. 9.7. Терапия хронической ИТП третьей линии.

9.5.2.3. Ритуксимаб.

Лечение ритуксимабом эффективно в 30-60% случаев, однако только у 40% пациентов удается достичь полного ответа (3). Время ответа – от 2 до 8 недель. У 15-20% больных стабильный ответ сохраняется на протяжении 3-5 лет (3). Уровень доказательности D.

Показаниями к назначению Ритуксимаба является неэффективность предыдущих методов лечения и отказ пациента от спленэктомии.

Разовая доза Ритуксимаба: по 375мг/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 (3). Частота введения: 1 раз в неделю; длительность курса: 4 введения; скорость введения: 50 мл в 1 час, далее 100 мл в час. Премедикация: за 40 минут до начала следует ввести гидрокортизон 2-3 мг/кг веса тела или преднизолон 0,5 мг/кг веса тела, парацетамол 15 мг/кг веса тела, антигистаминные препараты.

Противопоказания: хронический вирусный гепатит В.

В настоящее время применение ритуксимаба при ИТП не зарегистрировано. Его использование возможно только по жизненным показаниям по решению врачебной комиссии и при наличии информированного согласия пациента.

9.6. Терапия хронической ИТП (длительность болезни более 12 месяцев).

Хроническая форма ИТП – наиболее частая форма заболевания, с которой приходится иметь дело «взрослым» гематологам. Если ранее терапия не проводилась, последовательность действий во многом неизменна.

Ниже суммированы рекомендации по линиям терапии хронической формы болезни:

Терапия 1 линии:

- Глюкокортикостероиды (ГКС) в случаях хорошего ответа на препараты и редких эпизодов рецидива глубокой тромбоцитопении;
- Внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ);

Терапия 2 линии:

- Спленэктомия (СЭ)
- Ромиплостим
- Ритуксимаб
- Иммуносупрессивная терапия (Азатиоприн, Циклофосфамид, Винкристин, Циклоспорин А и другие)

Терапия 3 линии:

- Ромиплостим
- Элтромбопаг

9.6.1. Терапия хронической ИТП первой линии.

В случае отсутствия терапии в начальную и персистирующую фазы ИТП при наличии показаний лечение следует проводить по программам, рекомендованным в при впервые диагностированной ИТП - ГКС, ВВИГ (см. п. 13.4. «Лечение больных с впервые диагностированной ИТП»). Уровень доказательности В.

Показаниями к назначению лечения при персистирующей ИТП являются:

- А) геморрагический синдром;
- Б) тромбоцитопения $\leq 10-20,0 \times 10^9/\text{л}$.
- В) 1 рецидив заболевания, требующий проведения лечения;

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

9.6.2. Терапия больных с хронической ИТП второй линии.

9.6.2.1. Спленэктомия (См. раздел 13.5.2. «Терапия персистирующей ИТП второй линии») (3,7,17,22,25,27,29,31,33,34,45,53,55,60,66) Уровень доказательности В.

Показания:

- 1) Неэффективность терапии 1 линии (ГКС и ВВИГ);
- 2) Выраженное побочное действие ГКС и ВВИГ, превышающим лечебное,
- 3) Противопоказания к лечению ГКС и ВВИГ;
- 4) Необходимость получения быстрого эффекта в urgentных ситуациях при массивных кровотечениях (маточных, желудочно-кишечных, при угрозе кровоизлияния в мозг);
- 5) Тяжелые некупируемые обострения ИТП у беременных женщин в I-II триместрах беременности;
- 6) Недоступность ВВИГ;
- 7) Недоступность агонистов тромбоцетиновых рецепторов.

9.6.2.2. Агонисты тромбоцетиновых рецепторов (ромиплостим) (См. раздел 9.5.2.2. «Терапия персистирующей ИТП второй линии») (Vossia R. 2010, 67) Уровень доказательности А.

Показания:

- 1) Неэффективность терапии первой линии;
- 2) Противопоказания к лечению ГКС, ВВИГ и спленэктомии;
- 3) Отказ пациента от спленэктомии или невозможность проведения операции;
- 4) При необходимости быстрого уменьшения риска кровотечения у пациентов перед хирургическим вмешательстве.

Схема назначения такая же, как указана в пп. 9.7. Терапия хронической ИТП третьей линии.

9.6.2.3. Ритуксимаб.

Показания к назначению лечения Ритуксимабом те же, что и при персистирующей форме ИТП, а именно: неэффективность предыдущих методов лечения и отказ пациента от проведения операции спленэктомии. Уровень доказательности D.

Разовая доза, схема и скорость введения, премедикация, длительность курса лечения и противопоказания – те же (см. пп. 9.5.2.3. Ритуксимаб (Мабтера) при лечении персистирующей ИТП – стр. 17).

В настоящее время применение ритуксимаба при ИТП не зарегистрировано. Его использование возможно только по жизненным показаниям по решению врачебной комиссии и при наличии информированного согласия пациента.

9.6.2.4. Другая терапия второй линии (иммуносупрессанты) больных хронической ИТП.

Варианты другой терапии второй линии больных хронической ИТП представлены в таблице 1 (3,9,20,23,46,47,57). Применяются при неэффективности всей предшествующей терапии. Эти препараты, а также альфа-интерфероны, плазмаферезы, повторные курсы ГКС и ВВИГ с вариантами дозировок, относятся к так называемой индивидуальной терапии при рецидивирующих тяжелых формах ИТП. Уровень доказательности D.

Таблица 1.

Вариант лечения	Частота ответа	Время ответа	Продолжительность ответа	Побочные действия
Азатиоприн 1-2 мг/кг	До 60%	курсами до 3-6 месяцев	У 25% ответ	Слабость, потливость,

(максимально 150 мг в сутки)		(индивидуально) медленно	сохраняется после окончания лечения	повышение трансаминаз, нейтропения с инфекционными осложнениями, токсический панкреатит
Циклофосфамид внутрь 1-2 мг/кг/сутки 16 недель или 0,3-1,0 г/м ² в/вт 1-3 дозы каждые 2-4 недели	24-85%	1-16 недель	50% ответов	Нейтропения, тромбоз глубоких вен, тошнота, рвота
Циклоспорин А 5 мг/кг/сутки 6 дней, далее по 2,5-3 мг/кг/сутки	Зависит от дозы	3-4 недели	>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	10-75% нестабильных ответов	5-7 дней	3-36 месяцев (в среднем – 10 месяцев)	Нейропатия, нейтропения, гипертермия, флебит и тромбофлебит в месте введения

В качестве терапии 2 линии у пациентов, имеющих противопоказания к спленэктомии или при категорическом отказе больных от операции могут применяться агонисты тромбопоэтиновых рецепторов (см. пп. 9.7. Терапия хронической ИТП третьей линии).

9.7. Терапия хронической ИТП третьей линии.

Агонисты тромбопоэтиновых рецепторов – препараты, активирующие рецептор к тромбопоэтину, действующие аналогично ему и стимулирующие выработку тромбоцитов.

Показания:

- 1) Неэффективность терапии первой и второй линий;
- 2) При выраженном побочном действии ГКС и ВВИГ, превышающим результативность лечения;
- 3) Противопоказания к лечению ГКС и ВВИГ при инсулинзависимом диабете, тяжелой гипертензии и т.д.);
- 4) Отказ от спленэктомии или невозможность проведения операции;
- 5) При необходимости быстрого уменьшения риска кровотечения у пациентов перед плановым хирургическом (в том числе и стоматологическом вмешательстве).

Препараты препараты прошли серьезные клинические испытания I-III фазы с плацебо-контролируемыми группами (уровень доказательности A) (3,13,14,15,16,28,36,37,39,52):

- Энплейт (Ромиплостим) - препарат для подкожного введения 1 раз в неделю - эффективен у 79% спленэктомированных и 88% неспленэктомированных больных (3,16,39). Доза препарата постепенно титруется из расчета 2-10 мкг/кг веса тела до установления индивидуальной, повышающей количество тромбоцитов выше $50,0 \times 10^9/\text{л}$. Возможные побочные действия: головная боль и артралгии, а также и ретикулиновый фиброз костного мозга.
- Револейд (Элтромбопаг) – таблетированный препарат для приема внутрь – применяется в средних дозах 50 мг (от 25 до 75 мг) ежедневно внутрь за 2 часа до или после еды. При употреблении в пищу молочных продуктов или лекарственных препаратов с обволакивающим действием этот интервал увеличивается до 4 часов. Невозможно совмещение терапии агонистами тромбопоэтина и статинами. Клинико-гематологический эффект в виде купирования геморрагического синдрома и повышения уровня тромбоцитов выше безопасного ($50,0 \times 10^9/\text{л}$) наступает через 2 недели после начала лечения у 80% больных. Побочные действия – головная боль (легкая), гепатобилиарные события в виде повышения уровня трансаминаз различной степени у 13% пациентов, лишь в отдельных случаях приводящая к необходимости отмены препарата и обратимый ретикулиновый фиброз костного мозга при длительном применении (3,16).

Использование агонистов к тромбопоэтиновым рецепторам позволяет отменить глюкокортикостероидную терапию, которую ранее получали пациенты. Препараты сохраняют эффективность при длительном (более 5 лет) постоянном применении (3,16,38). Ромиплостим (энплейт) значительно более эффективен у больных хронической ИТП по сравнению с ритуксимабом и стандартной терапией (67). Препараты назначают для постоянного приема для поддержания количества тромбоцитов на уровне, профилаксирующем кровоточивость ($\geq 50,0 \times 10^9/\text{л}$). После прекращения лечения тромбоциты снижаются до исходного уровня и ниже, но в редких случаях отмечается стойкая ремиссия, и лечение может быть прекращено (3,39). Ограничение применения агонистов к тромбопоэтиновым рецепторам связано в основном с их дороговизной.

9.8. Терапия больных рефрактерной ИТП.

Рефрактерность ИТП определяется неспособностью достижения 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 с хронической формой болезни.

При уровне тромбоцитов, превышающем $30,0 \times 10^9/\text{л}$, у спленэктомированных больных риск кровоточивости минимален, смертность составляет 5,3% в основном от осложнений от терапии ИТП. Поэтому при отсутствии кровоточивости при тромбоцитах $>30,0 \times 10^9/\text{л}$ у спленэктомированных пациентов лечение не целесообразно.

При уровне тромбоцитов $<30,0 \times 10^9/\text{л}$ и геморрагическом синдроме у лиц после спленэктомии рекомендуются следующие линии терапии.

9.8.1. Терапия рефрактерной ИТП малыми дозами ГКС.

Лечение малыми дозами ГКС (например, 5-10 мг преднизолона в сутки или через день или метил-преднизолоном или дексаметазоном в дозе 1-2 таблетки в сутки или через день) не позволяет получить гематологический эффект, однако сильно уменьшает проявления геморрагического синдрома на коже и слизистых и дает возможность жить без сильной кровоточивости, несмотря на глубокую тромбоцитопению ($< 20,0 \times 10^9/\text{л}$). Такая терапия повышает качество жизни больных и может применяться и в хроническую

фазу болезни (2). Терапия, сопровождающая лечение высокими дозами ГКС (протекторы слизистой желудка и препараты калия), должна применяться и при лечении малыми дозами гормонов. Длительность проведения ведет к осложнениям, свойственным ГКС терапии. Уровень доказательности D.

9.8.2. Терапия рефрактерной ИТП первой линии.

Пациенты с рецидивом после спленэктомии могут отреагировать на препараты первой или второй линии при хронической ИТП. В таблице 2 суммированы все возможные терапевтические подходы к лечению 1 линии рефрактерной ИТП (3).

Таблица 2. Терапия рефрактерной ИТП первой линии.

Препарат	Доза/режим	Токсичность	Эффективность	Примечание
Дексаметазон	30-40 мг в день×4 дня (28 мг/м ² в день)	Гипертония Гипергликемия	Временная	Применяется при необходимости и быстрого увеличения количества тромбоцитов. Мало данных об эффекте у пациентов с рефрактерной болезнью
Азатиоприн	150 мг в день	Лейкопения Гепатотоксичность	Длительный ответ	Лучше используется в комбинации с даназолом
Ритуксимаб	375мг/м ² в неделю × 4 недели	Инфузионная реакция в 77% первых инфузий	Длительный ответ	Снижает эффективность последующей спленэктомии

Ромиплостим	1-10 мкг/кг подкожн о 1 раз неделю	Боли в мышцах Дискомфорт в ЖКТ Ретикулиновый фиброз костного мозга	Эффективен в 79-88% случаев	
Элтромбопаг	25-75мг в день	Гепатотоксичнос ть Боли в мышцах Дискомфорт в ЖКТ Ретикулиновый фиброз костного мозга	Эффективен в 81% случаев при наибольшей дозе 73% устойчивого ответа	

Основная надежда возлагается на препараты нового поколения – Ромиплостим и Элтромбопаг.

9.8.3. Терапия больных рефрактерной ИТП второй линии.

Комбинированное применение препаратов 1 и 2 линий может быть эффективно у рефрактерных больных. Это было достигнуто при использовании вместе и попеременно ВВИГ (1 – 2 г/кг), метил-преднизолона (30 мг/кг), анти-D ВВИГ (50-70 мкг/кг) и винкристина (до 1,5 мг) с переходом на поддерживающую терапию азатиоприном (2 мг/кг) и даназолом (10-15 мг/кг). Применялась также комбинация даназола (200-400 мг), колхицина (0,6 мг) и преднизолона (10-15 мг в сутки).

Все эти схемы в настоящее время относятся к экспериментальным и индивидуальным программам терапии.

9.8.4. Терапия рефрактерной ИТП третьей линии.

В исключительных случаях при ИТП в последнее время стали проводить высокодозную химиотерапию с пересадкой аутологичных

стволовых клеток (при резистентности ко всем линиям терапии, включая агонисты ТПО-рецепторов).

10. Беременность и ИТП.

Синдром тромбоцитопении регистрируется у 10% беременных женщин, но только у примерно 1/3 из них требуется назначение дополнительной терапии.

10.1. Основные положения.

Беременность больным ИТП не противопоказана (18,50,68).

При ИТП нельзя прерывать беременность только из-за тромбоцитопении и геморрагического синдрома, без наличия акушерских показаний.

Планирование беременности – одно из важнейших условий ее благополучного течения. Беременные женщины с ИТП должны наблюдаться у акушеров-гинекологов и гематологов.

Планирование беременности возможно только в состоянии клинической компенсации больных, т.е. при отсутствии геморрагического синдрома и количестве тромбоцитов выше критического уровня ($30,0 \times 10^9/\text{л}$).

Состояние клинической компенсации должно достигаться на предыдущих этапах лечения, либо на поддерживающем лечении малыми дозами ГКС, например, преднизолон в дозе 15 мг с постепенной отменой.

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

10.2. Диагностика и дифференциальная диагностика ИТП у беременных.

Тромбоцитопения у беременных наблюдается чаще, чем у небеременных женщин и бывает обусловлена рядом причин, как гематологического, так и негематологического свойства. До начала проведения терапии следует проводить четкую дифференциальную диагностику между ИТП и следующими заболеваниями и состояниями:

- 1) Гестационная тромбоцитопения;
- 2) Преэклампсия;
- 3) HELLP-синдром;
- 4) Острый жировой гепатоз;
- 5) Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура;
- 6) Гемолитико-уремический синдром;
- 7) Системная красная волчанка;
- 8) Антифосфолипидный синдром;
- 9) Вирусная инфекция;
- 10) Нарушения питания;
- 11) Лекарственно-опосредованная тромбоцитопения;
- 12) Тромбоцитопения потребления;
- 13) Заболевания системы кроветворения.

ИТП дебютирует у 1 из 1000-10000 женщин во время беременности, у беременных с ИТП в анамнезе может развиваться рецидив или обострение заболевания.

10.3. Лабораторная диагностика у беременных с тромбоцитопенией.

При выявлении любой тромбоцитопении, особенно ниже $80,0 \times 10^9/\text{л}$, у беременной женщины с наличием или отсутствием ИТП в анамнезе требуется проведение обследования и консультации гематолога.

План обследования беременной при тромбоцитопении аналогичен таковому при обследовании небеременной женщины. Особенностью является необходимость исключения состояний, свойственных беременным, таких как: гестационная тромбоцитопения, преэклампсия, HELLP-синдром, ДВС, острый жировой гепатоз, АФС, состояние после массивного акушерского кровотечения и др.

Для установления диагноза ИТП у беременных проведение трепанобиопсии не обязательно. Определение уровня антитромбоцитарных антител не является диагностическим у беременной женщины.

10.4. Ведение беременности у женщин с ИТП и другими тромбоцитопениями.

Наиболее адекватным является совместное ведение беременной женщины с ИТП или другими тромбоцитопениями гинекологом, гематологом, а перед родами – еще акушером и анестезиологом.

Порядок наблюдения регулируется рядом факторов. На первый план выходит акушерский статус, затем состояние пациентки (геморрагический синдром, уровень тромбоцитов) и коморбидность.

Частота динамического наблюдения беременной с тромбоцитопенией определяется клиническим состоянием пациентки. 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 при подозрении на это заболевание сроки уменьшаются до 2-3 недель. При тромбоцитопении ниже $80,0 \times 10^9/\text{л}$, особенно в 3 триместре беременности, необходим еженедельный контроль.

Частота динамического клинического и лабораторного контроля возрастает с приближением сроков родоразрешения.

10.5. 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 2 триместров беременности показаниями к назначению терапии являются:

- Геморрагический синдром различной степени выраженности;
- Уровень тромбоцитов ниже $20-30,0 \times 10^9/\text{л}$.

При уровне тромбоцитов выше $30,0 \times 10^9/\text{л}$ и при отсутствии геморрагического синдрома специфическая терапия беременным во время всего периода беременности до родоразрешения не назначается. Достаточно

проведения сосудоукрепляющей терапии дициноном и аскорутином, фитотерапии.

10.6. Лечение беременных с ИТП.

В 1 и 2 триместры беременности препаратами первой линии у женщин с впервые диагностированной ИТП является ВВИГ и ГКС. Терапия ГКС проводится в малых дозах 10-30 мг преднизолона в сутки внутрь и направлена на купирование геморрагического синдрома и минимальное повышение тромбоцитов до безопасного уровня $30,0 \times 10^9/\text{л}$ и выше. Назначение ГКС нежелательно до срока 16 недель (2).

ВВИГ вводится в однократной дозе - 400 мг/кг массы тела. Суммарная доза определяется непосредственным эффектом, от 2-3 до максимальных 5. При отсутствии эффекта на максимальной курсовой дозе ВВИГ, составляющей 2 г/кг веса тела, можно проводить спленэктомию трансторакальным доступом.

Аналогичные препараты используются в терапии беременных с геморрагическим синдромом, обусловленным тромбоцитопенией, и ИТП в анамнезе.

При возникновении рецидива или дебютировании ИТП во 2 и 3 триместрах беременности для купирования геморрагического синдрома допустимо назначение половинных доз ГКС (например, преднизолон в дозе 0,5 мг/кг массы тела) не более чем на 2 недели с последующей постепенной отменой по 0,5-1 таблетке в сутки под контролем выраженности геморрагического синдрома и реверсией дозы при его усилении.

При отсутствии эффекта необходимо назначение ВВИГ в дозах и по принципу, описанному выше.

Во 2 триместре беременности в качестве экстренной помощи при неэффективности ГКС терапии и ВВИГ еще возможно проведение спленэктомии по индивидуальным показаниям хирургами, владеющими операцией через трансторакальный доступ.

Сохранение или усугубление тромбоцитопении в 3 триместре и непосредственно перед родами может значительно ухудшить состояние женщины и плода перед родами, в связи с чем требуется интенсификация программ лечения. Рекомендуется проведение лечения ВВИГ в дозе 2 г/кг за 2-5 введений или ГКС терапия средними или малыми дозами короткими

курсами. Возможно проведение очень короткого (7-10 дневного) курса лечения преднизолоном внутрь (60 мг – 50 мг- 40 мг- 30 мг- 25 мг – 20 мг – 15 мг – 10 мг – 5 мг – отмена), быстро купирующего геморрагический синдром и улучшающим состояние пациентки.

В 3 триместре беременности при отсутствии эффекта от ГКС женщинам назначается только ВВИГ (дозы те же, как и во 2 триместре) или комбинация ВВИГ + ГКС. Высокие дозы ГКС нежелательны из-за риска развития тяжелого гестоза. Спленэктомия в этот период в качестве стандартного метода неприменима, однако в качестве «терапии отчаяния» допустимо хирургическое родоразрешение с безотлагательным на том же операционном столе спленэктомией.

Использование ритуксимаба, циклоспорина, имурана нецелесообразно из-за отсроченности эффекта и отсутствия положительных рекомендаций экспертов, т.к. не исключается тератогенное действие препаратов. Использование других препаратов, применяющихся при лечении ИТП у беременных не разрешается (26,35,50). Уровень доказательности D.

10.7. Выбор пути родоразрешения.

Путь родоразрешения определяется только акушерскими, а не гематологическими показаниями (26,50).

Для нормального родоразрешения без кровопотери необходимы тромбоциты хотя бы на уровне $50,0 \times 10^9/\text{л}$.

ИТП при беременности не является противопоказанием для проведения кесарева сечения.

10.8. Обезболивание.

Эпидуральная анестезия возможна при уровне тромбоцитов выше $75-80,0 \times 10^9/\text{л}$ (26,50).

10.9. 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 в сутки) (26).

10.10. Состояние новорожденного.

Тромбоцитопения $< 50,0 \times 10^9/\text{л}$ регистрируется у 10% новорожденных от матерей с ИТП, а $< 20,0 \times 10^9/\text{л}$ - у 5% (50). Частота внутричерепных кровоизлияний составляет 0-1,5%. Связи между количеством тромбоцитов матери в родах и у новорожденного не отмечается. Необходимость в проведении лечебных мероприятий новорожденному должна оцениваться по уровню тромбоцитов в пуповинной крови. Всем новорожденным с тромбоцитопенией $< 30-50,0 \times 10^9/\text{л}$ в периферической крови даже без геморрагического синдрома целесообразно проводить терапию внутривенным иммуноглобулином.

Приложение 1.

Таблица « Уровни доказательности».

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
---------------------------	--

ЛИТЕРАТУРА

1. Иммунная тромбоцитопения: клинические проявления и ответ на терапию. Промежуточный анализ данных Российского регистра пациентов с первичной иммунной тромбоцитопенией и обзор литературы. И.А.Лисуков, А.А.Масчан, А.В.Шамардина, Т.В.Чагорова, И.Л.Давыдкин, Т.М.Сычева, Т.П.Загоскина, Е.В.Карагина, Г.Н.Салогуб, М.Т.Савинова, Т.В.Шелехова, Л.Г.Ковалева, Т.В.Шнейдер, А.Н.Унжекова, Е.Е.Кузнецова, Ю.В.Шатохин, М.О.Иванова, Е.Ю.Виноградова, Е.М.Володичева, И.В.Маркова, О.В.Канюкова, К.М.Абдулкадыров, Ю.А.Седлова, С.М.Осюнихина, К.Д.Капланов, Н.В.Цветаева, А.Р.Ахмалеев, О.С.Успенская, А.Д.Кулагин, Н.В.Медведева, А.Г.Румянцев, Б.В.Афанасьев. Онкогематология, 2013г., № 2, с. 61-69.
2. 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: 60-65.
3. Рекомендации Российского совета экспертов по диагностике и лечению больных первичной иммунной тромбоцитопенией. А.А.Масчан, А.Г.Румянцев, Л.Г.Ковалева, Б.В.Афанасьев, Т.И.Поспелова, А.Ю.Зарицкий, К.М.Абдулкадыров, В.В.Птушкин, Н.В.Цветаева, И.А.Лисуков, Г.Н.Салогуб, А.К.Голенков, Н.В.Медведева, О.А.Рукавицин, В.Л.Иванова, И.В.Маркова. Онкогематология, 2010г., № 3, с. 36-45.
4. Aledort L.M., Hayward C.P., Chen M.G., Nichol J.L., Bussel J. 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.
5. Alpdogan O., Budak-Alpdogan T., Ratip S. et.al. Efficacy of high-dose methylprednisolone as a first-line therapy in adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Br J Haematol 1998; 103(4): 1061-3.
6. Andersen J.C., Response of resistant idiopathic thrombocytopenic purpura to pulsed high-dose dexamethasone therapy. N Engl J Med., 1994; 30(22): 1560-4.
7. Balmer P., Falconer M., McDonald P., et.al. Immune response to meningococcal serogroup C conjugate vaccine in asplenic individuals. Infect Immun 2004; 72(1): 332-7.

8. Ben-Yehuda D., Gillis S., Eldor A. Clinical and therapeutic experience in 712 Israeli patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Israeli ITP Study Group. *Acta Haematol* 1994; 91(1): 1-6.
9. 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.
10. 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.
11. Bussel J. Intravenous immune serum globulin in immune thrombocytopenic purpura: clinical results and biochemical evaluation. *Vox Sang* 1985; 49(Suppl 1): 44-50.
12. Bussel J.B. Autoimmune thrombocytopenic purpura. *Hematol Oncol Clin North Am* 1990; 4(1): 179-91.
13. Bussel J.B., Cheng G., Saleh M.N. et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2007;357(22):2237-47.
14. Bussel J.B., Kuter D.J., George J.N. et al. AMG 531, a thrombopoiesis-stimulating protein, for chronic ITP. *N Engl J Med* 2006;355(16):1672-81.
15. Bussel J.B., Kuter D.J., Pullarkat V. et al. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood* 2009;113(10):2161-71.
16. Bussel J.B., Provan D., Shamsi T. 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.
17. Center for Disease Control. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): use of vaccines and immunoglobulins in persons with altered immunocompetence. *MMWR* 1993;42 (RR-4):1-18.
18. Douglas B. Clines and James B. Bussel "How I treat ITP" – *Blood* 2005, 106: 2244-2251
19. Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Immune Thombocytopenia (ITP), 2011
20. 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.
21. 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): 193-197.
22. de Montalembert M., Lenoir G. Antibiotic prevention of pneumococcal infections in asplenic hosts: admission of insufficiency. *Ann Hematol* 2004;83(1):18–21.
 23. Figueroa M., Gehlsen J., Hammond D. et al. Combination chemotherapy in refractory immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1993;328(17):1226–9.
 24. Fogarty P. Chronic ITP in adults: epidemiology and clinical presentation. *Hematol Oncol Clin N Am*: 2009. 23: 1213-1221.
 25. George JN, Woolf SH, Raskob GE, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood*. 1996;88: 3-46.
 26. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol* 2003; 120(4): 574-96.
 27. Houwerzijl E.J., Blom N.R., van der Want J.J. et al. Ultrastructural study shows morphologic features of apoptosis and para-apoptosis in megakaryocytes from patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2004; 103(2):500–6.
 28. Jenkins J.M., Williams D., Deng Y. et al. Phase 1 clinical study of eltrombopag, an oral, nonpeptide thrombopoietin receptor agonist. *Blood* 2007; 109(11):4739–41.
 29. Johansson E., Engervall P., Landgren O. 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.
 30. Jubelirer S.J., Harpold R. The role of the bone marrow examination in the diagnosis of immune thrombocytopenic purpura: case series and literature review. *Clin Appl Thromb Hemost* 2002; 8(1): 73-6.
 31. 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.
 32. Kaushansky K. Thrombopoietin: the primary regulator of megakaryocyte and platelet production. *Thromb Haemost* 1995;74(1):521–5.
 33. 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.
 34. 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.
35. Kuhne Tomas “Immune Thrombocytopenia (ITP)” Uni-Med Verlag AG 2012.
 36. Kumagai Y., Fujita T., Ozaki M. 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.
 37. Kuter D.J. New thrombopoietic growth factors. *Blood* 2007;109(11):4607–16.
 38. Kuter D. et al. Evaluation of efficacy and safety of long-term romiplostim treatment for patients with immune thrombocytopenia (ITP) enrolled in an open-label extension study: A patient cohort analysis. EHA 2010: Abstract №0189.
 39. Kuter D.J., Bussel J.B., Lyons R.M. et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a doubleblind randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371(9610):395–403.
 40. D Kuter et.al. Romiplostim or standart of care in patients with ITP – *N Engl J Med* 2010; 363(20):1889-1899
 41. Liebman H. Other immune thrombocytopenias. *Semin Hematol* 2007; 44(4Suppl5):24-34.
 42. Liebman H.A., Stasi R. Secondary immune thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Haematol* 2007; 14(5): 557-73.
 43. Mak Y.K., Yu P.H., Chan C.H., Chu Y.C. The management of isolated thrombocytopenia in Chinese adults: does bone marrow examination have a role at presentation? *Clin Lab Haematol* 2000; 22(6): 355-8.
 44. Mazzuconi M.G., Fazi P., Bemasconi S. et.al. 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.
 45. McMillan R., Durette C. Long-term outcomes in adults with chronic ITP after splenectomy failure. *Blood* 2004;104(4):956–60.
 46. McMillan R. Long-term outcomes after treatment for refractory immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2001;344(18):1402–3.
 47. McMillan R., Bussel J.B., George J.N., Lalla D., Nichol J.L. Self-reported health-related quality of life in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 2008;83(2):150–4.
 48. 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.

49. Miller E., Waight P., Farrington C.P. et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura and MMR vaccine. *Arch Dis Child* 2001; 84(3): 227-229.
50. Neunert C., Wendy Lim, Mark Crowther, Alan Cohen, Lawrence Solberg, Jr and Mark A. Crowther. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011, 117: 4190-4207.
51. 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.
52. Newland A., Caulier M.T., Kappers-Klunne M. et al. An open-label, unit dose-finding study of AMG 531, a novel thrombopoiesisstimulating peptibody, in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2006;135(4):547-553.
53. Newland A., Provan D., Myint S. Preventing severe infection after splenectomy. *BMJ* 2005;331(7514):417-8.
54. 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.
55. Portielje J.E., Westendorp R.G., Kluin-Nelemans H.C., Brand A. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001;97(9):2549-54.
56. Provan D., Roberto Stasi, Adrian C. Newland, Victor S. Blanchette, Paula Bolton-Maggs, James B. Bussel, Beng H. Chong, Douglas B. Clines, Terry Gernsheimer, etc. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010, 115: 168-186.
57. Psaila B., Bussel J.B. Refractory immune thrombocytopenic purpura: current strategies for investigation and management. *Br J Haematol* 2008;143(1):16-26.
58. Rodeghiero F., Roberto Stasi, Terry Gernsheimer, Marc Michel, Drew Provan, Donald M. Arnold, James B. Bussel, Douglas B. Clines, etc. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from international working group. *Blood* 2009, 113: 2386-2393.
59. 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.

60. Schwartz J., Leber M.D., Gillis S. et al. Long term follow-up after splenectomy performed for immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Am J Hematol* 2003;72(2):94–8.
61. Stasi R., Brunetti M., Pagano A., et.al. Pulsed intravenous high-dose dexamethasone in adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood Cells Mol Dis* 2000; 26(6): 582-6.
62. Stasi R., Sarpatwari A., Segal J.B. Effects of eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with immune thrombocytopenic purpura. A systematic review. *Blood*, 2009; 113(6): 1231-40.
63. Stasi R., Stipa E., Masi M., et.al. Long-term observation of 208 adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med* 1995; 98(5): 436-42.
64. Stasi R., Stipa E., Masi M., et.al. Prevalence and clinical significance of elevated antiphospholipid antibodies in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1994; 84(12): 4203-8.
65. Stockelberg D., Hou M., Jacobsson S., Kutti J., Wadenvik H. Detection of platelet antibodies in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP): a comparative study using flow cytometry, a whole platelet ELISA, and antigen capture ELISA. *Eur J Haematol*. 1996; 56(1-2): 72-77.
66. Vianelli N., Galli M., de Vivo A. et al. Efficacy and safety of splenectomy in immune thrombocytopenic purpura: long-term results of 402 cases. *Haematologica* 2005;90(1):72–7.
67. Wasser J. Et.al. – Use of rituximab in a study comparing the romiplostim with standard of care in patients with ITP – *Blood* 2011; 118(21):3282.
68. Weibert KE, Mittal R, Sigouin C, Heddle NM, Kelton JG. A retrospective, 11-year analysis of obstetrical patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2003;102:4306-4311.
69. Wong G.C., Lee L.H. A study of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) patients over a ten-year period. *Ann Acad Med Singapore* 1998; 27(6): 789-793.
70. Yang R., Han Z.C. Pathogenesis and management of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: an update. *Int J Hematol* 2000; 71(1): 18-24.