

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКОЙ ПУРПУРЫ

Меликян А.Л.*, Пустовая Е.И., Цветаева Н.В., Егорова Е.К., Данишян К.И., Галстян Г.М.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
125167, г. Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

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

Цель — представить современные рекомендации по диагностике и лечению ИТП.

Основные сведения. Рекомендации разработаны на основе опыта российских и международных экспертов, руководства международной рабочей группы по изучению первичной ИТП, рекомендаций европейского и американского обществ гематологов с использованием новых данных о развитии и течении ИТП. Представлены подходы к терапии заболевания с использованием новых лекарственных препаратов из группы агонистов рецепторов тромбоцетина.

Ключевые слова: идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, первичная и вторичная иммунная тромбоцитопения, диагностика ИТП, терапия 1-й, 2-й и 3-й линий, беременность

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Меликян А.Л., Пустовая Е.И., Цветаева Н.В., Егорова Е.К., Данишян К.И., Галстян Г.М. Рекомендации по диагностике и лечению идиопатической тромбоцитопенической пурпуры. Гематология и трансфузиология. 2023; 68(4):530–555. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-68-4-530-555>

GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF IDIOPATHIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA

Melikyan A.L.*, Pustovaya E.I., Tsvetaeva N.V., Egorova E.K., Danishyan K.I., Galstyan G.M.

National Medical Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russia

ABSTRACT

Introduction. Primary immune thrombocytopenia (ITP) is an autoimmune disease caused by the production of antibodies to the membrane structures of platelets and their precursors — megakaryocytes, which causes not only increased destruction of platelets, but also inadequate thrombocytopoiesis, characterized by isolated thrombocytopenia below $100.0 \times 10^9/L$ and the presence/absence of hemorrhagic syndrome of varying severity.

Aim: to present modern recommendations for the diagnosis and treatment of ITP

Basic information. The recommendations are based on the experience of Russian and international experts, the leadership of the international working group on the study of primary immune thrombocytopenia, and recommendations of the European and American Societies of Hematology using new data on the development and course of ITP. Approaches to the treatment of the disease using new drugs from the group of thrombopoietin receptor agonists are presented.

Keywords: idiopathic thrombocytopenic purpura, primary and secondary immune thrombocytopenia, diagnosis of ITP, therapy of the 1st, 2nd and 3rd lines, pregnancy

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Melikyan A.L., Pustovaya E.I., Tsvetaeva N.V., Egorova E.K., Danishyan K.I., Galstyan G.M. Guidelines for the diagnosis and management of idiopathic thrombocytopenic purpura. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2023;68(4):530–555 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-68-4-530-555>

Термины и определения

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

Вторичная иммунная тромбоцитопения — иммунная тромбоцитопения, являющаяся симптомом других аутоиммунных заболеваний: системной красной волчанки, антифосфолипидного синдрома, ревматоидного артрита и др.

Терапия 1-й, 2-й и 3-й линии — последовательность схем лечения ИТП.

Уровни убедительности рекомендаций и уровни достоверности доказательств приведены в таблицах 1 и 2.

Этиология и патогенез

Этиология ИТП неизвестна. ИТП является аутоиммунным заболеванием, характеризующимся выработкой антител подкласса иммуноглобулина G_1 (IgG_1) к гликопротеинам (ГП) мембраны тромбоцитов и МКЦ, в основном к ГП IIb/IIIa, реже к ГП Ib-IX-V, ГП Ia/IIa, ГП IV или ГП VI и формированием комплекса антиген-антитело, фиксирующегося своим Fc-фрагментом иммуноглобулина к Fcγ рецепторам макрофагов и дендритных клеток ретикулоэндотелиальной системы. Разрушение патологического комплекса антиген-антитело происходит путем его деструкции в основном в селезенке, реже — в печени и лимфатических узлах, а также путем цитотоксиче-

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств для методов диагностики (диагностических вмешательств)
Table 1. Scale for assessing levels of evidence (LES) for diagnostic methods (diagnostic interventions)

1	Систематический обзор РКИ с применением метаанализа <i>Systematic reviews of RCTs using meta-analysis</i>
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением метаанализа <i>Selected RCTs and systematic reviews of studies with any design, other than RCTs, using meta-analysis</i>
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования <i>Non-randomized comparative studies, including cohort studies</i>
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль» <i>Non-comparative studies, case reports or case series, case-control studies</i>
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов <i>Only rationale for the mechanism of action of the intervention (preclinical studies) or expert opinion is available.</i>

Таблица 2. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)
Table 2. Scale for assessing the level of confidence of recommendations (RL) for methods of prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation (preventive, diagnostic, therapeutic, rehabilitation interventions)

УУР RL	Уровни убедительности рекомендаций / Reliability of recommendations
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными) <i>Strong recommendation (all considered efficacy criteria (outcomes) are important, all studies are of high or fair methodological quality, and their conclusions on the outcomes of interest are consistent)</i>
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными) <i>Conditional recommendation (not all considered efficacy criteria (outcomes) are important, not all studies are of high or fair methodological quality, and/or their conclusions on the outcomes of interest are not consistent)</i>
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества) (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными) <i>Weak recommendation (lack of adequate quality evidence) (all considered efficacy criteria (outcomes) are not important, all studies are of low methodological quality and their conclusions on outcomes of interest are not consistent)</i>

ского лизиса Т-клетками. Помимо антителообразования большую роль в патогенезе ИТП играют субпопуляции Т-лимфоцитов [2].

Эпидемиология

Заболеваемость ИТП в мире варьирует от 1,6 до 12,5 случая на 100 000 населения в год, распространенность — от 4,5 до 20 случаев на 100 000 населения. В РФ заболеваемость ИТП взрослого населения в среднем составляет 2,09 случая на 100 000 человек. ИТП не имеет географических особенностей. Мужчины болеют в 2–3 раза реже женщин [3–5].

Классификация

ИТП кодируют по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ 10) как D69.3.

По длительности течения заболевания различают [1, 6–7]:

- впервые диагностированная ИТП (длительность заболевания до 3 мес. от момента диагностики);
- персистирующая ИТП (длительность заболевания 3–12 мес. от момента диагностики);

- хроническая ИТП (длительность заболевания более 12 мес. от момента диагностики).

По характеру и выраженности геморрагического синдрома (классификация ВОЗ) [1, 6–7]:

- 0-й степени — отсутствие геморрагического синдрома;
- 1-й степени — петехии и экхимозы (единичные);
- 2-й степени — незначительная потеря крови (гематурия, кровохарканье);
- 3-й степени — выраженная потеря крови (кровотечение, требующее переливания крови или кровезаменителей);
- 4-й степени — тяжелая кровопотеря (кровотечения в головной мозг и сетчатку глаза, кровотечения, заканчивающиеся летальным исходом).

К тяжелой ИТП относят случаи, сопровождающиеся симптомами кровотечения в дебюте заболевания и потребовавшие назначения терапии, или случаи возобновления кровотечений с необходимостью проведения дополнительных терапевтических мероприятий, повышающих количество тромбоцитов, или увеличения дозировки используемых лекарственных средств.

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

К *резистентной форме ИТП* относят случаи отсутствия или потери ответа после двух и более курсов лекарственной терапии, требующие возобновления лечения [1, 6–7].

Хроническая ИТП входит в список редких (орфанных) заболеваний с распространенностью не более 10 случаев заболевания на 100 000 населения.

Клиническая картина

При ИТП регистрируется изолированная тромбоцитопения менее $100,0 \times 10^9/\text{л}$ с наличием/отсутствием геморрагического синдрома различной степени выраженности [7]. Клинически ИТП проявляется геморрагическим синдромом: спонтанным или посттравматическим, кожным (единичная или генерализованная петехиальная сыпь и экхимозы), петехиями и экхимозами на слизистых, носовыми и десневыми кровотечениями, мено- и метроррагиями, реже — желудочно-кишечными кровотечениями и гематурией. Частота жизнеугрожающих кровоизлияний не превышает 0,5 % [7].

Диагностика

Специфических диагностических маркеров ИТП не существует, диагноз ИТП является диагнозом исключения, для установления которого требуется проведение комплексного обследования, исключающего заболевания и состояния иммунной и неиммунной природы, протекающие с тромбоцитопенией [1, 8]. Диагноз ИТП устанавливается на основании следующих критериев:

- изолированная тромбоцитопения менее $100,0 \times 10^9/\text{л}$, зарегистрированная минимум в двух последовательных анализах крови;
- отсутствие морфологических и функциональных аномалий тромбоцитов;
- отсутствие патологии лимфоцитов, гранулоцитов и эритроцитов;
- нормальные показатели гемоглобина, эритроцитов и ретикулоцитов, если не было существенной кровопотери;
- повышенное или нормальное количество МКЦ в миелограмме;
- нормальные размеры селезенки;
- отсутствие других патологических состояний, вызывающих тромбоцитопению;
- наличие тромбоцитассоциированных антител [1, 4].

Для диагностики ИТП необходимо наличие всех критериев, кроме теста на тромбоцитассоциированные антитела. Нормальный титр тромбоцитассоциированных антител не исключает ИТП, но значительно способствует диагностике.

Жалобы и анамнез

При сборе анамнеза заболевания и семейного анамнеза у всех больных для определения объема обследования рекомендуется устанавливать предшествующие развитию тромбоцитопении факторы (бактериальная или вирусная инфекция, вакцинация или прием лекарственных препаратов, алкогольных и хинин-содержащих напитков, стресс, варикозная болезнь, тромбозы, сердечно-сосудистая патология, сопутствующие заболевания, трансфузии, пересадка органов в анамнезе, беременность, наличие и длительность кровотечений после хирургических вмешательств); уточнять семейный анамнез: кровоточивость, тромбоцитопения, тромбозы и болезни системы кроветворения у кровных родственников [1, 4, 5].

Уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств — 5.

Физикальное обследование

Рекомендуется при физикальном обследовании у всех больных обращать внимание на следующие данные: гипотермия и гипертермия, снижение массы тела и симптомы интоксикации, гепатомегалия и спленомегалия, лимфаденопатия, патология молочных желез, сердца, вен нижних конечностей, врожденные аномалии, а также характер, степень и выраженность геморрагического синдрома. Это позволит дифференцировать тромбоцитопению при ИТП от вторичных тромбоцитопений и оценить тяжесть ИТП [1, 4, 5, 7, 9].

Уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств — 5.

Лабораторные диагностические исследования

Для получения максимального количества данных с целью диагностики ИТП, являющейся диагнозом исключения, проводятся обязательные лабораторные тесты.

Рекомендуется всем больным назначение общего (клинического) анализа крови для верификации диагноза [4–9].

Уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарии. Объем исследования включает в себя дифференциальный подсчет клеток крови с использованием автоматического анализатора; обязателен оптический подсчет количества тромбоцитов, определение количества ретикулоцитов, исследование морфологии эритроцитов, тромбоцитов, нейтрофилов по мазку, скорости оседания эритроцитов; необходимо обращать внимание на наличие агрегатов тромбоцитов для исключения тромбоцитопении потребления и «ложной» тромбоцитопении при использовании консерванта — этилендиаминтетрауксусной кислоты. При ИТП имеется только изолированная тромбоцитопения, допустимы признаки постгеморрагической же-

лезодефицитной анемии и ретикулоцитоз после массивной кровопотери.

Рекомендуется всем больным коагулологическое исследование для дифференциальной диагностики ИТП с другими формами нарушений гемостаза [7, 8].

Уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарии. Расширенное коагулологическое обследование включает в себя исследования: активированного частичного тромбопластинового времени, международного нормализованного отношения и/или протромбина по Квику, тромбинового времени, концентрации фибриногена, активностей антитромбина III, протеина С, протеина S, фактора фон Виллебранда.

Рекомендуется для исключения вторичной тромбоцитопении всем больным исследовать кровь на сифилис, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), антитела к вирусам гепатитов В и С [4, 9–11]:

- определение антител к бледной трепонеме (*Treponema pallidum*) иммуноферментным методом (ИФА) в сыворотке крови или определение антител к бледной трепонеме в нетрепонемных тестах (реакция микропреципитации и Rapid Plasma Reagents тест — качественное и полуколичественное исследование) в сыворотке крови;
- определение антител классов М, G (IgM, IgG) к ВИЧ-1 в сыворотке крови; определение антител классов М, G (IgM, IgG) к ВИЧ-2 в сыворотке крови;
- определение поверхностного антигена вируса гепатита В (HbsAg) в крови и определение антител к вирусу гепатита С в крови [11].

Уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарии. Серологические тесты повторно выполняют при рецидиве ИТП, неэффективности терапии, уточнении диагноза. Проведение молекулярно-биологических методов исследования на вирусы гепатитов В и С следует выполнять при положительных серологических тестах.

Рекомендуется для исключения вирус-индуцированной тромбоцитопении всем больным определение антител к вирусу простого герпеса в крови, антител к капсидному антигену вируса Эпштейна — Барр в крови, определение антител класса G (IgG) к капсидному антигену вируса Эпштейна — Барр в крови, определение антител класса G к ядерному антигену вируса Эпштейна — Барр в крови, определение в крови антител к вирусам ветряной оспы, опоясывающего лишая и к цитомегаловирусу [4, 9].

Уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарии. Проведение полимеразной цепной реакции (ПЦР) на эти вирусы следует проводить при положительных серологических тестах, при подозрении на рецидив, латентную инфекцию или персистенцию вируса.

Рекомендуется для исключения иммунодефицитных состояний всем больным исследовать концентрации Ig G, М, А в крови [9, 11, 12].

Уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств — 4.

Комментарии. Тромбоцитопения может сопровождать иммунодефицитные состояния.

Рекомендуется диагностика *Helicobacter pylori* любым методом для исключения одной из причин тромбоцитопении у больных с отягощенным анамнезом или клиническими проявлениями язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки [13].

Уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств — 3.

Рекомендуется исследование костномозгового кровотока для исключения других заболеваний гематологической и негематологической природы. Стерильную пункцию и цитологическое исследование мазка костного мозга (миелограмма) проводят всем больным. Трепанбиопсию и патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала костного мозга выполняют по показаниям [4–6, 9, 12].

Уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарии. Исследование костного мозга позволяет исключить острые лейкозы, миелодиспластический синдром и апластическую анемию, метастазы опухолей в костный мозг и др. Для ИТП характерно повышенное или нормальное количество МКЦ, их нормальные или гигантские формы без морфологических аномалий. Патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала костного мозга показано при рецидивирующих и резистентных формах ИТП (в течение 6 мес.), перед спленэктомией, у больных старше 60 лет, при малом количестве МКЦ в миелограмме, подозрении на вторичный генез тромбоцитопении.

Рекомендуется проведение прямого антиглобулинового теста (прямая проба Кумбса) больным с анемическим синдромом и билирубинемией для исключения синдрома Фишера — Эванса (сочетания аутоиммунной гемолитической анемии и иммунной тромбоцитопении) [4–6].

Уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств — 5.

Рекомендуется для уточнения диагноза и проведения дифференциальной диагностики вторичных иммунных тромбоцитопений всем больным определять в крови: концентрации антитромбоцитарных антител (суммарных), значения волчаночного антикоагулянта, антител к кардиолипину (IgM и IgG), антител к бета-2-гликопротеину 1 (IgM и IgG), величину антинуклеарного фактора, содержания антител к нативной (двуспиральной) дезоксирибонуклеиновой кислоте, антител к тиреоидной пероксидазе [14].

Уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств — 4.

Комментарии. Эти методы исследования имеют важное значение при определении тактики ведения больных. При подозрении на вторичность иммунной тромбоцитопении и при положительных результатах тестов в анамнезе периодичность повтора этих исследований — 1 раз в 12 нед. При приеме глюкокортикостероидов (ГКС) информативность результатов снижается.

Инструментальные диагностические исследования

Рекомендуется для исключения лимфоидной гиперплазии и других объемных образований всем больным проводить ультразвуковое исследование (УЗИ) или компьютерную томографию (КТ) органов брюшной полости с определением наличия внутрибрюшных лимфатических узлов, размеров селезенки, печени [9, 11, 15].

Таблица 3. Дифференциальная диагностика ИТП с другими заболеваниями, протекающими с тромбоцитопениями

Table 3. Differential diagnosis of ITP with other diseases occurring with thrombocytopenia

Приобретенные тромбоцитопении / Acquired thrombocytopenia	
Тромбоцитопении вследствие повышенной деструкции тромбоцитов Thrombocytopenia due to increased platelet destruction	Тромбоцитопении вследствие нарушения продукции тромбоцитов Thrombocytopenia due to impaired platelet production
Вторичная иммунная тромбоцитопения: Secondary immune thrombocytopenia: 1) АИТ / AIT 2) СКВ / SLE 3) АФС и другие коллагенозы APS and other collagenoses 4) ЛПЗ / LPD 5) Лекарственная / Drug-induced 6) Вирусного генеза (герпесвирусы, хронические вирусные гепатиты, ВИЧ) Viral etiology (herpes viruses, chronic viral hepatitis, HIV) 7) Постинфекционная и др. Post-infectious, etc 8) ТТП / TTP 9) ДВС / DIC 10) Сердечно-сосудистые аномалии и заболевания (аневризмы, пороки сердца, стентирование) Cardiovascular anomalies and diseases (aneurysms, heart defects, stenting) 11) Гестационная тромбоцитопения Gestational thrombocytopenia 12) ТТП / TTP 13) ГУС / HUS 14) ТМА / TMA	1) Лекарственная / Drug-induced 2) Тромбоцитопения при инфекционных заболеваниях Thrombocytopenia in infectious diseases 3) Токсическая тромбоцитопения (алкоголь и др.) Toxic Thrombocytopenia (alcohol etc) 4) Метастатическое поражение костного мозга Metastases in the bone marrow 5) Заболевания системы кроветворения (острый лейкоз, апластическая анемия, миелодиспластический синдром, лимфопролиферативные заболевания и др.) Diseases of the hematopoietic system (acute leukemia, aplastic anemia, myelodysplastic syndrome, lymphoproliferative diseases, etc.)
Наследственные тромбоцитопении Congenital Thrombocytopenia	Ложная тромбоцитопения False Thrombocytopenia
Тромбастения Гланцмана Glanzmann's thrombasthenia Синдром Бернара — Сулье Bernard-Soulier syndrome Синдром серых тромбоцитов Gray platelet syndrome Синдром Вискотта — Олдрича Wiskott-Aldrich syndrome Врожденная амегакариоцитарная тромбоцитопения Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia Анемия Фанкони и другие Anemia Fanconi and others	Псевдотромбоцитопения Pseudothrombocytopenia

Примечание. АИТ — аутоиммунный тиреоидит, СКВ — системная красная волчанка, ТТП — посттрансфузионная пурпура, ЛПЗ — лимфопролиферативные заболевания, ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание, ТТП — тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, ГУС — гемолитико-уремический синдром, ТМА — тромботическая микроангиопатия.

Note. AIT — autoimmune thyroiditis, SLE — systemic lupus erythematosus, PTP — Post-transfusion purpura, LPD — lymphoproliferative diseases, TTP — thrombotic thrombocytopenic purpura, HUS — hemolytic-Uremic syndrome, TMA — thrombotic Microangiopathy.

Уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств — 5.

Рекомендуется для исключения гиперплазии внутригрудных лимфоузлов и патологии органов грудной клетки проведение всем больным рентгенографии или КТ органов грудной клетки [9, 11, 15].

Уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств — 5.

Дифференциальная диагностика ИТП с другими тромбоцитопениями представлена в таблице 3.

Лечение

Современными методами терапии полного излечения от ИТП достигнуть не удастся. Возможно получение ремиссии различной длительности или состояния клинической компенсации. Четких прогностических критериев течения заболевания, ответа на терапию и исходов болезни не выделено [4–6, 9, 11, 15]. Последовательность в назначении патогенетической (специфической) терапии при ИТП, разработанная на основании многолетнего клинического опыта, получила название линий терапии [1]. Эффективность проведенной терапии оценивается по следующим критериям:

Полный ответ — количество тромбоцитов более $100,0 \times 10^9/\text{л}$.

Ответ — количество тромбоцитов более $30,0 \times 10^9/\text{л}$ или увеличение начального количества в 2 раза + отсутствие кровотечений.

Время ответа — срок от начала терапии до достижения ответа или полного ответа.

Отсутствие ответа — количество тромбоцитов менее $30,0 \times 10^9/\text{л}$, или увеличение начального количества менее чем в 2 раза, или продолжающееся кровотечение.

Потеря полного ответа — уменьшение количества тромбоцитов менее $100,0 \times 10^9/\text{л}$ или возобновление геморрагического синдрома.

Потеря ответа — уменьшение количества тромбоцитов менее $30,0 \times 10^9/\text{л}$, или увеличение начального количества менее чем в 2 раза, или наличие кровотечений.

Длительность ответа — время от достижения ответа до его потери [1].

Терапия в экстренных ситуациях

В случаях маточных, желудочно-кишечных, почечных, внутрибрюшных, носовых кровотечений, кровоизлияний в головной мозг, орбиту и др. с целью быстрого купирования тяжелого геморрагического синдрома проводят экстренную терапию [4, 5, 9, 11, 16–18].

Рекомендуется для быстрой остановки кровотечений всем больным проводить пульс-терапию метилпреднизолоном в дозе 500–1000 мг/сут. внутривенно капельно в течение 1–2 ч на протяжении 3–5 дней, 2–6 циклов с интервалом 10–21 день [19].

Уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств — 5.

Рекомендуется с целью быстрой остановки кровотечений всем больным проводить пульс-терапию дексаметазоном по 40 мг внутривенно ежедневно 4 дня, каждые 2–4 недели, 1–4 цикла [4, 5, 9, 11, 16–18].

Уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств — 5.

Рекомендуется для самого быстрого купирования геморрагического синдрома всем больным внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ) (иммуноглобулин человека нормальный [IgG + IgA + IgM] (раствор для внутривенного введения) — курсовая доза 2 г на 1 кг массы тела, распределенная на 2–5 последовательных введений; суточная доза от 0,4 до 1 г/кг массы тела [4, 5, 9, 17–23].

Уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарии. С осторожностью следует применять у лиц пожилого возраста, больных с гипертонической болезнью, аллергическими реакциями, тромбозами. Эффективность 5 и 10 % растворов ВВИГ равнозначна и составляет 72,2–80,7 %. Нежелательные явления сопоставимы.

Рекомендуется при неэффективности консервативных методов лечения проведение спленэктомии для достижения ремиссии [4, 5, 9, 11, 18, 20, 24, 25].

Уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств — 5.

Не рекомендованы трансфузии концентратов тромбоцитов из-за риска аллоиммунизации, однако они возможны в качестве исключения при массивном некупируемом кровотечении [4, 5, 9, 11, 18, 20, 24, 25].

Уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств — 5.

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

Рекомендуется начинать лечение больным при геморрагическом синдроме и количестве тромбоцитов менее $30,0\text{--}50,0 \times 10^9/\text{л}$ для достижения эффекта терапии [9, 16, 24, 25]. Стандартная терапия ГКС в лечебных дозах: суточная доза преднизолона (1 мг/кг массы тела внутрь), метилпреднизолона и дексаметазона — в пересчете на дозу преднизолона. Длительность терапии не должна превышать 2–3 недель из-за возможных осложнений. В качестве пульс-терапии высокими дозами ГКС применяют метилпреднизолон (500–1000 мг/сут внутривенно капельно за 1–2 ч в течение 3–5 дней, 2–6 циклов с интервалом 10–21 день) и дексаметазон (40 мг/сут. внутривенно ежедневно 4 дня, каждые 2–4 недели, всего 1–4 цикла) (табл. 4).

Уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарии. Для профилактики развития осложнений доза ГКС не должна превышать 80 мг/сут преднизолона или соответствующих доз других ГКС.

Таблица 4. Лечение впервые диагностированной ИТП в зависимости от количества тромбоцитов и геморрагического синдрома
Table 4. Treatment of newly diagnosed ITP depending on platelet levels and hemorrhagic syndrome

Количество тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$ / Platelet count, $\times 10^9/\text{L}$							
<30,0–50,0				≥50,0			
Геморрагический синдром есть With hemorrhagic syndrome				Геморрагического синдрома нет Without hemorrhagic syndrome		Геморрагического синдрома нет Without hemorrhagic syndrome	
1-я линия терапии 1st line therapy	ГКС (р/о. или в/в, 1 мг/кг) GCSs (p/o. or v/v, 1 mg/kg)	ГКС (пульс-терапия) GCSs (pulse therapy)	ВВИГ IVIg	Лечение при подготовке к операциям и при работе больного, связанной с повышенным травматизмом Treatment before surgery and in cases of increased risk of work-related patient injury		Лечение при подготовке к операциям и при работе больного, связанной с повышенным травматизмом Treatment before surgery and in cases of increased risk of work-related patient injury	
2-я линия терапии 2nd line therapy	Спленэктомия / Splenectomy			Динамическое наблюдение Dynamic Monitoring		Динамическое наблюдение Dynamic Monitoring	
						Диагностический поиск Diagnostic search	

Примечание. р/о. — per os, ГКС — глюкокортикостероиды, ВВИГ — внутривенный иммуноглобулин.

Note. p/o. — per os, GCSs — glucocorticosteroids, IVIG — intravenous immunoglobulin.

Терапия впервые диагностированной ИТП 1-й линии (ГКС и ВВИГ)

Рекомендуется начинать лечение больных впервые диагностированной ИТП при геморрагическом синдроме и тромбоцитах менее $30,0\text{--}50,0 \times 10^9/\text{л}$ или при отсутствии геморрагического синдрома при тромбоцитопении $<20,0 \times 10^9/\text{л}$ для достижения эффекта терапии (табл. 2) [4–6, 9, 11, 15, 18, 25].

Уровень убедительности рекомендаций C, уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарии. Эффективность первого курса терапии ГКС составляет 70–80 %, однако ремиссия редко (у 20–30 % больных) бывает стабильной, и наступает рецидив. Высокие дозы дексаметазона эффективны у 86 % больных, ответ сохраняется в течение 8 мес. Стойкий ответ достигается у 50 % больных впервые выявленной ИТП. Нежелательные явления: 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, возбуждение, тревога, эйфория, депрессия, развитие вторичных бактериальных, грибковых и вирусных инфекций, повышение массы тела, остеопороз, гиперпигментация/гипопигментация кожи, генерализованные и местные аллергические реакции. Противопоказания для ГКС: сахарный диабет; тяжелые формы артериальной гипертензии и аритмий; активные инфекции; психические расстройства.

Дозы ГКС: преднизолон 1 мг/кг массы тела внутрь в течение 2–4 нед. с последующим постепенным снижением. Лечебную дозу метилпреднизолона внутрь пересчитывают на дозу преднизолона, т.е. 5 мг преднизолона в таблетке соответствует 4 мг метилпреднизолона. Метилпреднизолон в высоких дозах ($500\text{--}1000$ мг/сут внутривенно капельно 1–2 ч в течение 3–5 дней, 2–6 циклов с интервалом 10–21 день). Дексаметазон в высоких дозах: 40 мг/сут внутрь или внутривенно в течение 4 дней — 4 цикла терапии каждые 14–28 дней.

ВВИГ эффективен в 72,2–80,7 % случаев, эффективность 5 и 10 % растворов ВВИГ равнозначна, нежелательные явления сопоставимы. Гемостатический эффект наступает на 1–2-й день, длительность ответа — 1–4 недели. Показания к терапии препаратами ВВИГ — ургентные ситуации (массивные кровотечения, неотложные хирургические вмешательства, сахарный диабет 1 типа, гипертоническая болезнь, лечение и родоразрешение беременных женщин с ИТП). ВВИГ обеспечивает быстрое повышение количества тромбоцитов по сравнению с ГКС. Дозировка ВВИГ: курсовая доза 2 г/кг массы тела, распределенная на 2–5 последовательных внутривенных введения; суточная доза от 0,4 до 1 г/кг массы тела. С осторожностью следует применять у лиц пожилого возраста, больных гипертонической болезнью, аллергическими реакциями, тромбозами.

Не рекомендуется начинать терапию больным впервые диагностированной ИТП при количестве тромбоцитов более $30,0\text{--}50,0 \times 10^9/\text{л}$ и отсутствии геморрагического синдрома [4, 5, 7, 9, 11, 15, 18, 25].

Уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарии. При количестве тромбоцитов более $30,0\text{--}50,0 \times 10^9/\text{л}$ и отсутствии геморрагического синдрома показаны динамическое наблюдение и только ангиопротекторная терапия: этамзилат по $0,25\text{--}0,5$ г 3–4 раза в сутки внутрь или внутривенно по 2–4 мл ($250\text{--}500$ мг) 1–2 раза в сутки, аскорбиновая кислота по $50\text{--}100$ мг 3 раза в день внутрь + рутозид 3 раза в день внутрь [26, 27], фитотерапия (настой крапивы листьев 2 столовых ложки на 400 мл кипятка, по 1/2 стакана 3 раза в день) [28].

Терапия больных впервые диагностированной ИТП 2-й линии

Рекомендуется выполнение спленэктомии при впервые диагностированной ИТП больным при отсутствии/потере ответа на терапию 1-й линии для достижения эффекта терапии (табл. 2) [18–20, 29–32].

Уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств — 4.

Комментарии. Показания к спленэктомии при впервые диагностированной ИТП: резистентность к ГКС терапии, потеря ответа или полного ответа после терапии 1-й линии (ГКС и ВВИГ) и при тяжелых не купируемых препаратами 1-й линии (ГКС и ВВИГ) обострениях ИТП у беременных женщин во II триместре беременности (12–20 нед.) [31–34]. Спленэктомию при впервые выявленной ИТП из-за малого срока болезни проводят редко.

Терапия больных персистирующей ИТП (длительность болезни от 5 до 12 мес.)

Рекомендуется начинать терапию больным персистирующей ИТП при тромбоцитопении менее $30,0\text{--}50,0 \times 10^9/\text{л}$ с геморрагическим синдромом (в качестве основного определяющего фактора) и тромбоцитопении менее $20,0 \times 10^9/\text{л}$ без геморрагического синдрома для достижения эффекта терапии (табл. 3) [4, 5, 9, 11, 15, 24, 25].

Уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарии. При тромбоцитах более $30,0\text{--}50,0 \times 10^9/\text{л}$ и отсутствии геморрагического синдрома показано только динамическое наблюдение. Основные подходы к терапии персистирующей формы ИТП представлены в таблице 5.

Терапия персистирующей ИТП 1-й линии

Рекомендуется начинать терапию 1-й линии больным персистирующей ИТП при тромбоцитопении $<30,0\text{--}50,0 \times 10^9/\text{л}$ с геморрагическим синдромом (в качестве основного определяющего фактора) и тромбоцитопении $<20,0 \times 10^9/\text{л}$ без геморрагического синдрома для достижения ремиссии (табл. 3) [4, 5, 9, 11, 15, 24, 25].

Уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарии. При отсутствии терапии в течение первых 3 мес. после установления диагноза ИТП лечение проводят по программам, рекомендованным для впервые диагностированной ИТП — ГКС и ВВИГ. При тромбоцитах $>30,0\text{--}50,0 \times 10^9/\text{л}$ и отсутствии геморрагического синдрома показано только динамическое наблюдение.

Терапия персистирующей ИТП 2-й линии

Рекомендуется начинать терапию персистирующей ИТП 2-й линии (стимуляторы гемопоэза и гемостатические средства — ромиплостим и элтромбопаг).

Рекомендуется спленэктомия больным при потере или отсутствии ответа на терапию 1 линии (ГКС или ВВИГ) (табл. 5) [4, 5, 9, 11, 15, 24, 25].

Уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств — 5.

Рекомендуется гемостатическое средство ромиплостим больным при неэффективности терапии 1-й линии, осложнениях от ГКС и ВВИГ, противопоказаниях к спленэктомии, отказе от спленэктомии, для уменьшения риска кровотечения перед плановым хирургическим вмешательством [35–38].

Уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств — 4.

Комментарии. Ромиплостим относится к группе препаратов, стимулирующих выработку тромбоцитов за счет активации рецептора к тромбопоэтину, он эффективен и безопасен как при кратковременной, так и при длительной терапии ИТП. Применение с осторожностью — при наличии генетических факторов риска тромбозов (мутация фактора Лейдена, протромбина и др.). Ромиплостим в среднем эффективен у 95 % больных, у 88–97 % больных до спленэктомии и у 79–90 % — после. Доза препарата индивидуальна и титруется из расчета от 1–3 до 10 мкг/кг массы тела. Препарат вводится подкожно 1 раз в неделю. При первоначально сочетанной терапии (ГКС и ромиплостим) сначала производят отмену ГКС при количестве тромбоцитов $100,0\text{--}200,0 \times 10^9/\text{л}$ и стабильной дозе ромиплостима, затем — отработку индивидуальной дозы ромиплостима. Также применяют при неэффективности или непереносимости элтромбопага. Схема подбора индивидуальной дозы препарата приведена на рисунке 1.

Рекомендуется стимулятор гемопоэза элтромбопаг больным при неэффективности терапии 1-й линии, осложнениях от ГКС и ВВИГ, противопоказаниях к спленэктомии, отказе от спленэктомии, для уменьшения риска кровотечения перед плановым хирургическим вмешательством [9, 39–49].

Уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств — 4.

Таблица 5. Лечение персистирующей ИТП в зависимости от количества тромбоцитов и наличия геморрагического синдрома
Table 5. Treatment of persistent ITP depending on the platelet count and the presence of hemorrhagic syndrome

Количество тромбоцитов, ×10 ⁹ /л / Platelet count, ×10 ⁹ /L								
<30,0–50,0				≥50,0				
Геморрагический синдром есть With hemorrhagic syndrome				Геморрагического синдрома нет Without hemorrhagic syndrome		Геморрагического синдрома нет Without hemorrhagic syndrome		Геморрагический синдром есть With hemorrhagic syndrome
1-я линия терапии 1st line therapy	ГКС (р/о. или в/в, 1 мг/кг) GCSs (p/o. or v/v, 1 mg/kg)	ГКС (пульс-терапия) GCSs (pulse therapy)	ВВИГ IVIG	Динамическое наблюдение Dynamic monitoring	Лечение при подготовке к операциям и при работе больного, связанной с повышенным травматизмом Treatment before surgery and in cases of increased risk of work-related patient injury	Динамическое наблюдение Dynamic monitoring	Лечение при подготовке к операциям и при работе больного, связанной с повышенным травматизмом Treatment before surgery and in cases of increased risk of work-related patient injury	Диагностический поиск Diagnostic search
2-я линия терапии 2nd line therapy	Ромиплостим, элтромбопаг Romiplostim, eltrombopag		Спленэктомия Splenectomy					
3-я линия терапии 3rd line therapy	Ритуксимаб / Rituximab							

Примечание. р/о. — per os, ГКС — глюкокортикостероиды, ВВИГ — внутривенный иммуноглобулин.

Note. p/o. — per os, GCSs — glucocorticosteroids, IVIG — intravenous immunoglobulin.

Комментарии. Эффективность элтромбопага при персистирующей форме ИТП составляет 90,0–93,3 %, полный ответ достигается в 75,9–86,7 % случаев. При хронической форме эффективность ниже — 50,0–88,8 %. Результаты терапии у больных, перенесших спленэктомию и без спленэктомии, аналогичны. Элтромбопаг выпускается в таблетированной форме (50 и 25 мг) и принимается ежедневно внутрь за 2 ч до или после еды. При употреблении в пищу молочных продуктов или минеральных добавок, содержащих алюминий, кальций, железо, магний, селен и цинк, а также лекарственных препаратов с обволакивающим действием этот интервал увеличивается до 4 ч. Невозможно совмещение терапии стимулятором гемопоэза элтромбопага с гиполипидемическими средствами. Доза препарата индивидуальна (рис. 2). При первоначально сочетанной терапии (ГКС и элтромбопаг) сначала производят отмену ГКС при количестве тромбоцитов $100,0 \times 10^9/\text{л}$ и стабильной дозе элтромбопага, затем — отработку индивидуальной дозы элтромбопага [9, 39–49]. Критерии прогноза эффективности и сроков прекращения терапии элтромбопагом и ромиплостимом в настоящее время отсутствуют.

Через 12 мес. после получения стойкого ответа на терапию следует начинать постепенное уменьшение дозы препаратов. Отмену рекомендуется проводить медленно, постепенно титруя дозу. Целью является полная отмена препаратов при сохранении ответа на терапию, при невозможности — максимальная минимизация

дозы препаратов, позволяющей поддерживать минимальное количество тромбоцитов с минимальными геморрагическими проявлениями и минимальными побочными явлениями. В случаях непереносимости (например, при аллергических реакциях), первоначальной или развившейся резистентности на максимально разрешенной дозе к одному из препаратов — элтромбопагу или ромиплостиму — возможна замена одного на другой. При переходе на другой препарат побочные явления, обусловленные предшественником, купируются у всех больных. У 50–80 % больных смена препарата приводит к прекращению колебаний тромбоцитов и получению ответа на терапию [9, 25, 49]. Препараты прошли международные клинические испытания I–IV фазы с плацебо-контролируемыми группами [35–49]. Противопоказания: отягощенный тромботический анамнез, печеночная недостаточность, беременность и период лактации. Применение с осторожностью — при наличии генетических факторов риска тромбозов (мутация фактора Лейдена, протромбина и др.).

Рекомендуется выполнять спленэктомию больным при потере/отсутствии ответа на терапию 1-й линии в случаях необходимости проведения лечения и достижения ремиссии [9, 20, 29–31, 33, 34, 50, 51].

Уровень убедительности рекомендаций C, уровень достоверности доказательств — 4.

Комментарии. Частота полных и частичных неопосредствованных ответов на спленэктомию составляет

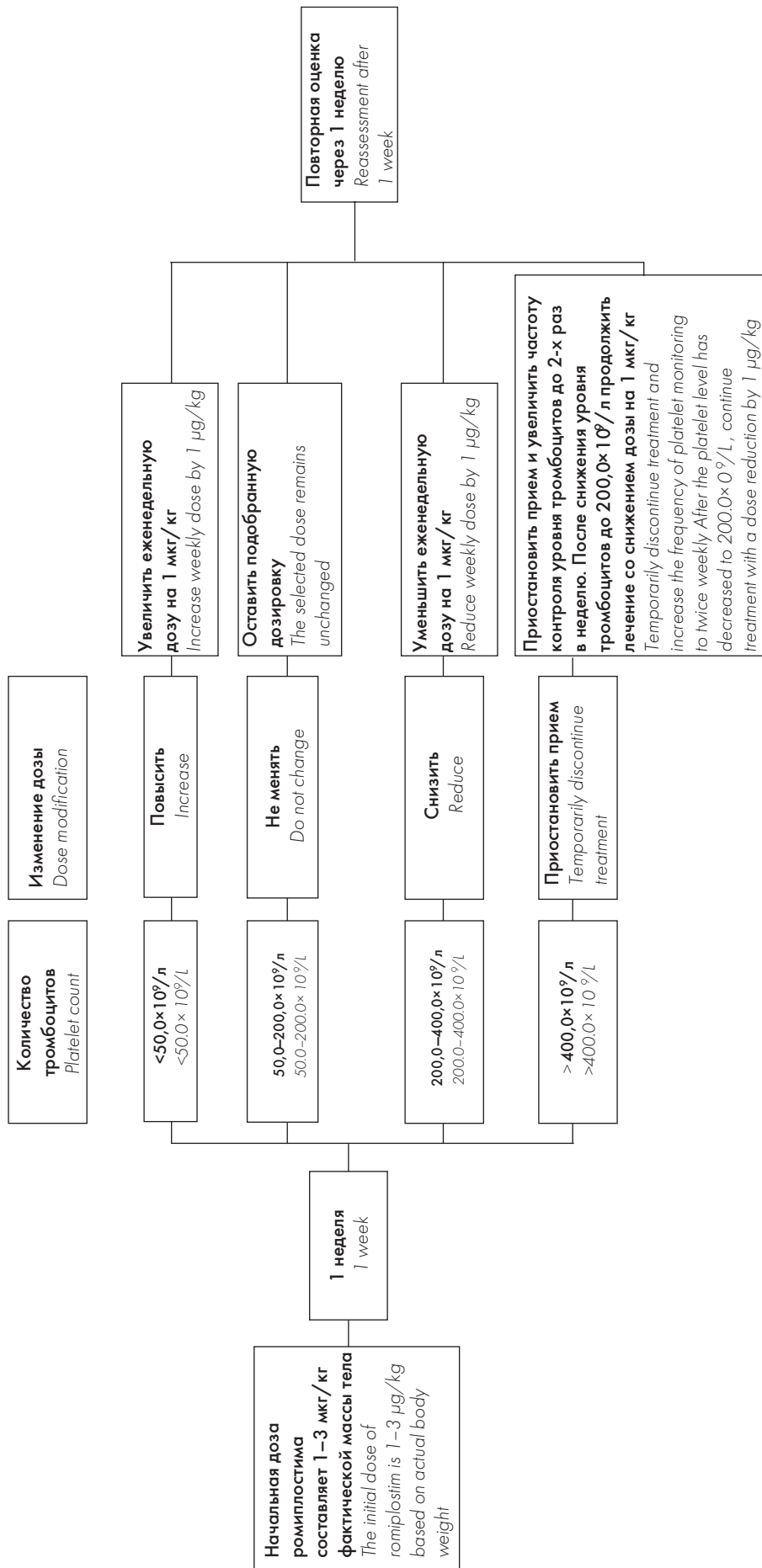


Рисунок 1. Подбор дозы ромиплостима у больных ИТП
Figure 1. Romiplostim dose adjustment in patients with ITP

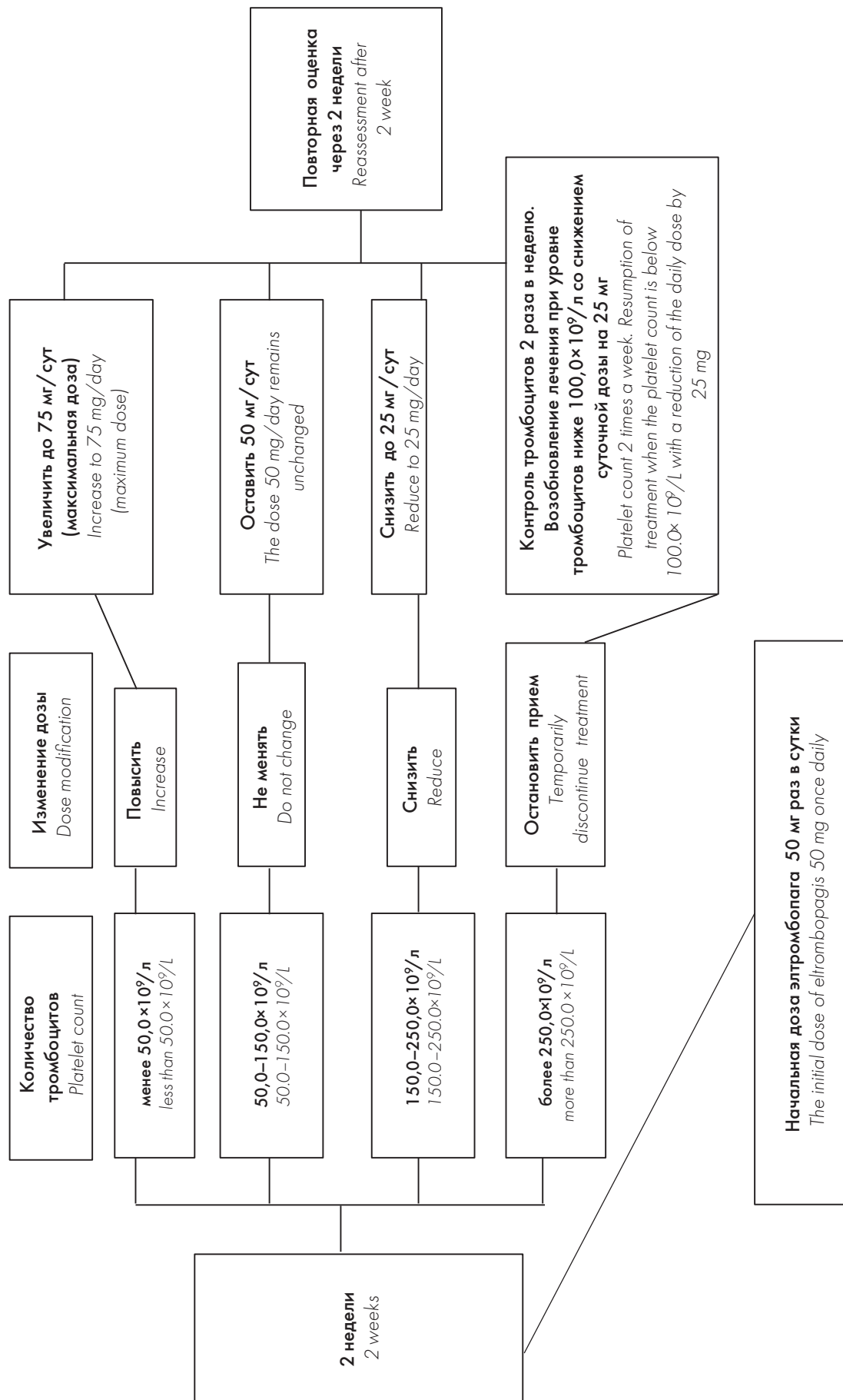


Рисунок 2. Подбор дозы элтромбопага у больных ИТП
Figure 2. Eltrombopag dose adjustment in patients with ITP

80–88 %, долгосрочных (на протяжении 5 лет и более) — 60–78 %. Частота рецидивов — 20–33 %. У 12–19 % больных спленэктомия неэффективна. Частота осложнений — 9,6 %, повышен риск тромбоэмболий и инфекций, особенно у больных старше 65 лет [52, 53]. Летальность составляет 0,2–1 %. При тромбоцитопении ниже $20,0 \times 10^9/\text{л}$, сопровождающейся геморрагическим синдромом, рекомендуется подготовка к операции (пульс-терапия метилпреднизолоном 500–1000 мг/сут 1–2 часовых внутривенных инфузии 3 дня; препараты из группы ВВИГ внутривенно 1 г/кг массы тела (суточная доза) в течение 2 дней; сочетанное применение метилпреднизолона и ВВИГ). В настоящее время нет четких клинико-лабораторных предикторов эффективности спленэктомии. Выбор между двумя методами терапии персистирующей ИТП 2-й линии — спленэктомией, стимулятором гемопоэза (эльтромбопаг) или гемостатическим средством (ромиплостим) — определяется не только медицинскими показаниями, но и предпочтениями больных [9, 20, 25]. В случае возникновения рецидива после спленэктомии следует провести УЗИ или КТ органов брюшной полости для поиска добавочной селезенки, возможно, спровоцировавшей рецидив [54]. Спленэктомия рекомендуется не ранее чем через 12–24 мес. с момента установки диагноза в связи с вероятностью ремиссии или стабилизации [9].

Терапия персистирующей ИТП 3-й линии

Рекомендуется при потере ответа на терапию 2-й линии больным с персистирующей ИТП применять ритуксимаб для достижения эффекта терапии [9, 55–65].

Уровень убедительности рекомендаций В, уровень достоверности доказательств — 2.

Комментарии. Препарат ритуксимаб не зарегистрирован для лечения ИТП, однако может использоваться по жизненным показаниям по решению врачебной комиссии и при наличии информированного согласия больного. Эффективен у 60–80 % больных, полный ответ достигается у 38,0 %, неполный — у 19 % больных. Время ответа составляет 1–8 нед. У 21–38 % больных стабильный ответ сохраняется на протяжении 3–5 лет. Частота рецидива через год и более после полной ремиссии — 31 %, после неполной — 53 %. Предшествовавшая спленэктомия не оказывает влияния на эффективность терапии ритуксимабом. Показания к назначению: неэффективность предыдущих методов лечения, противопоказания/осложнения терапии 1 и 2 линий, отказ больного от спленэктомии. Противопоказания: хронический вирусный гепатит В. Решение о необходимости проведения терапии ритуксимабом принимается индивидуально врачебной комиссией при согласии больного. Имеется риск реактивации вируса гепатита В при лечении ритуксима-

бом, что требует динамического контроля до, во время и после терапии. Разовая доза ритуксимаба составляет $375 \text{ мг}/\text{м}^2$ (в среднем 500 мг внутривенно). Частота введения — 1 раз в неделю; длительность курса — 4 введения. Имеются сообщения об альтернативных режимах дозирования: 1000 мг 1 раз в 2 нед. или 100 мг 1 раз в неделю в течение 4 недель [9, 11, 15, 25, 64, 65].

Терапия больных хронической ИТП (длительность болезни более 12 мес.)

Рекомендуется начинать терапию больных хронической ИТП при тромбоцитопении $<30,0\text{--}50,0 \times 10^9/\text{л}$ с геморрагическим синдромом (в качестве основного определяющего фактора) и тромбоцитопении $<20,0 \times 10^9/\text{л}$ без геморрагического синдрома для достижения эффекта терапии [9, 11, 15, 25].

Уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарии. Основным критерием назначения лечения является наличие и выраженность геморрагического синдрома, а не только тромбоцитопения. Подходы к терапии хронической формы ИТП представлены в таблице 3.

Терапия больных хронической ИТП 1-й линии

Рекомендуется начинать терапию больным хронической ИТП 1-й линии для достижения эффекта терапии при отсутствии какой-либо терапии в течение 1 года и более после установления диагноза при появлении показаний к терапии: геморрагический синдром с тромбоцитопенией $<30,0 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитопения $<20,0 \times 10^9/\text{л}$ без геморрагического синдрома. ГКС и ВВИГ — назначают в дозах, как при впервые диагностированной и персистирующей ИТП [9, 11, 15, 25].

Уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств — 5.

Терапия больных хронической ИТП 2-й линии

Рекомендуется начинать терапию хронической ИТП 2-й линии больным при потере или отсутствии ответа на терапию 1 линии (ГКС или ВВИГ) для достижения эффекта терапии [4, 5, 9, 11, 15, 24, 25].

Уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств — 5.

Основными методами консервативного лечения хронической ИТП 2-й линии являются стимулятор гемопоэза эльтромбопаг, гемостатические средства (ромиплостим и аватромбопаг).

Рекомендуется назначать стимулятор гемопоэза эльтромбопаг или гемостатическое средство ромиплостим больным при неэффективности терапии 1-й линии, осложнениях и противопоказаниях к ГКС и ВВИГ, отсутствии возможности проведения спленэктомии, для уменьшения риска кровотечения перед плановым хирургическим вмешательством [35–48].

Уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств — 2.

Комментарии. Дозы препаратов (ромиплостим, элтромбопаг) индивидуальны и подбираются путем постепенного титрования. Алгоритм лечения аналогичен терапии персистирующей ИТП 2-й линии.

Рекомендуется назначать гемостатическое средство аватромбопаг больным при неэффективности терапии 1-й линии, осложнениях и противопоказаниях к ГКС и ВВИГ, отсутствии возможности проведения спленэктомии, для уменьшения риска кровотечения перед плановым хирургическим вмешательством, отсутствии или потере ответа на лечение элтромбопагом, ромиплостимом или на спленэктомию [9, 24].

Уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств — 2.

Комментарии. Аватромбопаг действует быстро: на 8-й день терапии тромбоцитарный ответ достигается у 65,6 % больных, на 28-й день — у 84,4 % больных, а полный ответ — у 71,9 %, в группе плацебо — 0 % ($p < 0,0001$). Долгосрочный ответ с медианой количества тромбоцитов от 50,0 до 150,0×10⁹/л в течение 6 мес. терапии отмечается у 34 % лиц. Стойкий клинически значимый ответ (тромбоциты ≥30,0×10⁹/л на протяжении 6 из последних 8 недель основной фазы исследования) имел место у 64,0 % больных, получавших аватромбопаг, и у 0 % больных, получавших плацебо [66]. В исследовании по переключению на аватромбопаг больных с хронической ИТП при потере эффективности терапии элтромбопагом или ромиплостимом тромбоцитарный ответ достигался у 86 % больных, полный ответ — у 71 % [67]. Аватромбопаг выпускается в таблетированной форме (20 мг), принимается однократно во время еды и не требует ограничений в диете. Возможен прием препарата в измельченном виде. Рекомендуемая начальная доза препарата составляет 20 мг (1 таблетка) один раз в день. Режим дозирования препарата корректируется исходя из количества тромбоцитов. Не следует превышать суточную дозу 40 мг [9, 24].

Наиболее частыми нежелательными явлениями при приеме аватромбопага являются: головная боль, ин-

фекции верхних дыхательных путей, артралгии, общая слабость, кровоточивость десен и петехиальная сыпь, носовые кровотечения, эххимозы. Частота всех перечисленных нежелательных явлений, скорректированная по длительности терапии, сопоставима или ниже, чем в группе плацебо. Выраженной гепатотоксичности аватромбопага не зарегистрировано [66, 68], постоянный мониторинг функции печени не требуется [9, 24], препарат зарегистрирован для коррекции тромбоцитопении у больных с хроническими заболеваниями печени при подготовке к плановой инвазивной процедуре [69]. Схема подбор индивидуальной дозы препарата приведена на рисунке 3 и таблице 6.

Терапия больных хронической ИТП 3-й линии

Рекомендуется ритуксимаб больным хронической ИТП: при потере ответа или при неэффективности терапии 2-й линии для достижения ремиссии [9, 55–65]. Уровень убедительности рекомендаций В, уровень достоверности доказательств 2.

Комментарии. Препарат ритуксимаб не зарегистрирован для лечения ИТП, однако может использоваться по решению врачебной комиссии и при наличии информированного согласия больного. Доза, схема, длительность курса лечения и противопоказания — аналогичны описанным выше.

Рекомендуется лечение больных хронической и рефрактерной ИТП 3-й линии другими противоопухолевыми средствами и иммунодепрессантами при неэффективности или потере ответа на терапию 2 и 3 линий для достижения ремиссии [4, 5, 9, 11, 15, 25, 70].

Уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарии. Лечение проводят по индивидуальным программам. Алгоритм не разработан. Варианты терапии представлены в таблице 7.

Терапия больных рефрактерной ИТП. Комбинированная терапия

Рекомендуется проведение лечения больных рефрактерной ИТП при наличии показаний к терапии после потери ответа или неэффективности спленэктомии

Таблица 6. Титрование дозы аватромбопага у больных первичной хронической ИТП

Table 6. Avatrombopag dose titration in patients with primary chronic ITP

Доза / Dose	Уровень дозы / Dose Level
40 мг, 1 раз в сутки / 40 mg once daily	6
40 мг, 3 раза в неделю и 20 мг в 4 оставшихся дня каждой недели 40 mg 3 times a week and 20 mg during 4 remaining days of each week	5
20 мг, 1 раз в сутки* / 20 mg once daily*	4
20 мг, 3 раза в неделю / 20 mg 3 times a week	3
20 мг, 2 раза в неделю ИЛИ 40 мг, 1 раз в неделю / 20 mg 2 twice a week OR 40 mg once a week	2
20 мг, 1 раз в неделю / 20 mg once a week	1

Примечание. * Начальная доза для всех больных, за исключением получающих умеренные или сильные двойные индукторы, или умеренные или сильные двойные ингибиторы изоферментов CYP2C9 и CYP3A4/5, или только изофермента CYP2C9

Note. * Initial dose for all patients except those receiving moderate or strong dual inducers or moderate or strong dual inhibitors of CYP2C9 and CYP3A4/5, or CYP2C9 only.

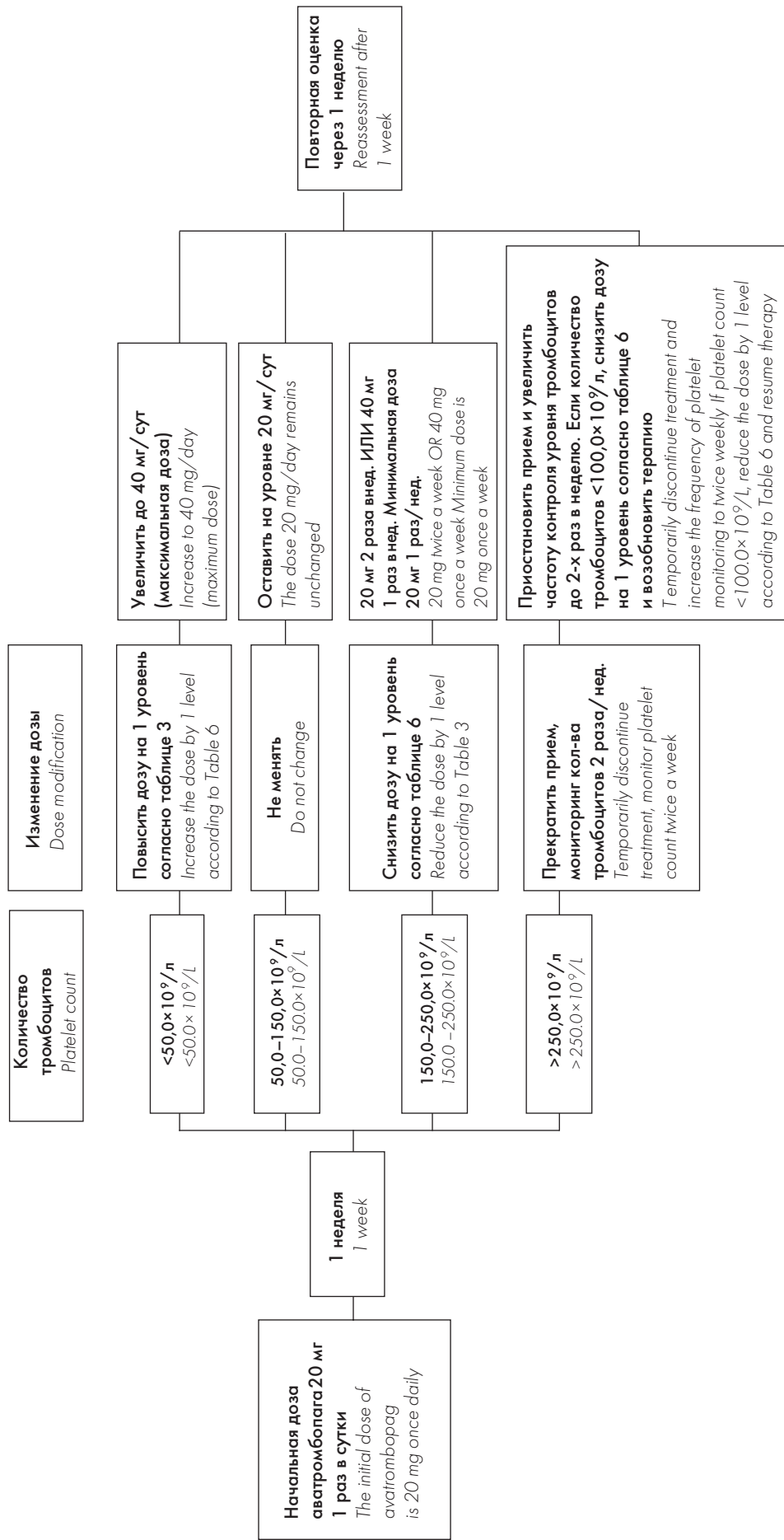


Рисунок 3. Подбор дозы аватромбопага у больных ИТП
Figure 3. Avatrombopag dose adjustment in patients with ITP

Таблица 7. Другая терапия 3-й линии препаратами с иммуносупрессирующим действием больных хронической ИТП
Table 7. Other third-line drugs with immunosuppressive effects in patients with chronic ITP

Вариант лечения Treatment option	Эффективность Efficacy	Время ответа Response time	Длительность ответа Duration of response	Побочные действия Side effects
Азатиоприн 1–2 мг/кг (максимально 150 мг/сут) Azathioprine 1–2 mg/kg (maximum 150 mg/day)	51,2–64,2 %	2–10 мес. 2–10 months	60–70 % 25 % длительный 25 % Durable	Цитопении, гепатотоксичность, инфекционные осложнения, вторичная онкогенность Cytopenia, hepatotoxicity, infectious complications, secondary oncogenicity
Циклофосфамид внутрь 1–2 мг/кг в сутки 16 нед. или 0,3–1,0 г/м² в/в 1–3 дня каждые 2–4 нед. Cyclophosphamide orally 1–2 mg/kg a day for 16 weeks or 0.3–1.0 g/m ² i.v., 1–3 days every 2–4 weeks	10,0–70,0 %	2–10 мес. 2–10 months	Стойкий ответ у 60 % Stable response in 60 %	Цитопении, геморрагический цистит тошнота, рвота, тромбоз глубоких вен, вторичная онкогенность Cytopenia, hemorrhagic cystitis, nausea, vomiting, deep vein thrombosis, secondary oncogenicity.
Циклоспорин А 1,5–5 мг/кг/сут Cyclosporine A 1.5–5 mg/kg a day	37,8–56,7 %	Различно various	40–55 % Стойкий ответ у 23,3 % Stable response in 23.3 %	Иммуносупрессия, почечная недостаточность, нейротоксичность, гепатотоксичность, гипертрофический гингивит, гирсутизм, вторичная онкогенность Immunosuppression, renal failure, neurotoxicity, hepatotoxicity, hypertrophic gingivitis, hirsutism, secondary oncogenicity
Винкристин разовая доза 1–2 мг/в еженедельно, суммарная — 6 мг Vincristine single dose 1–2 mg i.v. weekly, total dose 6 mg;	68,0–71,0 % нестабильных ответов 68,0–71,0 % of unstable responses	7–30 дней 7–30 days	Стойкий ответ у 18–28 % Stable response in 18–28 %	Периферическая нейропатия, местное повреждение тканей при экстравазальном попадании, флебит и тромбоз флебит в месте введения Peripheral neuropathy, local tissue damage due to extravasation, phlebitis and thrombophlebitis at the injection site
Винбластин разовая доза 10 мг еженедельно, суммарная — 30 мг Vinblastine single dose 10 mg weekly, total dose 30 mg		7–30 дней 7–30 days	Стойкий ответ у 18–28 % Stable response in 18–28 %	Генерализованный болевой синдром, лихорадка, озноб, сыпь, респираторный дистресс-синдром, тошнота и рвота, васкулиты в месте введения Generalized pain syndrome, fever, chills, rash, respiratory distress syndrome, nausea and vomiting, vasculitis at the injection site
Микофенолата мофетил 500–1000 мг 2 раза в день внутрь (суточная доза 1,0–2,0 г) Mycophenolate mofetil 500–1000 mg orally twice daily (daily dose 1.0–2.0 g)	55,0–69,0 %	1–4 нед 1–4 weeks	Стойкий ответ у 56,7–61,9 % Stable response in 56.7–61.9 %	Цитопения, инфекции, повышение АСТ, АЛТ, ЩФ, креатинина и ЛДГ новообразования кожи, ацидоз гипер- и гипокалиемия, гипергликемия Cytopenia, infections, increased AST, ALT, alkaline phosphatase, creatinine and LDH, skin neoplasms, acidosis, hyper- and hypokalemia, hyperglycemia

и других предшествовавших методов консервативной терапии 1-й и 2-й линий для достижения ремиссии [9, 11, 15, 25, 70].

Уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарии. Рефрактерная форма ИТП характеризуется тяжелым течением и постоянной потребностью в специфической терапии, регистрируется у 25 % больных хронической формой ИТП. При рефрактерной ИТП чаще применяют комбинированную терапию — сочетание двух и более препаратов. К наиболее часто используемым схемам относятся: ритуксимаб в различных дозах (от стандартных до альтернативных) с ГКС в индивидуальных дозах [71–74], элтромбопаг, аватромбопаг или ромиплостим с ГКС. При первоначально сочетанной терапии стимулятором гемопоэза или гемостатическим средством с ГКС при достижении количества тромбоцитов $100,0\text{--}200,0 \times 10^9/\text{л}$ сначала производят отмену ГКС, затем — отработку индивидуальной дозы элтромбопага, аватромбопага или ромиплостима [9, 24].

Комментарии. Рефрактерная форма ИТП характеризуется тяжелым течением и постоянной потребностью в специфической терапии, регистрируется у 25 % больных хронической формой ИТП. При рефрактерной ИТП чаще применяют комбинированную терапию — сочетание 2-х и более препаратов. К наиболее часто используемым схемам относятся: ритуксимаб в дозе $375 \text{ мг}/\text{м}^2$ (в среднем 500 мг внутривенно) 1 раз в неделю 4 еженедельных введения. Применяется в иных дозах: 1000 мг 1 раз в 2 нед. или 100 мг 1 раз в неделю в течение 4 недель [9, 11, 15, 25, 64, 65] в комбинации с ГКС: дексаметазон $28 \text{ мг}/\text{м}^2$ (максимальная доза $40 \text{ мг}/\text{сут}$) — три 4-дневных курса в 1–4, 15–18 и 29–32 дни [71–74]. Возможно применение ромиплостима в сочетании с преднизолоном в дозе $2,5\text{--}5 \text{ мг}/\text{сут}$ [9]. При первоначально сочетанной терапии стимулятором гемопоэза или гемостатическим средством с ГКС при достижении количества тромбоцитов $100,0\text{--}200,0 \times 10^9/\text{л}$ сначала производят отмену ГКС, затем — отработку индивидуальной дозы элтромбопага, аватромбопага или ромиплостима [9, 25]. Алгоритм действия представлен на рисунке 4.

Обезболивание

Рекомендуется при возникновении острого или хронического болевого синдрома после уточнения его этиологии проведение обезболивающей терапии согласно существующим протоколам обезболивания, в том числе по показаниям — с применением наркотических и психотропных лекарственных препаратов, с учетом возможных противопоказаний [75].

Уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств — 5.

Не рекомендуется применять лекарственные препараты из группы нестероидных противовоспалительных

препаратов в связи с риском кровотечений вследствие усугубления тромбоцитопении, их дезагрегационного и антикоагулянтного действия, а также изъязвления слизистой желудочно-кишечного тракта [76].

Уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств — 4.

Рекомендуется больным ИТП в рамках диспансерного наблюдения динамическое наблюдение у гематолога для профилактики рецидивов [11].

Уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарии. График диспансерного наблюдения устанавливается индивидуально каждым гематологом для каждого больного в зависимости от тяжести течения болезни. При достижении ремиссии рекомендуется контроль 1–2 раза в год с последующим урежением частоты визитов. Необходимо соблюдать предписания гематолога по лечению, не заниматься самолечением, избегать провоцирующих заболевание факторов, ограничить инсоляции и физиотерапевтические методы лечения, пройти курс обучения самостоятельным способам лечения геморрагического синдрома. Желательно изменить виды и условия труда на не вредные и облегченные. К вредной относится работа, связанная с тяжелым физическим трудом и значительным нервно-психическим напряжением, воздействием токсических агентов, вибрации, пребыванием на высоте, обслуживанием движущихся механизмов, вождением транспортных средств, диспетчерские профессии и т.п.

Организация оказания медицинской помощи

Большинство больных ИТП (за исключением тяжелых форм заболевания) могут получать лечение амбулаторно, они не нуждаются в госпитализации для обследования, уточнения диагноза и консервативной терапии в лечебных дозах.

Показания для плановой госпитализации:

- консервативная терапия ГКС в высоких дозах;
- хирургическое лечение ИТП (спленэктомия);
- осложнения от проводимой терапии;
- наличие отягощающих состояние больного сопутствующих заболеваний;
- несоблюдение больным лечебного режима в амбулаторных условиях.

Показания для экстренной госпитализации:

- геморрагический синдром III–IV степени;
- глубокая тромбоцитопения не более $20,0 \times 10^9/\text{л}$ при наличии выраженного геморрагического синдрома в анамнезе.

Показания к выписке больного из стационара:

- улучшение состояния больного — купирование геморрагического синдрома;
- окончание курса терапии при условии улучшения состояния больного.

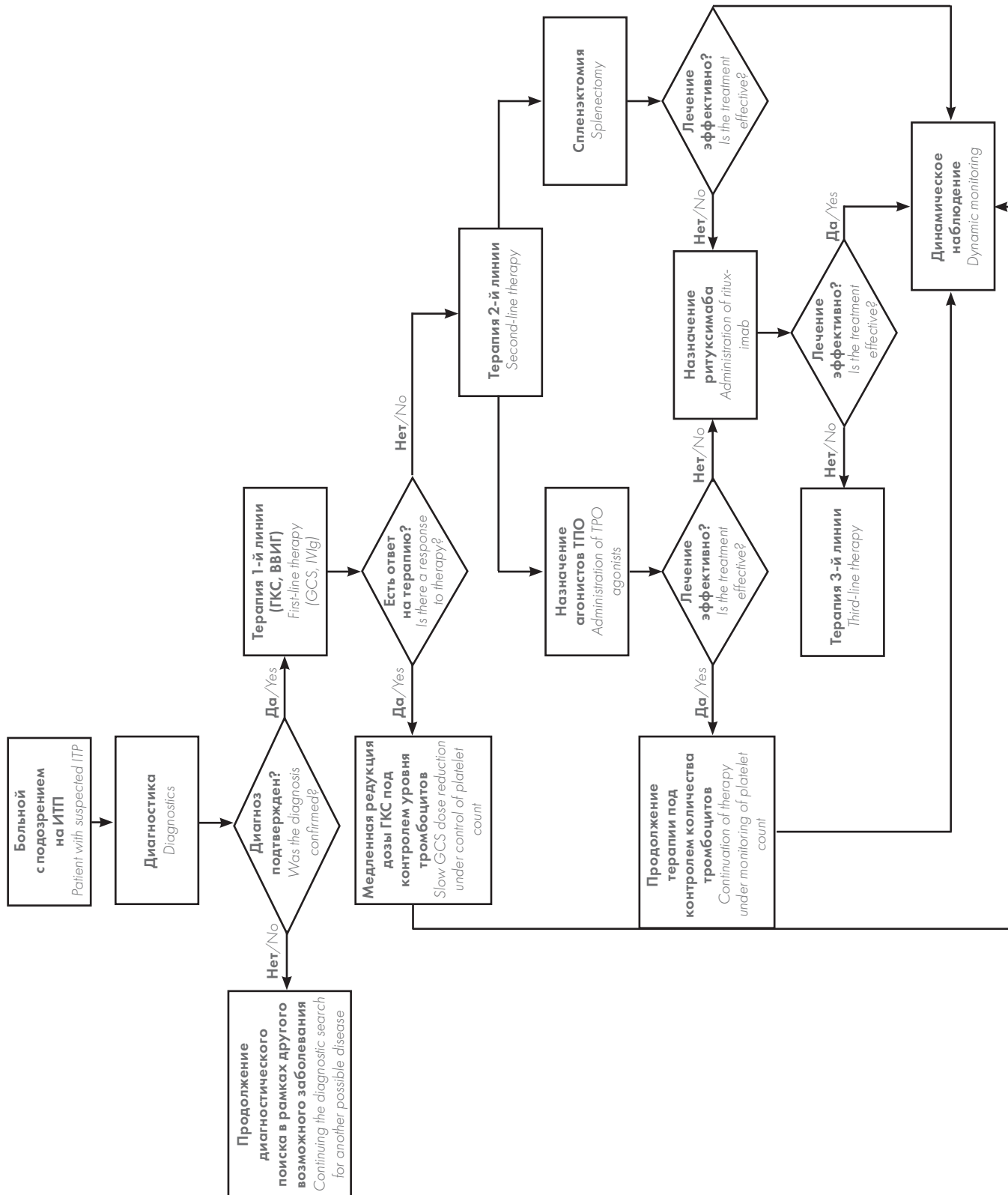


Рисунок 4. Алгоритм лечения ИТП
Figure 4. Algorithm for treating ITP

Иные диагностические исследования

Для оценки функционального состояния внутренних органов и выявления сопутствующей патологии всем больным необходимо проводить биохимический общетерапевтический анализ крови: общий белок, альбумины, глобулины, мочевиная кислота, холестерин, мочевиная, креатинин, билирубин общий, прямой и непрямой, щелочная фосфатаза, аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), гамма-глутамил-трансфераза, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), сывороточное железо, глюкоза, тиреотропный гормон (ТТГ).

При отягощенном тромботическом анамнезе, наличии агрегатов тромбоцитов в мазке крови, нормальной агрегации тромбоцитов при глубокой тромбоцитопении и всем беременным с тромбоцитопенией необходимо определение генетических маркеров тромбофилии с целью исключения наследственной тромбофилии и тромбоцитопении потребления вследствие повышенного тромбообразования. Это включает: определение полиморфизма G20210A протромбина в гене фактора II свертывания крови, выявление мутации G1691A фактора свертывания крови V — Лейденовская мутация, выявление мутации гена *SERPINE1* ингибитора активатора плазминогена (PAI-1), выявление мутации G10976A фактора свертывания крови VII, выявление мутации рецептора интегрин альфа-2 (ITGA2), выявление мутации G(-455)A фибриногена (FBG), выявление мутации T1565C (Leu59Pro) тромбоцитарного фактора фибриногена (ITGB3-b), определение полиморфизма C677T метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), редуктазы метионин синтетазы (MTRR) и метионин синтетазы (MTR).

По клиническим показаниям, для диагностики сопутствующих заболеваний, оказывающих влияние на течение ИТП, на развитие осложнений как от основного заболевания, так и от проводимой терапии, рекомендуется проведение дополнительного обследования.

У больных с отягощенным язвенным анамнезом или клиническими проявлениями язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и перед назначением ГКС терапии рекомендуется эзофагогастродуоденоскопия.

Всем больным с тромбоцитопениями показано выполнение УЗИ щитовидной железы, определение уровней ТТГ в крови, а при наличии патологии — консультация эндокринологом.

Женщинами с мено- и метроррагиями, женщинам старше 60 лет или с отягощенным гинекологическим анамнезом необходима консультация акушера-гинеколога и онколога для исключения онкологических заболеваний, протекающих с тромбоцитопенией.

Мужчинам старше 60 лет или с отягощенным урологическим анамнезом показана консультация уролога для исключения онкологических заболеваний, протекающих с тромбоцитопенией.

При наличии у больных клинических показаний или отягощенного анамнеза по другим заболеваниям необходимо проведение обследования для исключения онкологических заболеваний, протекающих с тромбоцитопенией (см. соответствующие клинические рекомендации).

Беременность

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура может дебютировать во время беременности, рецидивировать или ухудшаться у женщин с ИТП в анамнезе [9, 11, 15, 24, 77–79]. Беременность женщинам с ИТП не противопоказана, но желательна в состоянии ремиссии и клинко-гематологической компенсации ИТП, а также при легкой форме заболевания, не требующей лечения [7, 9, 35–37]. Беременность не рекомендуется при резистентных и рефрактерных формах ИТП с геморрагическим синдромом тяжелой степени [9, 11, 15, 24, 77–79]. При ИТП нельзя прерывать беременность без наличия акушерских показаний только из-за тромбоцитопении и геморрагического синдрома. Планирование беременности — одно из важнейших условий ее благополучного течения [7, 9].

Дифференциальный диагноз ИТП с жизнеугрожающими состояниями в акушерстве. Тромбоцитопения у беременных наблюдается при широком спектре заболеваний и состояний гематологической и негематологической природы: гестационная тромбоцитопения (вариант нормы), ИТП, тип II болезни Виллебранда, тромботические микроангиопатии, тяжелые формы преэклампсии и HELLP-синдрома вследствие микрососудистых тромбозов как проявлений тромботической микроангиопатии [80–82].

С целью профилактики материнской смертности, своевременности и адекватности терапии жизнеугрожающих состояний дифференциальную диагностику тромбоцитопений следует проводить всем беременным со снижением количества тромбоцитов более 25 % от исходного [80–82].

Ведение беременности у женщин с ИТП. Все беременные женщины с ИТП должны находиться под совместным динамическим наблюдением у акушера-гинеколога и гематолога. В процессе наблюдения на первый план выходит акушерский статус, затем состояние беременной (геморрагический синдром, количество тромбоцитов, коморбидность). Частота динамического наблюдения должна составлять 1 раз в 1–2 нед. [7, 9].

Беременным с тяжелой, резистентной формой ИТП необходимо проведение лечения в качестве подготовки к беременности, а также планирование ее наступления на период ремиссии или клинко-гематологической компенсации [7, 9, 24, 77, 78].

Лечение беременных с ИТП. Целью терапии беременных с ИТП является повышение количества тромбоцитов до минимальных значений, обеспечивающих безопас-

ность вынашивания и родоразрешения. Показаниями к назначению терапии являются геморрагический синдром различной степени выраженности при количестве тромбоцитов менее $30,0 \times 10^9/\text{л}$ или тромбоцитопения менее $30,0 \times 10^9/\text{л}$ без геморрагического синдрома [9, 11, 15, 77].

Беременным с ИТП в состоянии ремиссии или клинической компенсации (отсутствие геморрагического синдрома и тромбоциты выше $30,0\text{--}50,0 \times 10^9/\text{л}$) показано только динамическое наблюдение с ангиопротекторной и фитотерапией [7, 9, 11, 15, 24].

Препараты, используемые для терапии беременных с ИТП, аналогичны тем, что и у женщин без беременности: ГКС, ВВИГ, их сочетание, спленэктомия (редко в I и II триместры по витальным показаниям). Назначение ГКС до срока беременности 16 нед. неже-

лательно, и основным лечебным препаратом является ВВИГ. Стимулятор гемопоэза (эльтромбопаг) или гемостатическое средства (ромиплостим, аватромбопаг), ритуксимаб и другие противоопухолевые средства и иммунодепрессанты не рекомендуются из-за риска тератогенности [7, 9, 11, 15, 24].

Комментарии: Согласно современным международным рекомендациям агонисты тромбопоэтиновых рецепторов можно рассматривать как вариант терапии на поздних сроках беременности, когда другие варианты терапии неэффективны [9, 83, 84]. Ритуксимаб применяется до и во время беременности, однако лечение данным препаратом связано с риском перинатальной и неонатальной иммуносупрессий и инфекций [85]. Алгоритм ведения беременности и родов при ИТП представлен таблице 8.

Литература

1. Rodeghiero F, Stasi R., Gernsheimer T., et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from international working group. *Blood*. 2009; 113(11): 2386–93. DOI: 10.1182/blood-2008-07-162503.
2. Cines D.B., Cuker A., Semple J.W. Pathogenesis of immune thrombocytopenia. *Presse Med*. 2014; 43(4 Pt2): e49–59. DOI: 10.1016/j.lpm.2014.01.010.
3. Меликян А.Л., Пустовая Е.И., Калинина М.В. и др. Эпидемиологические характеристики первичной иммунной тромбоцитопении у взрослого населения в Российской Федерации. *Клиническая онкогематология*. 2017;4(10): 558–9.
4. Provan D., Stasi R., Newland A.S., 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.
5. Neunert C., Lim W., Crowther M., et al. 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. Масчан А.А., Румянцев А.Г., Ковалева Л.Г. и др. Рекомендации Российского совета экспертов по диагностике и лечению больных первичной иммунной тромбоцитопенией. *Онкогематология*. 2010; 3: 36–45.
7. 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.
8. Меликян А.Л., Пустовая Е.И., Егорова Е.К. и др. Дифференциальная диагностика тромбоцитопений. *Онкогематология*. 2017;12(1): 78–87. DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-1-78-87.
9. Provan D., Arnold D., Bussel J.B., et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood advances*. 2019; 3(22): 3780–808. DOI: 10.1182/bloodadvances-2019000812.
10. Kurokawa T., Ohkohchi N. Ohkohchi. Platelets in liver disease, cancer and regeneration. *World J Gastroenterol*. 2017; 23(18): 3228–39. DOI: 10.3748/wjg.v23.i18.3228.
11. Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) Purpura thrombopenique immunologique de l'enfant et de l'adulte. Haute Autorité de Santé — Mai 2017, 73 p.
12. Carneiro-Sampaio M., Moraes-Vasconcelos D., Kokron C.M., et al. Primary immunodeficiency diseases in different age groups: a report on 1,008 cases from a single Brazilian reference center. *J. Clin. Immunol*. 2013; 33(4): 716–24.

References

1. Rodeghiero F, Stasi R., Gernsheimer T., et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from international working group. *Blood*. 2009; 113(11): 2386–93. DOI: 10.1182/blood-2008-07-162503.
2. Cines D.B., Cuker A., Semple J.W. Pathogenesis of immune thrombocytopenia. *Presse Med*. 2014; 43(4 Pt2): e49–59. DOI: 10.1016/j.lpm.2014.01.010.
3. Melikyan A.L., Pustovaya E.I., Kalinina M.V., et al. Epidemiological characteristics of primary immune thrombocytopenia in adult population of the Russian Federation. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2017; 4(10): 558–9 (In Russian).
4. Provan D., Stasi R., Newland A.S., 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.
5. Neunert C., Lim W., Crowther M., et al. 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. Maschan A.A., Romyantsev A.G., Kovaleva L.G., et al. Guidelines of Russian expert council on diagnostic and therapy of patients with primary immune thrombocytopenia. *Onkogematologiya*. 2010; 3: 36–45 (In Russian).
7. Kovaleva L.G., Pustovaya E.I., Safonova T.I. Idiopathic thrombocytopenic purpura. Primary immune thrombocytopenia (ITP) in adults. Werlho's disease. Moscow: New Moon, 2014 (In Russian).
8. Melikyan A.L., Pustovaya E.I., Egorova E.K., et al. Differential diagnosis of thrombocytopenias. *Onkogematologiya*. 2017; 12(1): 78–87 (In Russian). DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-1-78-87.
9. Provan D., Arnold D., Bussel J.B., et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood advances*. 2019; 3(22): 3780–808. DOI: 10.1182/bloodadvances-2019000812.
10. Kurokawa T., Ohkohchi N. Ohkohchi. Platelets in liver disease, cancer and regeneration. *World J Gastroenterol*. 2017; 23(18): 3228–39. DOI: 10.3748/wjg.v23.i18.3228.
11. Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) Purpura thrombopenique immunologique de l'enfant et de l'adulte. Haute Autorité de Santé — Mai 2017, 73 p.
12. Carneiro-Sampaio M., Moraes-Vasconcelos D., Kokron C.M., et al. Primary immunodeficiency diseases in different age groups: a report on 1,008 cases from a single Brazilian reference center. *J. Clin. Immunol*. 2013; 33(4): 716–24.

13. Michel M., Cooper N., Jean C., et al. Does *Helicobacter pylori* initiate or perpetuate immune thrombocytopenic purpura? *Blood*. 2004; 103(3): 890–6. DOI: 10.1182/blood-2003-03-0900.
14. Liu Y., Chen S., Sun Y., et al. Clinical characteristics of immune thrombocytopenia associated with autoimmune disease: A retrospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(50): e5565.
15. Matzdorff A., Eberl W., Kiefel V., et al. Immunthrombozytopenie (ITP). *Onkologia leitlinien*. 2018, 46 p.
16. Wei Y., Ji X.B., Wang Y.W., et al. High-dose dexamethasone vs prednisone for treatment of adult immune thrombocytopenia: a prospective multicenter randomized trial. *Blood*. 2016; 127(3): 296–302. DOI: 10.1182/blood-2015-07-659656.
17. Kovaleva L., Apte S., Damodar S., et al. Safety and efficacy of a 10 % intravenous immunoglobulin preparation in patients with immune thrombocytopenic purpura: results of two international, multicenter studies. *Immunotherapy*. 2016; 8(12): 1371–81.
18. Stasi R. How to approach thrombocytopenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Programm*. 2012: 191–7. DOI: 10.1182/ash education-2012.1.191.
19. von dem Borne A.E., Vos J.J., Pegels J.G., et al. High dose intravenous methylprednisolone or high dose intravenous gammaglobulin for autoimmune thrombocytopenia. *Br Med J*. 1988; 296(6617): 249–50.
20. Ghanima W., Godeau B., Cines D.B., Bussel J.B. How I treat immune thrombocytopenia: the choice between splenectomy or a medical therapy as a second-line treatment. *Blood*. 2012; 120(5): 960–9. DOI: 10.1182/blood-2011-12-309153.
21. Frenzel W., Wietek S., Svae T.E., et al. Tolerability and safety of Octagam® (IVIg): a post-authorization safety analysis of four non-interventional phase IV trials. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2016; 54(11): 847–55.
22. Robak T., Salama A., Kovaleva L., et al. Efficacy and safety of Privigen, a novel liquid intravenous immunoglobulin formulation, in adolescent and adult patients with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Hematology*. 2009; 14(4): 227–36.
23. Robak T., Mainau C., Pyringer B., et al. Efficacy and safety of a new intravenous immunoglobulin 10 % formulation (octagam® 10 %) in patients with immune thrombocytopenia. *Hematology*. 2010; 15(5): 351–9.
24. Cines D.B., McMillan R. Management of adult idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Rev Med*. 2005; 56: 425–42. DOI: 10.1146/annurev.med.56.082103.104644.
25. Neunert C., Terrell D.R., Arnold D.M., et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019; 3(23): 3829–67. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000966.
26. Carr A.C., Maggini S. Review Vitamin C and Immune Function. *Nutrients*. 2017; 9: 1211. DOI: 10.3390/nu9111211.
27. Тимирханова Г.А., Абдуллина Г.М., Кулагина И.Г. Витамин С: классические представления и новые факты о механизмах биологического действия. *Вятский медицинский вестник*. 2007; 4: 158–61.
28. Козырин И.П., Липкан Г.Н., Мвахно А.П. Жгучая, но полезная. Крапива двудомная — лекарственное и пищевое растение (обзор литературы). *Гігієна населених місць*. 2013; 62: 246–50.
29. Данишян К.И., Соболева О.А., Галстян Г.М. и др. Лапароскопическая спленэктомия при иммунной тромбоцитопенической пурпуре у беременных. *Терапевтический архив*. 2016; 7: 109–13. DOI: 10.17116/terarkh2016887109-113.
30. Карагулян С.Р., Данишян К.И., Шутов С.А., Силаев М.А. Технические сложности выполнения спленэктомии при заболеваниях системы крови. *Клиническая онкогематология*. 2017; 10(1): 101–7. DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-1101-107.
13. Michel M., Cooper N., Jean C., et al. Does *Helicobacter pylori* initiate or perpetuate immune thrombocytopenic purpura? *Blood*. 2004; 103(3): 890–6. DOI: 10.1182/blood-2003-03-0900.
14. Liu Y., Chen S., Sun Y., et al. Clinical characteristics of immune thrombocytopenia associated with autoimmune disease: A retrospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(50): e5565.
15. Matzdorff A., Eberl W., Kiefel V., et al. Immunthrombozytopenie (ITP). *Onkologia leitlinien*, 2018. 46 p.
16. Wei Y., Ji X.B., Wang Y.W., et al. High-dose dexamethasone vs prednisone for treatment of adult immune thrombocytopenia: a prospective multicenter randomized trial. *Blood*. 2016; 127(3): 296–302. DOI: 10.1182/blood-2015-07-659656.
17. Kovaleva L., Apte S., Damodar S., et al. Safety and efficacy of a 10 % intravenous immunoglobulin preparation in patients with immune thrombocytopenic purpura: results of two international, multicenter studies. *Immunotherapy*. 2016; 8(12): 1371–81.
18. Stasi R. How to approach thrombocytopenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Programm*. 2012: 191–7. DOI: 10.1182/ash education-2012.1.191.
19. von dem Borne A.E., Vos J.J., Pegels J.G., et al. High dose intravenous methylprednisolone or high dose intravenous gammaglobulin for autoimmune thrombocytopenia. *Br Med J*. 1988; 296(6617): 249–50.
20. Ghanima W., Godeau B., Cines D.B., Bussel J.B. How I treat immune thrombocytopenia: the choice between splenectomy or a medical therapy as a second-line treatment. *Blood*. 2012; 120(5): 960–9. DOI: 10.1182/blood-2011-12-309153.
21. Frenzel W., Wietek S., Svae T.E., et al. Tolerability and safety of Octagam® (IVIg): a post-authorization safety analysis of four non-interventional phase IV trials. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2016; 54(11): 847–55.
22. Robak T., Salama A., Kovaleva L., et al. Efficacy and safety of Privigen, a novel liquid intravenous immunoglobulin formulation, in adolescent and adult patients with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Hematology*. 2009; 14(4): 227–36.
23. Robak T., Mainau C., Pyringer B., et al. Efficacy and safety of a new intravenous immunoglobulin 10 % formulation (octagam® 10 %) in patients with immune thrombocytopenia. *Hematology*. 2010; 15(5): 351–9.
24. Cines D.B., McMillan R. Management of adult idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Rev Med*. 2005; 56: 425–42. DOI: 10.1146/annurev.med.56.082103.104644.
25. Neunert C., Terrell D.R., Arnold D.M., et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019; 3(23): 3829–67. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000966.
26. Carr A.C., Maggini S. Review Vitamin C and Immune Function. *Nutrients*. 2017; 9: 1211. DOI: 10.3390/nu9111211.
27. Timirchanov G.A., Abdullina G.M., Kulagina I.G. Vitamin C: classical ideas and new facts about the mechanisms of biological action. *Vyatskiy meditsinskiy vestnik*. 2007; 4: 158–61 (In Russian).
28. Kozayrin I.P., Lipkan G.N., Mvachno A.P. Hot, but useful. Stinging nettle — medicinal and food plant (literature review). *Gigiena naselenich mists*. 2013; 62: 246–50 (In Russian).
29. Danishian K.I., Soboleva O.A., Galstyan G.M., et al. Laparoscopic splenectomy in immune thrombocytopenic purpura in pregnant women. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2016; 88(7): 109–13 (In Russian.). DOI: 10.17116/terarkh2016887109-113.
30. Karagyulyan S.R., Danishyan K.I., Shutov S.A., Silaev M.A. Technical Problems of Splenectomy in Hematological Diseases. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2017; 10(1): 101–7 (In Russian). DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-1101-107.

31. Vianelli N., Palandri F., Polverelli N., et al. Splenectomy as a curative treatment for immune thrombocytopenia: a retrospective analysis of 233 patients with a minimum follow up of 10 years. *Haematologica*. 2013; 98(6): 875–80.
32. 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.
33. Park Y.H., Yi H.G., Kim C.S., et al. Clinical outcome and predictive factors in the response to splenectomy in elderly patients with primary immune thrombocytopenia: a multicenter retrospective study. *Acta Haematol*. 2016; 135(3): 162–71.
34. Tada K., Ohta M., Saga K., et al. Long-term outcomes of laparoscopic versus open splenectomy for immune thrombocytopenia. *Surg Today*. 2018; 48(2): 180–5.
35. Kuter D.J., Bussel J.B., Newland A., 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.
36. Newland A., Godeau B., Priego V., et al. Remission and platelet responses with romiplostim in primary immune thrombocytopenia: final results from a phase 2 study. *Br J Haematol*. 2016; 172(2): 262–73.
37. Marshall A.L., Scarpone R., De Greef M., et al. Remissions after long-term use of romiplostim for immune thrombocytopenia. *Haematologica*. 2016; 101(12): e476–8.
38. Cines D.B., Wasser J., Rodeghiero F., et al. Safety and efficacy of romiplostim in splenectomized and nonsplenectomized patients with primary immune thrombocytopenia. *Haematologica*. 2017; 102(8): 1342–51.
39. Saleh M.N., Bussel J.B., Cheng G., et al. Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia: results of the long-term, open-label EXTEND study. *Blood*. 2013; 121(3): 537–45. DOI: 10.1182/blood-2012-04-425512.
40. Bussel J.B., Saleh M.N., Vasey S.Y., et al. Repeated short-term use of eltrombopagin patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP). *Br J Haematol*. 2013; 160(4): 538–46. DOI: 10.1111/bjh.12169.
41. Cheng G., Saleh M.N., Marcher C., 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.
42. Al-Samkari H., Kuter D.J. An alternative intermittent eltrombopag dosing protocol for the treatment of chronic immune thrombocytopenia. *Br J Clin Pharmacol*. 2018; 84(11): 2673–7.
43. Gonzalez-Lopez T.J., Fernandez-Fuertes F., Hernandez-Rivas J.A., et al. Efficacy and safety of eltrombopag in persistent and newly diagnosed ITP in clinical practice. *Int J Hematol*. 2017; 106(4): 508–16.
44. Tomiyama Y., Miyakawa Y., Okamoto S., et al. A lower starting dose of eltrombopag is efficacious in Japanese patients with previously treated chronic immune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost*. 2012; 10(5): 799–806.
45. Gonzalez-Lopez T.J., Alvarez-Roman M.T., Pascual C., et al. Eltrombopag safety and efficacy for primary chronic immune thrombocytopenia in clinical practice. *Eur J Haematol*. 2016; 97(3): 297–302.
46. Gonzales-Porras J.R., Mingot-Castellano M.E., Andrade M.M., et al. Use of eltrombopag after romiplostim in primary immune thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2015; 169: 111–6. DOI: 10.1111/bjh.13266.
47. Khellaf M., Viallard J.F., Hamidou M., et al. A retrospective pilot evaluation of switching thrombopoietic receptor-agonists in immune thrombocytopenia. *Haematologica*. 2013; 98(6): 881–7. DOI: 10.3324/haematol.2012.074633.
48. Kuter D.J., Macahilig C., Grotzinger K.M., et al. Treatment patterns and clinical outcomes in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP) switched to eltrombopag or romiplostim. *Int J Hematol*. 2015; 101(3): 255–63.
49. Puavilai T., Thadanipon K., Rattanasiri S., et al. Treatment efficacy for adult persistent immune thrombocytopenia: a systematic review and network meta-analysis. *Br J Haematol*. 2020; 188(3): 450–9.
31. Vianelli N., Palandri F., Polverelli N., et al. Splenectomy as a curative treatment for immune thrombocytopenia: a retrospective analysis of 233 patients with a minimum follow up of 10 years. *Haematologica*. 2013; 98(6): 875–80.
32. 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.
33. Park Y.H., Yi H.G., Kim C.S., et al. Clinical outcome and predictive factors in the response to splenectomy in elderly patients with primary immune thrombocytopenia: a multicenter retrospective study. *Acta Haematol*. 2016; 135(3): 162–71.
34. Tada K., Ohta M., Saga K., et al. Long-term outcomes of laparoscopic versus open splenectomy for immune thrombocytopenia. *Surg Today*. 2018; 48(2): 180–5.
35. Kuter D.J., Bussel J.B., Newland A., 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.
36. Newland A., Godeau B., Priego V., et al. Remission and platelet responses with romiplostim in primary immune thrombocytopenia: final results from a phase 2 study. *Br J Haematol*. 2016; 172(2): 262–73.
37. Marshall A.L., Scarpone R., De Greef M., et al. Remissions after long-term use of romiplostim for immune thrombocytopenia. *Haematologica*. 2016; 101(12): e476–8.
38. Cines D.B., Wasser J., Rodeghiero F., et al. Safety and efficacy of romiplostim in splenectomized and nonsplenectomized patients with primary immune thrombocytopenia. *Haematologica*. 2017; 102(8): 1342–51.
39. Saleh M.N., Bussel J.B., Cheng G., et al. Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia: results of the long-term, open-label EXTEND study. *Blood*. 2013; 121(3): 537–45. DOI: 10.1182/blood-2012-04-425512.
40. Bussel J.B., Saleh M.N., Vasey S.Y., et al. Repeated short-term use of eltrombopagin patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP). *Br J Haematol*. 2013; 160(4): 538–46. DOI: 10.1111/bjh.12169.
41. Cheng G., Saleh M.N., Marcher C., 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.
42. Al-Samkari H., Kuter D.J. An alternative intermittent eltrombopag dosing protocol for the treatment of chronic immune thrombocytopenia. *Br J Clin Pharmacol*. 2018; 84(11): 2673–7.
43. Gonzalez-Lopez T.J., Fernandez-Fuertes F., Hernandez-Rivas J.A., et al. Efficacy and safety of eltrombopag in persistent and newly diagnosed ITP in clinical practice. *Int J Hematol*. 2017; 106(4): 508–16.
44. Tomiyama Y., Miyakawa Y., Okamoto S., et al. A lower starting dose of eltrombopag is efficacious in Japanese patients with previously treated chronic immune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost*. 2012; 10(5): 799–806.
45. Gonzalez-Lopez T.J., Alvarez-Roman M.T., Pascual C., et al. Eltrombopag safety and efficacy for primary chronic immune thrombocytopenia in clinical practice. *Eur J Haematol*. 2016; 97(3): 297–302.
46. Gonzales-Porras J.R., Mingot-Castellano M.E., Andrade M.M., et al. Use of eltrombopag after romiplostim in primary immune thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2015; 169: 111–6. DOI: 10.1111/bjh.13266.
47. Khellaf M., Viallard J.F., Hamidou M., et al. A retrospective pilot evaluation of switching thrombopoietic receptor-agonists in immune thrombocytopenia. *Haematologica*. 2013; 98(6): 881–7. DOI: 10.3324/haematol.2012.074633.
48. Kuter D.J., Macahilig C., Grotzinger K.M., et al. Treatment patterns and clinical outcomes in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP) switched to eltrombopag or romiplostim. *Int J Hematol*. 2015; 101(3): 255–63.
49. Puavilai T., Thadanipon K., Rattanasiri S., et al. Treatment efficacy for adult persistent immune thrombocytopenia: a systematic review and network meta-analysis. *Br J Haematol*. 2020; 188(3): 450–9.

50. Chater C., Terriou L., Duhamel A., et al. Reemergence of splenectomy for ITP second-line treatment? *Ann Surg.* 2016; 264(5): 772–7.
51. Vecchio R., Marchese S., Intagliata E., et al. Long-term results after splenectomy in adult idiopathic thrombocytopenic purpura: comparison between open and laparoscopic procedures. *J Laparoendosc Adv Surg Tech.* 2013; 23(3): 192–8.
52. Boyle S., White R.H., Brunson A., Wun T. Splenectomy and the incidence of venous thromboembolism and sepsis in patients with immune thrombocytopenia. *Blood.* 2013; 121(23): 4782–90.
53. Thai L.H., Mahevas M., Roudot-Thoraval F., et al. Long-term complications of splenectomy in adult immune thrombocytopenia. *Medicine.* 2016; 95(48): e5098.
54. Choi Y.U., Dominguez E.P., Sherman V., Sweeney J.F. Laparoscopic accessory splenectomy for recurrent idiopathic thrombocytopenic purpura. *JSLs.* 2008; 12(3): 314–7.
55. Cervinek L., Cerna O., Caniga M., et al. Efficacy of rituximab in primary immune thrombocytopenia: an analysis of adult pretreated patients from everyday hematological practice. *Int J Hematol.* 2012; 96(5): 594–9. DOI: 10.1007/s12185-012-1206-7.
56. Zhou H., Xu M., Qin P., et al. A multicenter randomized open-label study of rituximab plus rhTPOvs rituximab in corticosteroid-resistant or relapsed ITP. *Blood.* 2015; 125(10): 1541–7. DOI: 10.1182/blood-2014-06-581868.
57. Khellaf M., Charles-Nelson A., Fain O., et al. Safety and efficacy of rituximab in adult immune thrombocytopenia: results from a prospective registry including 248 patients. *Blood.* 2014; 124(22): 3228–36. DOI: 10.1182/blood-2014-06-582346.
58. Arnold D.M., Heddle N.M., Carruthers J., et al. A pilot randomized trial of adjuvant rituximab or placebo for nonsplenectomised patients with immune thrombocytopenia. *Blood.* 2012; 119: 1356–62.
59. Ghanima W., Khelif A., Waage A., et al. Rituximab as second-line treatment for adult immune thrombocytopenia (the RITP trial): a multicenter, randomised, double blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015; 385: 1653–61. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61495-1.
60. Chugh S., Darvish-Kazem S., Lim W., et al. Rituximab plus standard of care for treatment of primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol.* 2015; 2(2): e75–e81.
61. Patel V.L., Mahevas M., Lee S.Y., et al. Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia. *Blood.* 2012; 119(25): 5989–95.
62. Marangon M., Vianelli N., Palandri F., et al. Rituximab in immune thrombocytopenia: gender, age, and response as predictors of long-term response. *Eur J Haematol.* 2017; 98(4): 371–7.
63. Pasa S., Altintas A., Cil T., et al. The efficacy of rituximab in patients with splenectomized refractory chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Thrombolysis.* 2009; 27(3): 329–33.
64. Mahevas M., Ebbo M., Audia S., et al. Efficacy and safety of rituximab given at 1,000 mg on days 1 and 15 compared to the standard regimen to treat adult immune thrombocytopenia. *Am J Hematol.* 2013; 88(10): 858–61.
65. Zaja F., Vianelli N., Volpetti S., et al. Low-dose rituximab in adult patients with primary immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol.* 2010; 85(4): 329–34.
66. Jurczak W., Chojnowski K., Mayer J., et al. Phase 3 randomised study of avatrombopag, a novel thrombopoietin receptor agonist for the treatment of chronic immune thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2018; 183: 479–90.
67. Al-Samkari H., Jiang D., Gernsheimer T., et al. Adults with immune thrombocytopenia who switched to avatrombopag following prior treatment with eltrombopag or romiplostim: A multicentre US study. *Br J Haematol.* 2022; 197(3): 359–66. DOI: 10.1111/bjh.18081.
68. Al-Samkari H., Nagalla S. Efficacy and safety evaluation of avatrombopag in immune thrombocytopenia: analyses of a phase III study and long-term extension. *Platelets.* 2022; 33(2): 257–64. DOI: 10.1080/09537104.2021.1881952.
50. Chater C., Terriou L., Duhamel A., et al. Reemergence of splenectomy for ITP second-line treatment? *Ann Surg.* 2016; 264(5): 772–7.
51. Vecchio R., Marchese S., Intagliata E., et al. Long-term results after splenectomy in adult idiopathic thrombocytopenic purpura: comparison between open and laparoscopic procedures. *J Laparoendosc Adv Surg Tech.* 2013; 23(3): 192–8.
52. Boyle S., White R.H., Brunson A., Wun T. Splenectomy and the incidence of venous thromboembolism and sepsis in patients with immune thrombocytopenia. *Blood.* 2013; 121(23): 4782–90.
53. Thai L.H., Mahevas M., Roudot-Thoraval F., et al. Long-term complications of splenectomy in adult immune thrombocytopenia. *Medicine.* 2016; 95(48): e5098.
54. Choi Y.U., Dominguez E.P., Sherman V., Sweeney J.F. Laparoscopic accessory splenectomy for recurrent idiopathic thrombocytopenic purpura. *JSLs.* 2008; 12(3): 314–7.
55. Cervinek L., Cerna O., Caniga M., et al. Efficacy of rituximab in primary immune thrombocytopenia: an analysis of adult pretreated patients from everyday hematological practice. *Int J Hematol.* 2012; 96(5): 594–9. DOI: 10.1007/s12185-012-1206-7.
56. Zhou H., Xu M., Qin P., et al. A multicenter randomized open-label study of rituximab plus rhTPOvs rituximab in corticosteroid-resistant or relapsed ITP. *Blood.* 2015; 125(10): 1541–7. DOI: 10.1182/blood-2014-06-581868.
57. Khellaf M., Charles-Nelson A., Fain O., et al. Safety and efficacy of rituximab in adult immune thrombocytopenia: results from a prospective registry including 248 patients. *Blood.* 2014; 124(22): 3228–36. DOI: 10.1182/blood-2014-06-582346.
58. Arnold D.M., Heddle N.M., Carruthers J., et al. A pilot randomized trial of adjuvant rituximab or placebo for nonsplenectomised patients with immune thrombocytopenia. *Blood.* 2012; 119: 1356–62.
59. Ghanima W., Khelif A., Waage A., et al. Rituximab as second-line treatment for adult immune thrombocytopenia (the RITP trial): a multicenter, randomised, double blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015; 385: 1653–61. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61495-1.
60. Chugh S., Darvish-Kazem S., Lim W., et al. Rituximab plus standard of care for treatment of primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol.* 2015; 2(2): e75–81.
61. Patel V.L., Mahevas M., Lee S.Y., et al. Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia. *Blood.* 2012; 119(25): 5989–95.
62. Marangon M., Vianelli N., Palandri F., et al. Rituximab in immune thrombocytopenia: gender, age, and response as predictors of long-term response. *Eur J Haematol.* 2017; 98(4): 371–7.
63. Pasa S., Altintas A., Cil T., et al. The efficacy of rituximab in patients with splenectomized refractory chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Thrombolysis.* 2009; 27(3): 329–33.
64. Mahevas M., Ebbo M., Audia S., et al. Efficacy and safety of rituximab given at 1,000 mg on days 1 and 15 compared to the standard regimen to treat adult immune thrombocytopenia. *Am J Hematol.* 2013; 88(10): 858–61.
65. Zaja F., Vianelli N., Volpetti S., et al. Low-dose rituximab in adult patients with primary immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol.* 2010; 85(4): 329–34.
66. Jurczak W., Chojnowski K., Mayer J., et al. Phase 3 randomised study of avatrombopag, a novel thrombopoietin receptor agonist for the treatment of chronic immune thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2018; 183: 479–90.
67. Al-Samkari H., Jiang D., Gernsheimer T., et al. Adults with immune thrombocytopenia who switched to avatrombopag following prior treatment with eltrombopag or romiplostim: A multicentre US study. *Br J Haematol.* 2022; 197(3): 359–66. DOI: 10.1111/bjh.18081.
68. Al-Samkari H., Nagalla S. Efficacy and safety evaluation of avatrombopag in immune thrombocytopenia: analyses of a phase III study and long-term extension. *Platelets.* 2022; 33(2): 257–64. DOI: 10.1080/09537104.2021.1881952.

69. Маевская М.В., Жаркова М.С., Ивашкин В.Т. и др. Диагностика расстройств в системе коагуляции, оценка риска геморрагических осложнений при циррозе / заболеваниях печени тяжелого течения по глобальным скрининговым тестам системы гемостаза и принципы их коррекции: методические рекомендации. Медицинский совет. 2022; (15): 70–82. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-15-70-82.
70. Arnold D.M., Nazi I., Santos A., et al. Combination immunosuppressant therapy for patients with chronic refractory immune thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2010; 115(1): 29–31.
71. Gomez-Almaguer D., Tarin-Arzaga L., Moreno-Jaime B., et al. High response rate to low-dose rituximab plus high-dose dexamethasone as frontline therapy in adult patients with primary immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol*. 2013; 90(6): 494–500.
72. Gudbrandsdottir S., Birgens H.S., Frederiksen H., et al. Rituximab and dexamethasone vs dexamethasone monotherapy in newly diagnosed patients with primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2013; 121(11): 1976–81.
73. Chapin J., Lee C.S., Zhang H., et al. Gender and duration of disease differentiate responses to rituximab-dexamethasone therapy in adults with immune thrombocytopenia. *Am J Hematol*. 2016; 91(9): 907–11.
74. Bussel J.B., Lee C.S., Seery C., et al. Rituximab and three dexamethasone cycles provide responses similar to splenectomy in women and those with immune thrombocytopenia of less than two years duration. *Haematologica*. 2014; 99(7): 1264–71.
75. Абузарова Г.Р., Невзорова Д.В., Кумирова Э.В. и др. Обезболивание взрослых и детей при оказании медицинской помощи. Методические рекомендации. ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 2016: 94.
76. Piel-Julian M.L., Mahesvas M., Germain J., et al; CARMEN investigators group. Risk factors for bleeding, including platelet count threshold, in newly diagnosed immune thrombocytopenia adults. *J Thromb Haemost*. 2018; 16(9): 1830–42. DOI: 10.1111/jth.14227.
77. Gernsheimer T., James A.H., Stasi R. How I treat thrombocytopenia in pregnancy. *Blood*. 2013; 121(1): 38–47. DOI: 10.1182/blood-2012-08-448944.
78. Васильев С.А., Виноградов В.Л., Мазуров А.В., Маркова М.Л. Тромбоцитопении. Акушерство, гинекология и репродукция. 2014; 2: 112–25.
79. Sukenik-Halevy R., Ellis M.H., Feigin M.D. Management of immune thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Obstet Gynecol Sur*. 2008; 63(3): 182–8. DOI: 10.1097/OGX.0b013e318164013c.
80. George J.N., Nester C., McIntosh J. Syndromes of thrombotic microangiopathy associated with pregnancy. *Hematology Am Soc Hem Education Program*. 2015: 644–8.
81. Fakhouri F. Pregnancy-related thrombotic microangiopathies: clues from complement biology. *Transfus Apher Sci*. 2016, 54: 199–202.
82. Кирсанова Т.В., Виноградова М.А., Федорова Т.А. Имитаторы тяжелой преэклампсии HELLP синдрома: различные виды тромботической микроангиопатии, ассоциированной с беременностью. Акушерство и гинекология. 2016; 12: 5–14. DOI: 10.18565/aig.2016.12.5-14.
83. Decroocq J., Marcellin L., Le Ray C., Willems L. Rescue therapy with romiplostim for refractory primary immune thrombocytopenia during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2014; 124(2 Pt 2 suppl 1): 481–3.
84. Ferreira I.J.M.C.F., Sousa F., Vasco E.M., et al. Severe immune thrombocytopenia in pregnancy treated with eltrombopag — a case report. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2018; 47(8): 405–8.
85. Chakravarty E.F., Murray E.R., Kelman A., Farmer P. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood*. 2011; 117(5): 1499–506.
69. Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Ivashkin V.T., et al. Diagnosis of disorders in the coagulation system, assessment of the risk of hemorrhagic complications in severe cirrhosis/liver diseases according to global screening tests of the hemostasis system and principles for their correction: guidelines. *Medit-skiy sovet*. 2022; (15): 70–82 (In Russian). DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-15-70-82.
70. Arnold D.M., Nazi I., Santos A., et al. Combination immunosuppressant therapy for patients with chronic refractory immune thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2010; 115(1): 29–31.
71. Gomez-Almaguer D., Tarin-Arzaga L., Moreno-Jaime B., et al. High response rate to low-dose rituximab plus high-dose dexamethasone as frontline therapy in adult patients with primary immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol*. 2013; 90(6): 494–500.
72. Gudbrandsdottir S., Birgens H.S., Frederiksen H., et al. Rituximab and dexamethasone vs dexamethasone monotherapy in newly diagnosed patients with primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2013; 121(11): 1976–81.
73. Chapin J., Lee C.S., Zhang H., et al. Gender and duration of disease differentiate responses to rituximab-dexamethasone therapy in adults with immune thrombocytopenia. *Am J Hematol*. 2016; 91(9): 907–11.
74. Bussel JB, Lee CS, Seery C, et al. Rituximab and three dexamethasone cycles provide responses similar to splenectomy in women and those with immune thrombocytopenia of less than two years duration. *Haematologica*. 2014; 99(7): 1264–71.
75. Abuzarova G.R., Nevzorova D.V., Kumirova E.V., et al. Pain relief for adults and children during medical care. Guidelines. Pirogov Russian National Research Medical University. 2016: 94 (In Russian).
76. Piel-Julian M.L., Mahesvas M., Germain J., et al; CARMEN investigators group. Risk factors for bleeding, including platelet count threshold, in newly diagnosed immune thrombocytopenia adults. *J Thromb Haemost*. 2018; 16(9): 1830–42. DOI: 10.1111/jth.14227.
77. Gernsheimer T., James A.H., Stasi R. How I treat thrombocytopenia in pregnancy. *Blood*. 2013; 121(1): 38–47. DOI: 10.1182/blood-2012-08-448944.
78. Vasiliev S.A., Vinogradov V.L., Mazurov A.V., Markova M.L. Thrombocytopenias. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksia*. 2014; 2: 112–25 (In Russian).
79. Sukenik-Halevy R., Ellis M.H., Feigin M.D. Management of immune thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Obstet Gynecol Sur*. 2008; 63(3): 182–8. DOI: 10.1097/OGX.0b013e318164013c.
80. George J.N., Nester C., McIntosh J. Syndromes of thrombotic microangiopathy associated with pregnancy. *Hematology Am Soc Hem Education Program*. 2015: 644–8.
81. Fakhouri F. Pregnancy-related thrombotic microangiopathies: clues from complement biology. *Transfus Apher Sci*. 2016, 54: 199–202.
82. Kirsanova T.V., Vinogradova M.A., Fedorova T.A. Severe preeclampsia HELLP syndrome imitators: various types of pregnancy-associated thrombotic microangiopathy. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2016; 12: 5–14 (In Russian). DOI: 10.18565/aig.2016.12.5-14.
83. Decroocq J., Marcellin L., Le Ray C., Willems L. Rescue therapy with romiplostim for refractory primary immune thrombocytopenia during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2014; 124(2 Pt 2 suppl 1): 481–3.
84. Ferreira I.J.M.C.F., Sousa F., Vasco E.M., et al. Severe immune thrombocytopenia in pregnancy treated with eltrombopag — a case report. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2018; 47(8): 405–8.
85. Chakravarty E.F., Murray E.R., Kelman A., Farmer P. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood*. 2011; 117(5): 1499–506.

Информация об авторах

Меликян Анаит Леоновна*, доктор медицинских наук, руководитель научно-клинического отделения стандартизации методов лечения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: anoblood@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2119-3775>.

Пустовая Елена Игоревна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, гематолог научно-клинического отделения стандартизации методов лечения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: elenapustov@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1099-8092>

Цветева Нина Валентиновна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения химиотерапии орфанных заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: tsvetaeva51@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0977-2015X>

Егорова Елена Константиновна, кандидат медицинских наук, гематолог научно-клинического отделения стандартизации методов лечения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: egorova.e@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6038-9474>.

Данишян Карен Исмаилович, доктор медицинских наук, заведующий отделением хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: ntanisian@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3662-9751>

Галстян Геннадий Мартинович, доктор медицинских наук, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: gengalst@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8818-8949>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 10.11.2023

Принята к печати: 20.12.2023

Information about the authors

Anahit L. Melikyan*, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Standardization of Treatment Methods, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: anoblood@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2119-3775>

Elena I. Pustovaya, Can. Sci. (Med.), hematologist, Department for the Standardization of treatment methods, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: elenapustov@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1099-8092>

Nina V. Tsvetaeva, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Orphan Diseases, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: tsvetaeva51@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0977-2015X>

Elena K. Egorova, Can. Sci. (Med.), hematologist, Department for the Standardization of treatment methods, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: egorova.e@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6038-9474>

Karen I. Danishyan, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Surgery, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: ntanisian@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3662-9751>

Gennady M. Galstyan, Dr. Sci. (Med.), Head of the Resuscitation and Intensive Care Unit, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: gengalst@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8818-8949>

*** Corresponding author**

Received 10 Nov 2023

Accepted 20 Dec 2023