

## **Клинические рекомендации – Иммунная тромбоцитопения – 2021-2022-2023 (10.11.2021) – Утверждены Минздравом РФ**

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: D69.3

Год утверждения (частота пересмотра): 2021

Возрастная категория: Дети

Год окончания действия: 2023

ID: 699

По состоянию на 10.11.2021 на сайте МЗ РФ

Разработчик клинической рекомендации

- Национальное общество детских гематологов, онкологов

Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ

### **Список сокращений**

ИТП – иммунная тромбоцитопения

ГП – гликопротеины

АТ – антитела

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

СКВ – системная красная волчанка

АФЛС – антифосфолипидный синдром

ЦМВ – цитомегаловирус

ПЦР – полимеразная цепная реакция

МКЦ – мегакариоциты

ВВИГ\*\* – иммуноглобулин человека нормальный\*\* в лекарственной форме раствор для инфузий

ГКС – глюкокортикоиды

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

ЮМК – ювенильное маточное кровотечение

РА – ревматоидного артрита

АА – апластическая анемия

АГУС – атипичный гемолитико-уремический синдром

ТПО – тромбopoэтин

ВЧК – внутричерепное кровоизлияние

ПИД – первичная иммунная недостаточность

МДС – миелодиспластический синдром

КМП – костномозговая пункция

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты (M01A по АТХ классификации)

ТМА – тромботическая микроангиопатия

ЖДА – железодефицитная анемия

## Термины и определения

Тромбоцитопения – патологическое состояние, характеризующееся снижением числа тромбоцитов ниже  $100 \times 10^9/\text{л}$ .

Первичная иммунная тромбоцитопения (синонимы: иммунная тромбоцитопеническая пурпура, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура) – самостоятельное приобретенное иммуноопосредованное заболевание, характеризующееся изолированной транзиторной или персистирующей тромбоцитопенией и проявляющееся симптомами кровоточивости различной степени выраженности, развивающееся вследствие повышенной деструкции и неадекватной продукции тромбоцитов.

Вторичная иммунная тромбоцитопения – все формы иммуноопосредованной тромбоцитопении, являющиеся симптомами других (инфекционных, ревматических, лимфопролиферативных и иммунодефицитных) заболеваний, или ассоциированные с приемом лекарственных препаратов, за исключением первичной иммунной тромбоцитопении.

Агонисты тромбопэтиновых рецепторов – отдельные препараты из группы "Другие системные гемостатики" (B02BX по АТХ классификации): ромиплостим\*\*, элтромбопаг\*\*

### 1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группы заболеваний или состояний)

#### 1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Первичная иммунная тромбоцитопения (ИТП) – самостоятельное приобретенное иммуноопосредованное заболевание, характеризующееся изолированной транзиторной или персистирующей тромбоцитопенией (снижение тромбоцитов менее  $100 \times 10^9/\text{л}$ ) и предрасположенностью к развитию спонтанной кровоточивости различной степени выраженности, развивающееся вследствие повышенной деструкции и неадекватной продукции тромбоцитов, при отсутствии признаков вторичной тромбоцитопении [1-3].

#### 1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Этиология первичной ИТП неизвестна. В качестве основного патофизиологического механизма ИТП рассматривается срыв периферической иммунологической толерантности с последующей активацией продукции В-лимфоцитами и плазматическими клетками антитромбоцитарных антител (АТ). Ведущую роль в развитии ИТП играют АТ, направленные против узкого спектра гликопротеинов (ГП) поверхности тромбоцитов и мегакариоцитов.

Основной мишенью, против которой направлены антитромбоцитарные АТ, являются ГП IIb/IIIa, реже – ГП Ib/IX и еще реже продуцируются АТ, направленные против других антигенов поверхности тромбоцитов или антитела множественной специфичности [4]. Показано, что В-лимфоциты, продуцирующие анти-ГП IIb/IIIa-АТ, характеризуются узким репертуаром реаранжированных легких цепей иммуноглобулинов и, следовательно, происходят от ограниченного количества В-клеточных клонов [4]. Кроме того, доказано, что для продукции анти-ГП IIb/IIIa-АТ В-лимфоцитами необходимо присутствие ГП IIb/IIIa-специфичных Т-хелперов, которые активируют синтез анти-ГП IIb/IIIa-АТ при распознавании не самого нативного протеина ГП IIb/IIIa, а его фрагментов [5]. Гликопротеин IIb/IIIa является иммунодоминантным антигеном и специфичные ГП-IIb/IIIa Т-хелперы

присутствуют в крови у всех здоровых людей. Это указывает на то, что главную роль в поддержании толерантности по отношению к тромбоцитам играют периферические механизмы [6]. Более того, доказано, что тромбоциты пациентов с ИТП экспрессируют лиганд CD40, способствуя синтезу антитромбоцитарных ауто-АТ В-лимфоцитами. Следующим патофизиологическим событием является связывание тромбоцитов с антитромбоцитарными АТ. "Сенсибилизированные" АТ тромбоциты взаимодействуют с низкоаффинными FcγRIIA- и FcγRIIA-рецепторами и поглощаются макрофагами селезенки и, гораздо реже, печени или лимфоузлов, и подвергаются деструкции. Существенно реже, особенно если ИТП вызвана анти-ГП Ib/IX-АТ, механизмом деструкции тромбоцитов является комплементзависимый лизис [7]. Другие иммунные механизмы также играют важную роль в деструкции тромбоцитов. Известны Т-клеточно-опосредованные механизмы деструкции тромбоцитов. Цитокиновый дисбаланс, смещенный в сторону Т-хелперов 1 типа, приводит к увеличению концентрации провоспалительных цитокинов (интерлейкина-2 и интерферона-гамма) и способствует экспансии В-клеточных клонов, продуцирующих антитромбоцитарные АТ. Дефекты специфических Т- и В-регуляторных клеток приводят к нарушению периферической толерантности. Лабораторные данные свидетельствуют также о воздействии АТ на мегакариоциты, что приводит к угнетению их тромбоцит-продуцирующей функции [3, 7, 8]. Помимо иммунных механизмов существенную роль в патогенезе ИТП играет нарушение регуляции мегакариопоэза эндогенным тромбопоэтином (ТПО). Продемонстрировано, что у части пациентов с ИТП концентрация эндогенного ТПО относительно снижен и не способен адекватно регулировать продукцию тромбоцитов [3].

Таким образом, в настоящее время ИТП стала рассматриваться как результат комплексной дисрегуляции с вовлечением гуморального и клеточного звеньев иммунной системы, атакующих как тромбоциты, так и мегакариоциты, сочетающейся с аномальной регуляцией мегакариопоэза [3-11].

Вторичная ИТП развивается при наличии других предрасполагающих заболеваний, например, инфекций (вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), вирус гепатита С (ВГС), вирус Эпштейн-Барр (ВЭБ), цитомегаловирус (ЦМВ), *Helicobacter pylori* и др.), системных заболеваний (системная красная волчанка (СКВ), ревматоидный артрит (РА), синдром Фишера-Эванса, синдром Шегрена, антифосфолипидный синдром), гемобластоза, лимфомы, первичного иммунодефицита (общая переменная иммунная недостаточность (ОВИН), аутоиммунный лимфопролиферативный синдром (АЛПС), IgA-дефицит, синдром Вискотта-Олдрича), или при возникновении побочных действий вакцин и лекарств [2, 3].

### **1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Первичная иммунная тромбоцитопения (ИТП) является самой частой иммунной гемопатией. У детей частота регистрации впервые диагностированной ИТП составляет 4-6 на 100 000 детей в год, из них около 30% развивают персистирующую ИТП, а 5-10% – хроническую ИТП [12]. Хроническая ИТП входит в список редких (орфанных) заболеваний с распространенностью не более 10 случаев заболевания на 100 000 населения и в Перечень жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких заболеваний.

#### **1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем**

D69.3 – Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура.

#### **1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

##### **Этиологическая классификация [1, 2, 10, 12, 13]:**

1. Первичная ИТП
2. Вторичная ИТП

##### **Классификация первичной ИТП:**

##### **1. По длительности течения заболевания [1, 13-18]:**

- Впервые диагностированная ИТП – заболевание длительностью до 3-х месяцев от момента диагностики;
- Персистирующая (затяжная) ИТП – отсутствие спонтанной ремиссии или недостижение стабильного полного ответа на терапии между 3-12 месяцами от момента диагностики;
- Хроническая ИТП – сохранение тромбоцитопении длительностью более 12-ти месяцев от момента диагностики.

Длительность течения заболевания оценивается ретроспективно от момента установки диагноза. Часто применяемый в педиатрии термин "острая ИТП" в настоящее время заменен на термин "впервые выявленная ИТП", поскольку точно предсказать остроту процесса в дебюте заболевания невозможно, и четких прогностических критериев длительности течения заболевания не выделено. Продемонстрировано, что дети, заболевшие в возрасте до 10 лет и дебютировавшие остро с ярким геморрагическим синдромом после перенесенной вирусной инфекции, имеют более благоприятный прогноз заболевания без перехода в хроническую фазу.

##### **2. По характеру и выраженности геморрагического синдрома (по классификации ВОЗ и СТСАЕ) [1, 15, 16, 18] (приложение Г1):**

- 0-й степени – отсутствие геморрагического синдрома;
- 1-й степени – петехии и экхимозы;
- 2-й степени – незначительная кровопотеря;
- 3-й степени – большая кровопотеря (кровотечение, требующее переливания компонентов крови);
- 4-й степени – угрожающая кровопотеря (кровоизлияния в головной мозг и сетчатку глаза, кровотечения, заканчивающиеся летальным исходом).

Тяжелая ИТП (3-4 степень) – случаи ИТП, сопровождавшиеся симптомами кровоточивости в дебюте и потребовавшие назначения терапии, или возникновение симптомов кровоточивости на фоне лечения, требующих увеличения дозировки используемых лекарственных средств, проведения дополнительных или альтернативных терапевтических мероприятий. Зачастую тяжесть ИТП возможно оценить только

ретроспективно.

### 3. По характеру ответа на терапию:

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

- Парциальный тромбоцитарный ответ – количество тромбоцитов  $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$  (или 2-кратное увеличение их базального количества) при отсутствии кровоточивости.

- Резистентная ИТП – отсутствие ответа после одного (например, кортикостероидов) и более видов медикаментозной терапии, диктующее потребность в дополнительных или альтернативных терапевтических мероприятиях [1].

- Рефрактерная ИТП – отсутствие непосредственного ответа на спленэктомию или потеря ответа после спленэктомии, сопровождающиеся тяжелой кровоточивостью и сохранением необходимости в проведении дальнейших медикаментозных видов терапии [1]. Другие формы тромбоцитопении, которые необходимо отличать от ИТП, могут презентировать в детском возрасте с изолированной тромбоцитопенией [13-16, 18]:

Иммунные тромбоцитопении	Неиммунные тромбоцитопении
Инфекции: - ВИЧ - ВГВ, ВГС - ЦМВ, ЭБВ - H.pylori - Туберкулез Лекарства: НПВП, противовирусные, антибиотики Вакцины Аутоиммунные заболевания: тиреоидит Соединительно-тканые заболевания: - СКВ, РА и др. Лимфопролиферативные заболевания: - АЛПС Иммунодефициты: - ОВИН - IgA-дефицит - Синдром Вискотта-Олдрича - Синдром Ди-Джорджи Неоплазии: лимфома Ходжкина, солидные опухоли Паранеоплазия Посттрансфузионная пурпура Трансиммунная/неонатальная тромбоцитопения Беременность	Врожденные и приобретенные синдромы костномозговой недостаточности: - Апластическая анемия - МДС - Миелофиброз - Амегакариоцитарная тромбоцитопения - Врожденный дискератоз - Анемия Фанкони Острый лейкоз, лимфома Ходжкина Солидные опухоли с поражением костного мозга: нейробластома Врожденные заболевания: - Отсутствие лучевой кости/радиоульнарный синостоз - Синдром Бернара-Сулье - Синдром серых тромбоцитов - МҮН9-синдром - FPD-AML Болезни накопления Гиперспленизм Тромботическая микроангиопатия - Типичный (STEC) ГУС - Атипичный ГУС - ТТП Синдром Казабаха-Мерритта ДВС Химиоиндуцированная тромбоцитопения Сепсис

## **1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

ИТП может протекать бессимптомно или проявляться геморрагическим синдромом различной степени тяжести: от минимальных кожных проявлений до тяжелых угрожающих жизни кровотечений. Наиболее часто появляются кровоизлияния в кожу (петехии и экхимозы), геморрагические высыпания на видимых слизистых оболочках, носовые, десневые кровотечения, реже – желудочно-кишечные, маточные кровотечения, гематурия, очень редко у детей – кровоизлияния в ЦНС. Между тяжестью тромбоцитопении и выраженностью геморрагического синдрома часто имеется корреляция, так спонтанная кровоточивость редко возникает при количестве тромбоцитов более  $50 \times 10^9/\text{л}$ , а при количестве тромбоцитов  $10\text{-}20 \times 10^9/\text{л}$  риск развития тяжелой кровоточивости максимален. Однако, у некоторых детей с низким количеством тромбоцитов кровотечения могут быть лишь незначительные и, напротив, значимые кровотечения могут возникать при отсутствии экстремально низких значений количества тромбоцитов. Другие индивидуальные факторы также могут predispose к клинически выраженной кровоточивости [1, 11, 14-19].

## **2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики**

Диагностика ИТП основывается на принципе исключения других альтернативных причин развития тромбоцитопении, путем изучения анамнеза, физикального и лабораторного обследования пациентов. У детей в подавляющем большинстве случаев постановка диагноза не представляет никаких сложностей и не требует широкого диагностического поиска. Предварительный диагноз "ИТП" может быть установлен в случае, когда данные семейного анамнеза, анамнеза заболевания, результаты физикального обследования и лабораторные данные, прежде всего, общий (клинический) анализ крови и результаты исследования мазков периферической крови, позволяют исключить вторичную тромбоцитопению. Ответ на "ИТП-специфическую" терапию не исключает вторичную иммунную тромбоцитопению. Обнаружение клиничко-лабораторных нетипичных для ИТП признаков при любой длительности заболевания и/или отсутствие ответа на терапию является поводом для проведения более тщательного обследования.

Критерии установления диагноза [1, 10, 12-18]:

1. Изолированная тромбоцитопения менее  $100 \times 10^9/\text{л}$  в общем (клиническом) анализе крови;
2. Геморрагический синдром различной степени выраженности при физикальном осмотре;
3. Исключение других состояний и заболеваний, вызывающих тромбоцитопению.

Нетипичные для ИТП признаки [1, 10, 12-18]:

1. Анамнестические: отягощенный семейный анамнез, выявление тромбоцитопении с рождения;
2. Клинические: наличие интоксикации, лихорадки, потери веса, болей в костях, увеличенные размеры печени, селезенки и/или лимфаденопатия, выявление фенотипических особенностей, пороков развития, других сопутствующих заболеваний органов слуха, зрения, почек и другое.
3. Лабораторные: снижение концентрации гемоглобина, количества эритроцитов (за исключением анемии, обусловленной кровопотерей или дефицитом железа) и ретикулоцитов; аномальные формы эритроцитов; лейкопения, нейтропения, аномальная

морфология лейкоцитов, бластные клетки; аномальная морфология тромбоцитов; снижение клеточности или наличие атипичных клеток в костном мозге и другое.

## 2.1. Жалобы и анамнез

Тщательный сбор жалоб и анамнеза необходим для дифференциальной диагностики ИТП с другими заболеваниями иммунной и неиммунной природы, сопровождающимися тромбоцитопенией, позволяет заподозрить возможные альтернативные причины развития тромбоцитопении и определить объем дальнейшего обследования пациента. Для детской ИТП более характерно внезапное начало заболевания после предшествующей вирусной инфекции или вакцинации у прежде здорового ребенка без отягощенного анамнеза.

- Рекомендуется сбор жалоб и анамнеза всем пациентам с подозрением ИТП, а также с диагностированной ИТП при каждом приеме у врача-гематолога для оценки состояния пациента, тяжести геморрагического синдрома и выявления факторов, которые могут оказать влияние на оптимальный выбор тактики обследования и лечения [1, 13-18].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: наиболее частыми жалобами при ИТП являются появление на коже мелкоточечной сыпи, склонности к образованию "синяков" (экхимозов) без видимой причины или при незначительных травмах и/или на местах сдавливания, кровоизлияния на слизистых оболочках, носовые и десневые кровотечения, также у девочек пубертатного возраста могут наблюдаться длительные обильные менструации, реже развиваются желудочно-кишечные кровотечения, появляется кровь в моче. Симптомы кровоизлияния в головной мозг у детей отмечаются очень редко. Иногда пациенты жалуются на слабость, которая может быть больше связана с имеющейся анемией, развившейся в результате кровопотери или при дефиците железа, или предшествующей терапией стероидами. При сборе семейного анамнеза следует уточнить наличие или отсутствие склонности к образованию "синяков" (экхимозов) и кровоточивости, количество тромбоцитов у родителей и ближайших родственников, выявить случаи "семейной ИТП", а также случаи развития злокачественных заболеваний крови, аутоиммунных и других хронических заболеваний у родственников. При сборе анамнеза жизни пациента следует оценить весовые и ростовые показатели при рождении, особенности раннего развития ребенка, поскольку эти данные могут быть полезны при подозрении на врожденные заболевания, протекающие с тромбоцитопенией. Сбор анамнеза заболевания помогает выявить наличие предшествующих эпизодов кровоточивости, связь начала заболевания с перенесенной инфекцией или вакцинацией, стрессом, приемом лекарств; выявить наличие других сопутствующих заболеваний и состояний, перенесенных травм, операций. Для определения срока начала заболевания необходимо проанализировать показатели общего (клинического) анализа крови с рождения до момента заболевания пациента. У пациентов, которые ранее получали специфическую терапию ИТП, нужно оценить тромбоцитарный ответ и его длительность для оценки эффективности проведенного лечения и планирования дальнейшей тактики терапии [1, 10, 12-18].

## 2.2. Физикальное обследование

Тщательное физикальное обследование может позволить дифференцировать первичную ИТП от других состояний, протекающих с тромбоцитопенией и оценить тяжесть ИТП. У пациентов с ИТП обычно не выявляется никаких других отклонений кроме геморрагического синдрома различной степени выраженности. При наличии нетипичных для ИТП симптомов следует проводить дополнительное обследование для уточнения причин тромбоцитопении [1, 10, 12-18].

- Рекомендуется выполнение физикального обследования, включающего осмотр, пальпацию и аускультацию, при первичном приеме всем пациентам с подозрением ИТП, а также пациентам с диагностированной ИТП при каждом приеме у врача-гематолога для оценки состояния пациента, степени тяжести геморрагического синдрома и состояния отдельных органов и систем [1, 12-18].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: при физикальном обследовании следует обращать внимание на наличие лихорадки, снижение массы тела, симптомов интоксикации, гепатомегалию, спленомегалию и/или лимфаденопатию, задержку физического развития, присутствие фенотипических особенностей, скелетных аномалий, родимых пятен, аллергического дерматита, особенностей состояния ногтей, волос и зубной эмали, а также изменений со стороны органов зрения, слуха и прочее [1, 12-18].

### 2.3. Лабораторные диагностические исследования

Не существует лабораторных методов диагностики на 100% подтверждающих или исключающих ИТП. Все лабораторные диагностические исследования разделены на 3 группы: обязательные для всех пациентов, потенциально информативные у некоторых пациентов и исследования с неопределенной информативностью [1, 10, 12-18].

- Рекомендуется выполнение развернутого общего (клинического) анализа крови всем пациентам при подозрении на ИТП, а также пациентам с диагностированной ИТП при каждом приеме у врача-гематолога для оценки общего состояния пациента, риска развития тяжелого геморрагического синдрома, эффективности проводимой терапии и определения необходимости в коррекции дозировки используемых лекарственных средств, проведения дополнительных или альтернативных терапевтических мероприятий [1, 10, 12-18].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: первичное исследование включает в себя развернутый автоматический клинический анализ крови с определением уровня гемоглобина, количества эритроцитов, количества ретикулоцитов, количества тромбоцитов, количества лейкоцитов с дифференциальным подсчетом лейкоцитарной формулы и СОЭ. При первичном исследовании и при дифференциальной диагностике обязателен оптический подсчет в мазках крови: лейкоцитарной формулы для оценки числа нейтрофилов (рекомендуется учитывать "физиологический перекрест" у детей) и исключения наличия патологических клеток; количества ретикулоцитов для дифференцировки анемий вследствие недостаточного образования или повышенного разрушения эритроцитов; количества тромбоцитов (при необходимости исключения агрегатов тромбоцитов и псевдотромбоцитопении исследование проводят с использованием пробирок с цитратом натрия) и проведение морфологического исследования эритроцитов (шизоциты при ТМА), лейкоцитов (патологическая зернистость нейтрофилов при инфекциях, МДС, лейкозах и специфические включения в лейкоцитах при МУН9-синдроме), тромбоцитов (чрезмерное количество гигантских тромбоцитов при синдроме Бернара-Сулье и МУН9-синдроме или обнаружение мелких тромбоцитов при синдроме Вискотта-Олдрича и X-сцепленной тромбоцитопении). Для ИТП характерна только изолированная тромбоцитопения, остальные показатели – в пределах нормы; в ряде случаев допустимы признаки постгеморрагической анемии и ретикулоцитоз после массивной кровопотери, которая должна быть пропорциональна объему и продолжительности кровотечения, или признаки железодефицитной анемии (ЖДА), связанные с хронической необильной кровопотерей. При повторном динамическом исследовании клинического анализа крови его объем зависит от клинической ситуации.

- Рекомендуется всем пациентам выполнение биохимического анализа крови



общетерапевтического (общий белок, альбумин, мочевина, креатинин, билирубин общий, связанный (конъюгированный) и свободный (неконъюгированный), щелочная фосфатаза, АСТ, АЛТ, ЛДГ, сывороточное железо, глюкоза) [1, 10, 12-18].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: тест проводится для оценки функционального состояния внутренних органов, выявления сопутствующей патологии и нежелательных явлений терапии, для определения необходимости коррекции доз используемых лекарственных средств или применения альтернативных терапевтических мероприятий, а также необходимости назначения сопроводительной терапии.

- Рекомендуется: всем пациентам выполнение коагулограммы (ориентировочного исследования системы гемостаза) для дифференциальной диагностики с различными формами нарушений плазменного гемостаза и наследственными тромбоцитопениями с тромбоцитопатией [1, 10, 12-18].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: в некоторых случаях может потребоваться расширенная коагулограмма, включающая исследование активности фактора Виллебранда, агрегации тромбоцитов с АДФ, коллагеном, ристомиицином.

- Рекомендуется всем пациентам при подозрении на ИТП определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови, определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови, определение антигена (HBsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови, определение суммарных антител классов М и G (anti-HCV IgG и anti-HCV IgM) к вирусу гепатита С (Hepatitis C virus) в крови [1, 10, 12-18].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: тесты на ВИЧ и вирусы гепатита В и С проводятся независимо от их распространенности в месте проживания пациентов и наличия индивидуальных факторов риска, поскольку клинические проявления первичной ИТП и тромбоцитопении, ассоциированной с ВИЧ и гепатитом С, нередко аналогичны и могут на несколько лет опережать другие симптомы этих инфекций. При положительных серологических тестах следует проводить исследование полимеразной цепной реакции (ПЦР). Рекомендуется повторное исследование перед началом терапии ритуксимабом\*\*.

- Рекомендуется всем пациентам при подозрении на ИТП исследование уровня иммуноглобулина А в крови, исследование уровня иммуноглобулина М в крови, исследование уровня иммуноглобулина G в крови для дифференциальной диагностики с общей вариабельной иммунной недостаточностью и другими первичными иммунодефицитными состояниями (ПИДС) [1, 10, 12-18].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: следует обратить внимание, что исследование является информативным только до начала терапии внутривенным иммуноглобулином или минимум через 4 недели после окончания курса. Исследование рекомендуется проводить повторно пациентам, получившим терапию #ритуксимабом\*\*, для определения необходимости в проведении заместительной терапии иммуноглобулинами.

- Рекомендуется всем пациентам при подозрении на ИТП прямой антиглобулиновый тест (прямая проба Кумбса) [1, 10, 12-18].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: исследование проводят пациентам с анемией, сопровождающейся

ретикулоцитозом, для исключения синдрома Фишера-Эванса (сочетания иммунной тромбоцитопении и аутоиммунной гемолитической анемии), а также с целью дифференциальной диагностики с вторичной иммунной тромбоцитопенией на фоне иммунодефицитных и лимфопролиферативных заболеваний. Выявление положительной пробы Кумбса может быть ассоциировано с хронизацией ИТП и потребностью в длительной терапии.

- Рекомендуется всем пациентам при подозрении на ИТП определение основных групп по системе АВ0 и определение антигена D системы Резус (резус-фактор) с целью планирования гемотрансфузий по показаниям [1, 10, 12-18].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется всем пациентам при подозрении на ИТП молекулярно-биологическое исследование крови на вирус Эпштейна-Барра (Epstein-Barr virus), определение антител к цитомегаловирусу (Cytomegalovirus) в крови, определение антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусу Эпштейна-Барра (Epstein – Barr virus) в крови, определение антител к парвовирусу B19 (Parvovirus B19) в крови, определение антител к вирусу ветряной оспы и опоясывающего лишая (Varicella-Zoster virus) в крови для исключения вирус-индуцированной тромбоцитопении [1, 10, 12-18].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: при положительных серологических тестах на эти вирусы следует проводить исследование крови методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

- Рекомендуется пациентам при подозрении на вторичную иммунную тромбоцитопению определение содержания антинуклеарных антител к Sm-антигену, определение содержания антител к ДНК нативной, определение содержания антител к фосфолипидам в крови, определение содержания антител к тиреопероксидазе в крови, определение содержания антител к рецептору тиреотропного гормона (ТТГ) в крови, исследование уровня общего трийодтиронина (Т3) в крови, исследование уровня свободного трийодтиронина (СТ3) в крови, исследование уровня свободного тироксина (СТ4) сыворотки крови, исследование уровня общего тироксина (Т4) сыворотки крови, исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови [1, 10, 12-18].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: исследования могут иметь значение для определения терапевтической тактики, при подозрении на вторичную ИТП, особенно у пациентов подросткового возраста.

- Рекомендуется всем пациенткам пубертатного возраста проведение комплекса исследований по определению беременности [1, 10, 12-18].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: беременность может быть ассоциирована с умеренным физиологическим снижением количества тромбоцитов.

- Рекомендуется пациентам с атипичными анамнестическими, физикальными и/или лабораторными признаками получение цитологического препарата костного мозга путем пункции, цитологическое исследование мазка костного мозга (миелограмма) для дифференциальной диагностики ИТП с другими заболеваниями гематологической и негематологической природы [1, 10, 12-18].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: при любых атипичных клинических проявлениях заболевания (например, потеря массы тела, общее плохое самочувствие, лимфаденопатия, боли в костях, гепатоспленомегалия, лейкопения и другое) в дебюте или их появлении в процессе

наблюдения и терапии, а также при недостижении ответа после проведения первой линии терапии необходимо выполнение костномозговой пункции (КМП). Дополнением к морфологической оценке костного мозга может стать цитохимическое исследование микропрепарата костного мозга или исследование клеток костного мозга методом дифференциальной окраски хромосом для выявления клональных опухолевых клеток. Данные миелограммы не могут подтвердить диагноз ИТП, они позволяют лишь исключить депрессию кроветворения, миелодиспластический синдром (МДС), лейкоз или метастазы в костный мозг злокачественной опухоли. Для ИТП характерно повышенное или нормальное количество мегакариоцитов (МКЦ), их нормальные или крупные формы без морфологических аномалий. При отсутствии анамнестических и клинических признаков, указывающих на наличие злокачественной гемопатии, и выявлении только изолированной тромбоцитопении (т.е. при нормальном количестве эритроцитов и нейтрофилов) и нормальной морфологии лейкоцитов и тромбоцитов на мазке периферической крови, выполнение костномозговой пункции у детей не требуется, особенно, если принято решение не прибегать к медикаментозному лечению, направленному на повышение количества тромбоцитов, или в качестве лечения выбрано применение высоких доз иммуноглобулина человека нормального\*\* в лекарственной форме раствор для инфузий (ВВИГ\*\*). Назначение глюкокортикоидов (ГКС) также не является показанием к обязательному выполнению КМП при типичной клинической картине ИТП.

#### **2.4. Инструментальные диагностические исследования**

Инструментальные диагностические исследования: ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ) органов грудной и брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза, магнитно-резонансное исследование (МРТ) органов брюшной полости и головного мозга выполняются с дифференциально диагностической целью, для выявления сопутствующих заболеваний и осложнений.

- Рекомендуется выполнение КТ, МРТ внутренних органов пациентам с атипичными анамнестическими, физикальными и/или лабораторными признаками для дифференциальной диагностики ИТП с другими заболеваниями гематологической и негематологической природы, выявления сопутствующей патологии и осложнений ИТП [1, 10, 12-18].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: исследования проводят для выявления патологии органов грудной клетки, органов брюшной полости, почек, с целью исключения новообразований, аномалий развития внутренних органов, лимфопролиферативного синдрома, гемангиоматоза внутренних органов, а также внутренних кровоизлияний.

- Рекомендуется выполнение КТ, МРТ головного мозга пациентам с риском развития внутричерепного кровоизлияния, после травмы головы, при необъяснимой головной боли и развитии другой общемозговой симптоматики для исключения внутричерепного кровоизлияния [19-21].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: исследование рекомендуется пациентам на любом этапе диагностики и терапии при подозрении на внутричерепное кровоизлияние.

#### **2.5. Иные диагностические исследования**

Целью дополнительного исследования является выявление возможных альтернативных причин тромбоцитопении. Необходимость в проведении дополнительных диагностических исследований может возникнуть в ходе первичного обследования или при любой

длительности заболевания при выявлении ранее отсутствующих нетипичных для ИТП признаков, а также при резистентности или при потере достигнутого ранее ответа на ИТП-специфическую терапию. Следует также учитывать, что у некоторых пациентов ИТП может сочетаться с другими патологиями. Выявление дополнительных клинико-лабораторных особенностей у пациента может диктовать необходимость изменения в алгоритме диагностики и последующего лечения.

- Рекомендуется проведение дополнительного обследования пациентам с нетипичными для ИТП анамнестическими, клиническими и/или лабораторными признаками, при резистентности, потере ответа на ИТП-специфическую терапию и других случаях сомнения в диагнозе, а также при наличии сопутствующих заболеваний с целью уточнения причин тромбоцитопении и/или наличия сопутствующей патологии [1, 10, 12-18].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: исследование может включать повторный сбор анамнеза, физикальное обследование, повторную оценку мазка крови и другие обязательные и потенциально информативные исследования, а также цитологическое исследование мазка костного мозга (миелограмму), в случаях необходимости, с дополнительным выполнением проточной цитометрии, цитогенетического и молекулярно-генетического исследований. В трудных диагностических случаях следует рассматривать возможность выполнения генетических исследований на наследственные синдромы, сопровождающиеся тромбоцитопенией, недостаточностью костного мозга или ПИДС. Объем исследований определяется индивидуально в зависимости от предполагаемого альтернативного диагноза.

### **3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения**

Основной клинической целью лечения детей с ИТП является предотвращение серьезных, угрожающих жизни кровотечений [1, 10, 12-18]. В зависимости от длительности, тяжести заболевания и индивидуальных характеристик пациента дополнительными целями лечения являются: остановка кровотечений, снижение частоты и тяжести кровотечений, временное повышение количества тромбоцитов при ожидании ответа при ранних фазах заболевания, а также отсрочка脾эктомии или обеспечение удовлетворительного качества жизни при длительном течении заболевания.

Выработка оптимального плана терапии проводится на основании "клинической классификации" пациентов, учитывающей:

- Тяжесть геморрагических нарушений,
- Количество тромбоцитов,
- Сопутствующие состояния, заболевания и их лечение, а также качество жизни пациента, связанное с заболеванием.

При оценке тяжести кровотечений рекомендуется использование обновленной шкалы кровотечений у детей с ИТП (Таблица 3.1). Следует отметить, что тяжесть кожно-слизистого геморрагического синдрома не всегда является достоверным предиктором риска развития кровотечения, угрожающего жизни, например, внутричерепного кровоизлияния (ВЧК).

Таблица 3.1. Шкала кровотечений для детей с ИТП [18].

Степень	Клинические проявления	Тактика
0-я	- Отсутствуют	Наблюдение
1-я (незначительное)	- Минимальный кожный синдром ( $< 100$ петехии и/или $< 5$ мелких синяков $< 3$ см в диаметре) - Отсутствие кровоточивости со слизистых оболочек	Согласие на наблюдение
2-я (легкое)	- Множественный кожный синдром ( $> 100$ петехий и/или $> 5$ крупных синяков $> 3$ см в диаметре) - Отсутствие кровоточивости со слизистых оболочек	Согласие на наблюдение Лечение
3-я (умеренное)	- Наличие кровоточивости со слизистых оболочек - "Активный" образ жизни	Лечение для снижения степени тяжести до 1-ой или 2-ой
4-я (тяжелое)	- Кровоточивость со слизистых оболочек, приводящая к снижению уровня гемоглобина на $> 20$ г/л - Подозрения на внутреннее кровотечение	Лечение

Количество тромбоцитов в целом коррелирует с тяжестью геморрагических проявлений. У пациентов с экстремально низким содержанием тромбоцитов ( $< 10-20 \times 10^9/л$ ) риск тяжелых кровотечений выше. Дополнительно при выборе терапевтической тактики зачастую необходимо принимать во внимание широкий круг других медицинских и психосоциальных факторов [11-18]:

медицинские факторы:

- Тяжелая кровоточивость в анамнезе
- Травма (особенно травма головы!)
- Недавно перенесенные или планируемые инвазивные вмешательства
- Сопутствующие состояния и заболевания (головная боль, лихорадка, течение инфекционного заболевания или психическое заболевание и другое)
- Потребность в приеме лекарственных средств (например, НПВП или антикоагулянты)

психосоциальные факторы:

- Невозможность круглосуточно наблюдать пациента, надежно контролировать его поведение и защищать от травм (особенно детей младшего возраста)
- Удаленность места проживания от медицинского учреждения
- Приверженность терапии пациента или его семьи и другое

Для всех пациентов важно взвешивать преимущества и недостатки различных видов терапии, минимизировать риски развития нежелательных эффектов и обеспечить удовлетворительное качество жизни, сопряженное с заболеванием [11-18].

Современные виды специфической терапии основаны на известных патофизиологических механизмах развития ИТП. Последовательность в назначении

различных видов патогенетической терапии имеет название линий терапии. Препараты 1-ой (инициальной) линии терапии: ВВИГ\*\* и ГКС применяют при лечении пациентов с тяжелой впервые диагностированной ИТП и при проведении неотложной терапии с любой длительностью заболевания [16]. Для лечения пациентов с тяжелой ИТП при отсутствии или потере тромбоцитарного ответа на инициальную терапию применяют варианты последующих (2-ой и более) линий. Из медикаментозных препаратов для последующей терапии в настоящее время наиболее широко изучено действие агонистов тромбоэтиновых рецепторов (здесь и далее под агонистами тромбоэтиновых рецепторов понимаются отдельные препараты из группы "Другие гемостатические препараты для системного применения" (B02BX по АТХ классификации): ромиплостим\*\* и элтромбопаг\*\*) и моноклональных антител, #ритуксимаба\*\* [12, 16]. Другая медикаментозная терапия, включающая иммунодепрессанты, алкилирующие средства, противоопухолевые препараты, гормоны и некоторые другие, не прошедшие контролируемые клинические исследования, применяются в настоящее время у детей все реже, в случаях неэффективности или недоступности терапии, эффективность которой подкреплена надежными клиническими данными. Список современных видов терапии, применяемых в лечении ИТП у детей представлен в [приложении А3](#). Оценка эффективности терапии осуществляется по критериям, представленным в [разделе 7](#) [1, 13].

### 3.1. Терапия пациентов с впервые диагностированной ИТП

Основным вопросом терапии детей с впервые диагностированной ИТП является необходимость начала лечения, направленного на повышение количества тромбоцитов. К решению данного вопроса необходимо подходить комплексно, руководствуясь главным образом тяжестью геморрагического синдрома и индивидуальным риском развития тяжелого кровотечения, а не исключительно количеством тромбоцитов [10, 13-18]. Для детей с впервые диагностированной ИТП характерна тенденция к быстрому восстановлению количества тромбоцитов и редкость тяжелых кровотечений. Частота кровотечений, требующих терапии, составляет 30-56%; серьезных, клинически значимых кровотечений (4-ой степени тяжести) – не превышает 3-4% [13], а риск развития самого грозного осложнения ИТП, чреватого смертью пациента или тяжелыми инвалидизирующими последствиями, внутричерепного кровоизлияния – 0,2-1% [10, 13-18]. Основные факторы риска развития тяжелых угрожающих жизни кровотечений, в частности внутричерепного кровоизлияния, представлены в [разделе 7.2](#).

Для большинства детей с нетяжелой впервые диагностированной ИТП медикаментозное лечение не требуется, и в качестве терапевтической тактики может быть достаточно тщательного наблюдения и готовности назначить лечение при появлении предвестников угрожающего жизни кровотечения [10, 13-18]. Однако при этом необходимо учитывать, что в ряде случаев достоверно оценить индивидуальный риск возникновения тяжелых кровотечений у ребенка трудно [19-21]. Все пациенты с тяжелыми формами впервые диагностированной ИТП нуждаются в проведении инициальной специфической терапии препаратами, повышающими количество тромбоцитов. ([приложение А3](#)) [13-18]. В редких случаях могут потребоваться последующие виды терапии ([приложение А3](#)) [13-18].

- Рекомендуется динамическое наблюдение за пациентами с впервые диагностированной ИТП с незначительным и легким геморрагическим синдромом (1-2 степень тяжести) при отсутствии других медицинских и/или социальных факторов риска [13-18].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: пациенты с впервые диагностированной ИТП могут презентировать с

симптомов кровоточивости различной степени тяжести, который обычно коррелирует с количеством тромбоцитов. В целом риск развития тяжелой кровоточивости повышен при количестве тромбоцитов менее  $20-30 \times 10^9/\text{л}$ . Сопутствующие факторы также играют роль в гемостазе, что может вызвать необходимость в начале медикаментозной терапии при большем числе тромбоцитов. Выжидательная тактика у детей может применяться при возможности проведения регулярных повторных осмотров и круглосуточного обращения за медицинской помощью; для всех пациентов требуется динамический контроль за клиническим состоянием, оценка степени тяжести геморрагического синдрома и лабораторный мониторинг количества тромбоцитов; частота осмотров и лабораторных исследований зависит от тяжести геморрагического синдрома, тенденции (снижение или повышение) количества тромбоцитов и других индивидуальных факторов; при ухудшении состояния или "трансформации" в другое гематологическое заболевание требуется коррекция терапевтической тактики.

- Рекомендуется медикаментозное лечение пациентов с впервые диагностированной ИТП при умеренном геморрагическом синдроме (3 степень тяжести) и/или наличии других медицинских и/или социальных факторов риска [13-18].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: для пациентов с впервые диагностированной ИТП и умеренным геморрагическим синдромом (3 степень тяжести) может применяться выжидательная тактика, однако, учитывая, что пациенты с умеренным геморрагическим синдромом более подвержены риску развития тяжелых кровотечений, для этой группы пациентов часто требуются госпитализация.

- Рекомендуется неотложное медикаментозное лечение пациентов с впервые диагностированной ИТП при тяжелом геморрагическом синдроме (4 степень тяжести) при любом количестве тромбоцитов [13-18].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: дети должны быть госпитализированы для проведения неотложной медикаментозной терапии (см. [раздел неотложная терапия](#)).

- Рекомендуется для инициальной терапии пациентов с впервые диагностированной ИТП использовать ВВИГ\*\* по одной из схем [11-18, 22]:

- Курсовая доза 0,8-1 г/кг/курс в течение 1-го дня;

- Курсовая доза 1-2 г/кг/курс в течение 2-5 дней.

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: использование курсов ВВИГ\*\* наиболее предпочтительно для инициальной терапии детей с ИТП, но главным образом, при умеренном или тяжелом геморрагическом синдроме (3-4 степени) для купирования кровотечения или уменьшения степени его тяжести, а также пациентам с высоким риском развития тяжелого кровотечения при неэффективности ГКС.

- Рекомендуется использовать повторное введение ВВИГ\*\* в полной курсовой дозе для лечения пациентов с впервые диагностированной ИТП [11-18].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: повторное введение ВВИГ\*\* рекомендуется при продолжающемся или вновь развившемся кровотечении и при отсутствии удовлетворительного ответа (количество тромбоцитов менее  $50 \times 10^9/\text{л}$ ) через 24 часа после первого введения.

- Рекомендуется для инициальной терапии пациентов с впервые диагностированной ИТП использовать ГКС по одной из схем [11-18]:

- Преднизолон\*\* 1,5-2 мг/кг в сутки (стандартные дозы) per os на 21 день с постепенным снижением дозы до полной отмены;

- Дексаметазон\*\* 40 мг/кг в сутки (повышенные дозы) per os на 4 дня с одномоментной отменой, 1-3 курса

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: учитывая более медленное повышение количества тромбоцитов при использовании стандартных доз ГКС, такой режим предпочтительнее при отсутствии симптомов тяжелой кровоточивости или риска ее развития. Преимуществом применения повышенных доз является меньшая вероятность развития нежелательных явлений терапии ГКС. При отсутствии тромбоцитарного ответа в течение 2 недель рекомендуется более быстрое (в течение 1 недели) снижение доз препаратов до полной отмены. С осторожностью следует использовать курсы ГКС у детей, недавно перенесших тяжелые инфекции (например, грипп или ветряную оспу), при наличии контакта с ветряной оспой и при сопутствующих психиатрических заболеваниях.

- Рекомендуется при тяжелой впервые диагностированной ИТП при отсутствии эффекта от терапии 1-ой линии (резистентности) использование последующих видов терапии: ромиплостим\*\*, элтромбопаг\*\* (ромиплостим\*\* для детей младше 1-го года и/или при длительности заболевания менее 12 месяцев; элтромбопаг\*\* для детей младше 3-х лет и/или при длительности ИТП менее 6 месяцев – вне зарегистрированных показаний) или #ритуксимаб\*\* в стандартных дозировках [11-18]:

- Ромиплостим\*\* 1-10 мкг/кг в неделю подкожно (доза и длительность терапии подбираются индивидуально);

- Элтромбопаг\*\* 25-75 мг/сутки per os (доза и длительность терапии подбираются индивидуально);

- #Ритуксимаб\*\* 375 мг/м<sup>2</sup> x 4 еженедельных внутривенных введения.

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: для лечения пациентов, у которых сохраняются клинически значимые кровотечения и/или экстремально низкое количество тромбоцитов (менее 10-20 x 10<sup>9</sup>/л), сопряженное с повышенным риском развития кровоточивости, и/или другие медицинские факторы риска развития кровотечений при отсутствии или потере ответа на терапию 1-ой линии, со значительным нарушением качества жизни и нуждающихся в продолжении терапии, рассматриваются варианты последующей эффективной и безопасной терапии, такие как агонисты тромбопоэтиновых рецепторов (ромиплостим\*\*, элтромбопаг\*\*) и #ритуксимаб\*\*. При впервые диагностированной ИТП агонисты тромбопоэтиновых рецепторов и #ритуксимаб\*\* применяются в том же режиме, как при персистирующей и хронической ИТП.

### 3.2. Терапия пациентов с персистирующей ИТП

Пациенты с персистирующей ИТП, несмотря на отсутствие спонтанного ответа или достижение лишь транзиторного ответа на инициальную терапию, имеют меньшую длительность заболевания и более благоприятный прогноз в отношении достижения ремиссии, по сравнению с пациентами с хронической ИТП. Также как и для пациентов с впервые диагностированной ИТП, решение о продолжении лечения детей с персистирующей ИТП следует принимать руководствуясь не только количеством тромбоцитов, но и тяжестью геморрагического синдрома и индивидуальным риском развития тяжелого кровотечения. Учитывая сохраняющуюся вероятность спонтанного восстановления количества тромбоцитов у детей с длительностью заболевания менее 12 месяцев, терапевтический выбор следует делать в пользу медикаментозных видов лечения, взвешивая преимущества и недостатки каждого из них. Для пациентов с нетяжелой персистирующей ИТП, достигающих



транзиторного ответа при применении препаратов 1-ой линии, может применяться тактика наблюдения с терапией "по требованию". При тяжелой персистирующей ИТП, требующей регулярного лечения с целью предупреждения или купирования симптомов кровоточивости, сохранением факторов риска и значительным нарушением качества жизни, применяют терапию препаратами последующих линий. В качестве предпочтительного варианта терапии пациентов с тяжелой персистирующей ИТП рассматриваются агонисты тромбопоэтиновых рецепторов [13, 16, 23]. У части пациентов тромбоцитарный ответ может индуцировать применение ритуксимаба\*\* [16]. Другие виды медикаментозной терапии ИТП рекомендуется применять после тщательной оценки риска и пользы их назначения [16]. Выполнение脾эктомии не рекомендуется рассматривать по крайней мере до 12-ти месяцев от дебюта заболевания, за исключением редких тяжелых клинических случаев. Описание рекомендуемых видов последующей терапии представлено в [приложении А3](#).

- Рекомендуется динамическое наблюдение за пациентами с персистирующей ИТП при незначительным и легким геморрагическим синдромом (1-2 степень тяжести) при отсутствии других медицинских и/или социальных факторов риска [13-18].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: тактика наблюдения может применяться при возможности проведения регулярных повторных осмотров и круглосуточного обращения за медицинской помощью; требуется динамический контроль за клиническим состоянием с оценкой степени тяжести геморрагического синдрома и лабораторный мониторинг количества тромбоцитов; частота осмотров и лабораторных исследований зависит от тяжести геморрагического синдрома, тенденции (снижение или повышение) количества тромбоцитов и других индивидуальных факторов.

- Рекомендуется медикаментозное лечение пациентов с персистирующей ИТП при умеренном геморрагическом синдроме (3 степень тяжести) и/или при наличии других медицинских и/или социальных факторов риска [13-18].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: необходимо учитывать, что пациенты с умеренным геморрагическим синдромом более подвержены риску развития тяжелых кровотечений, для этой группы пациентов требуются госпитализация.

- Рекомендуется неотложное медикаментозное лечение пациентов с персистирующей ИТП при тяжелом геморрагическом синдроме (4 степень тяжести) при любом количестве тромбоцитов [13-18].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: дети должны быть госпитализированы для проведения неотложной медикаментозной терапии (см. [раздел Неотложная терапия](#)).

- Рекомендуется использовать курсы ВВИГ\*\* и ГКС для терапии детей с персистирующей ИТП по схемам, аналогичным с впервые выявленной ИТП [11-18].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: в случаях необходимости быстрого повышения количества тромбоцитов у пациентов с персистирующей ИТП применяют ВВИГ\*\* и ГКС в качестве терапии "по требованию" в режимах, аналогичных с впервые диагностированной ИТП, или неотложную терапию. Если пациент находился под наблюдением и ранее не получал терапию, то при любой длительности ИТП начинать терапию следует с препаратов 1-ой линии.

- Рекомендуется повторные дифференциально-диагностическое обследование пациентам с персистирующей ИТП с целью исключения иных возможных причин

тромбоцитопении [16-18, 23].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: при отсутствии улучшения состояния и сохранении потребности в продолжении лечения, выявлении новых клинико-лабораторных признаков заболевания необходимо повторить обязательные обследования и провести дополнительное обследование, основываясь на клинической ситуации.

- Рекомендуется использование агонистов тромбопэтиновых рецепторов (ромиплостим\*\*, элтромбопаг\*\*) в качестве предпочтительного последующего вида медикаментозной терапии пациентов при тяжелой персистирующей ИТП в стандартных дозировках (ромиплостим\*\* для детей младше 1-го года и/или при длительности заболевания менее 12 месяцев; элтромбопаг\*\* для детей младше 3-х лет и/или при длительности ИТП менее 6 месяцев – вне зарегистрированных показаний) [10, 13, 26-30, 14-18, 23-25]:

- Ромиплостим\*\* 1-10 мкг/кг в неделю подкожно (доза и длительность терапии подбираются индивидуально),

- Элтромбопаг\*\* 25-75 мг/сутки per os (доза и длительность терапии подбираются индивидуально).

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: при отсутствии спонтанной ремиссии или стабильного тромбоцитарного ответа на терапии 1-ой линии у детей с тяжелыми формами ИТП, несмотря на небольшую длительность заболевания, в качестве предпочтительного варианта последующей терапии следует рассматривать агонисты тромбопэтиновых рецепторов. Возможно применение ромиплостима\*\* и элтромбопага\*\* в рекомендуемом режиме, в том числе вне зарегистрированных показаний. При необходимости агонисты тромбопэтиновых рецепторов применяют в комбинации с препаратами первой линии. Если пациент находился под наблюдением и не получал прежде терапию 1-ой линии, назначение ромиплостима\*\* или элтромбопага\*\* не рекомендуется.

- Рекомендуется применение тактики со сменой одного вида агониста тромбопэтиновых рецепторов (ромиплостима\*\* или элтромбопага\*\*) на другой при тяжелой персистирующей ИТП в стандартных дозировках (ромиплостим\*\* для детей младше 1-го года и/или при длительности заболевания менее 12 месяцев; элтромбопаг\*\* для детей младше 3-х лет и/или при длительности ИТП менее 6 месяцев – вне зарегистрированных показаний) [10, 13, 34-38, 14-18, 31-33].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: для детей с тяжелыми формами заболевания при неэффективности, потере ответа, плохой переносимости или развитии нежелательных явлений терапии первым агонистом тромбопэтиновых рецепторов возможна смена на другой агонист тромбопэтиновых рецепторов в рекомендованном режиме, в том числе вне зарегистрированных показаний.

- Рекомендуется использование препарата #ритуксимаб\*\* в качестве последующего вида терапии при тяжелой персистирующей ИТП [12-18]:

- #Ритуксимаб\*\* 375 мг/м<sup>2</sup> x 4 еженедельных внутривенных введения

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: при отсутствии спонтанной ремиссии или стабильного тромбоцитарного ответа на терапии 1-ой линии, у детей с тяжелыми формами персистирующей ИТП может применяться ритуксимаб\*\*. Данный вид терапии предпочтителен при недостижении или потере ответа, плохой переносимости или развитии нежелательных явлений терапии агонистами тромбопэтиновых рецепторов, у пациентов подросткового возраста, особенно

женского пола и имеющих другие аутоиммунные заболевания [16].

- Рекомендуется использование курсов высоких доз ГКС при тяжелой персистирующей ИТП [11-18].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: для части пациентов могут рассматриваться повторные (2-6) курсы высоких доз дексаметазона\*\* в режимах, рекомендованных для инициальной и неотложной терапии.

- Рекомендуется выполнение спленэктомии у пациентов с персистирующей ИТП только в крайних, клинически тяжелых случаях [15-18].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: спленэктомия у детей должна быть отложена по крайней мере до 12-ти месяцев от постановки диагноза, за исключением случаев тяжелого заболевания, характеризующегося клинически значимыми рецидивирующими кровотечениями, со значительным нарушением качества жизни и сопровождающегося отсутствием ответа или непереносимостью рекомендованных вариантов медикаментозной терапии.

1. Рекомендуется использование иммунодепрессантов, алкилирующих средств, противоопухолевых препаратов при сохранении критериев тяжелой ИТП после неэффективности других рекомендованных вариантов терапии [13-18].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: другие существующие варианты лекарственных средств, применяемые в терапии ИТП, не проходили контролируемые клинические исследования, большинство из них характеризуется непредсказуемой вероятностью ответа и разнообразными побочными эффектами. Применение средств из данных групп следует рассматривать в качестве варианта терапии у небольшого числа пациентов, в случаях отсутствия эффекта от терапии, при наличии противопоказаний или при недоступности терапии средствами, эффективность и безопасность которых подкреплена более надежными клиническими данными.

### 3.3. Терапия пациентов с хронической ИТП

Тяжелая хроническая ИТП (хИТП) – достаточно редкое явление у детей. На основании инициальных клинических данных и лабораторного обследования спрогнозировать течение заболевания невозможно. Вид проводимого лечения в дебюте заболевания не влияет на вероятность хронизации ИТП. Важнейшим принципом лечения пациентов с хИТП является его максимальная индивидуализация. У части детей с хИТП геморрагический синдром может быть незначительным или легким, и в таких случаях медикаментозное лечение не требуется, за исключением терапии "по требованию", когда необходимость повышения количества тромбоцитов диктуется особенной клинической ситуацией или психосоциальными показаниями. Видами терапии "по требованию" также как при персистирующей ИТП являются ВВИГ\*\* или короткие курсы ГКС. У некоторых детей состояние может постепенно стабилизироваться даже при длительности заболевания более 12 месяцев. Для пациентов с тяжелой ИТП, у которых сохраняются частые и/или тяжелые эпизоды кровоточивости или длительно персистируют факторы риска, значительно нарушающие качество жизни, рекомендуется подбор оптимального варианта терапии из имеющихся. В настоящее время в качестве предпочтительного варианта лечения, способствующего снижению частоты и тяжести кровоточивости, поддержанию количества тромбоцитов на "безопасном" уровне, снижающего риск развития угрожающих жизни кровотечений и улучшающего качество жизни, следует рассматривать агонисты тромбоэтиновых рецепторов. В случаях недостижения или утраты ответа на один агонист

тромбопэтиновых рецепторов, следует рассмотреть возможность замены на другой агонист тромбопэтиновых рецепторов, а также применение ритуксимаба\*\* или выполнение спленэктомии. Описание основных видов последующей терапии см. в [приложении А3](#).

- Рекомендуется динамическое наблюдение за пациентами с хронической ИТП с незначительным и легким геморрагическим синдромом (1-2 степень тяжести) при отсутствии других медицинских и/или социальных факторов риска [13-18].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: для всех пациентов требуется динамический контроль за клиническим состоянием, оценка степени тяжести геморрагического синдрома и лабораторный мониторинг количества тромбоцитов; частота осмотров и объем других лабораторных исследований, кроме общего (клинического) анализа крови, зависит от клинической ситуации и индивидуальных особенностей течения заболевания у пациента; пациенты с отягощенным геморрагическим анамнезом должны иметь возможность круглосуточного обращения за медицинской помощью "по требованию".

- Рекомендуется медикаментозное лечение детей с хронической ИТП при умеренном геморрагическом синдроме (3 степень тяжести) и/или при наличии других медицинских и/или социальных факторов риска [13-18].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: необходимо учитывать, что пациенты с умеренным геморрагическим синдромом и/или имевшие в анамнезе геморрагические проявления 3-4 степени более подвержены риску развития повторных тяжелых кровотечений.

- Рекомендуется неотложное медикаментозное лечение пациентов с хронической ИТП при тяжелом геморрагическом синдроме (4 степень тяжести) при любом количестве тромбоцитов [13-18].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: все дети с тяжелым геморрагическим синдромом должны быть госпитализированы для неотложной терапии (см. [раздел Неотложная терапия](#)).

- Рекомендуется использовать курсы ВВИГ\*\* и ГКС для временного повышения числа тромбоцитов у пациентов с тяжелой хронической ИТП [11-18].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: в случаях необходимости быстрого повышения количества тромбоцитов у пациентов с хронической ИТП применяются дозы и режимы введения ВВИГ\*\* и ГКС аналогичные со схемами рекомендованными для впервые диагностированной ИТП или неотложной терапии.

- Рекомендуется повторные дифференциально-диагностическое обследование пациентам с хронической ИТП [13-18].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: при отсутствии улучшения состояния и сохранении потребности в продолжении лечения, выявлении новых клинико-лабораторных признаков заболевания с целью исключения альтернативных причин тромбоцитопении необходимо повторить обязательные обследования и провести дополнительное обследование, основываясь на клинической ситуации.

- Рекомендуется использование агонистов тромбопэтиновых рецепторов (ромиплостим\*\*, элтромбопаг\*\*) качестве предпочтительного последующего вида медикаментозной терапии при тяжелой хронической ИТП в стандартных дозировках

(ромиплостим\*\* для детей младше 1-го года и/или при длительности заболевания менее 12 месяцев; элтромбопаг\*\* для детей младше 3-х лет и/или при длительности ИТП менее 6 месяцев – вне зарегистрированных показаний) [10, 13, 26-30, 14-18, 23-25]:

- Ромиплостим\*\* 1-10 мкг/кг в неделю подкожно (доза и длительность терапии титруются индивидуально),

- Элтромбопаг\*\* 25-75 мг/сутки per os (доза и длительность терапии титруются индивидуально).

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: при тяжелой хИТП, протекающей с рецидивирующими клинически значимыми кровотечениями (3-4 степени) и/или экстремально низким количеством тромбоцитов (ниже 10-20 x 10<sup>9</sup>/л), сопряженным с высоким риском развития угрожающей жизни кровоточивости, в случаях отсутствия или потери ответа на инициальную или другую предшествующую терапию, в том числе ранее проведенную спленэктомию, при значительном нарушении качества жизни и сохранении потребности в продолжении терапии следует использовать агонисты тромбопоэтиновых рецепторов (ромиплостим\*\*, элтромбопаг\*\*); при необходимости агонисты тромбопоэтиновых рецепторов применяются в комбинации с другими препаратами.

- Рекомендуется применение тактики со сменой одного вида агониста тромбопоэтиновых рецепторов на другой в случаях тяжелой хронической ИТП в стандартных дозировках (ромиплостим\*\* для детей младше 1-го года и/или при длительности заболевания менее 12 месяцев; элтромбопаг\*\* для детей младше 3-х лет и/или при длительности ИТП менее 6 месяцев – вне зарегистрированных показаний) [10, 13, 34-38, 14-18, 31-33].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: для детей с тяжелым течением заболевания при неэффективности, потере ответа, плохой переносимости или развитии нежелательных явлений терапии первым агонистом ТПОртромбопоэтиновых рецепторов возможна смена на другой агонист тромбопоэтиновых рецепторов в рекомендованном режиме.

#### Примечание.

Нумерация пунктов дана в соответствии с официальным текстом документа.

2. Рекомендуется использование препарата #ритуксимаб\*\* в качестве последующего вида терапии при тяжелой хронической ИТП [12-18, 39]:

- #Ритуксимаб\*\* 375 мг/м<sup>2</sup> x 4 еженедельных внутривенных введения

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: при тяжелой ИТП и неэффективности, потере ответа, плохой переносимости или развитии нежелательных явлений терапии агонистами тромбопоэтиновых рецепторов, главным образом, у пациентов подросткового возраста, женского пола и имеющих другие аутоиммунные состояния

Рекомендуется выполнение спленэктомии при тяжелой хронической ИТП [13-18].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Спленэктомию редко показана детям с ИТП, возможность ее применения следует рассматривать у детей с клинически значимыми рецидивирующими кровотечениями и значительным нарушением качества жизни при отсутствии эффекта от всех доступных вариантов медикаментозной терапии. Проведение спленэктомии следует по возможности избегать до 5-6-летнего возраста. Перед выполнением спленэктомии необходимо повторно подтвердить диагноз ИТП путем исключения других возможных диагнозов, таких как

наследственная тромбоцитопения, костномозговая недостаточность, лекарственно-индуцированная тромбоцитопения, иммунодефицитные состояния, МДС и другие. Перед операцией следует повысить количество тромбоцитов до гемостатического уровня (более  $50 \times 10^9/\text{л}$ ), для этого используют ВВИГ\*\*, высокие дозы ГКС, при высоком риске кровотечений или при резистентности к ВВИГ\*\* и ГКС может применяться переливание тромбоконцентрата. Необходимо принимать во внимание пожизненный риск развития постспленэктомического сепсиса, тромбоза и злокачественных новообразований.

- Рекомендуется проведение профилактической вакцинации в соответствии с национальными календарем прививок и дополнительно против *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* перед спленэктомией [13-18].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Набор рекомендованных вакцин зависит от возраста и вакцинального анамнеза пациента. Для детей старше 6 лет рекомендованы 13-валентная вакцина для профилактики пневмококковых инфекций и 23-валентная вакцина для профилактики пневмококковых инфекций (с интервалом между двумя вакцинами не менее 4-8 недель), вакцина гемофильная тип b конъюгированная\*\* (нет МНН) и вакцина для профилактики менингококковых инфекций типа ACWY.

- Рекомендуется использование иммунодепрессантов, алкилирующих средств, противоопухолевых препаратов и комбинированной терапии в особых случаях при сохранении критериев тяжелой хронической ИТП после неэффективности других рекомендованных вариантов терапии [13-18].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: некоторые другие существующие лекарственные средства, применяемые в терапии ИТП, но не прошедшие контролируемые клинические исследования, имеют ограниченные данные об их эффективности и безопасности. В настоящее время эти средства стали рассматриваться в качестве последующих вариантов терапии реже, в случаях сохранения рецидивирующих, клинически значимых кровотечений, или длительно сохраняющегося высокого риска развития угрожающей жизни кровоточивости, при отсутствии эффекта от медикаментозной терапии, препаратами, прошедшими клинические исследования, или их недоступности. Перед началом терапии рекомендуется повторно оценить правильность установленного диагноза, провести исследование костного мозга, оценить потребность в терапии на основании выраженности геморрагического синдрома и риска развития тяжелого кровотечения, оценить адекватность доз предшествующей терапии, а также риск и пользу применения данных видов терапии. У пациентов, которым ранее была выполнена спленэктомия, следует исключить наличие добавочной селезенки.

- Не рекомендуется выполнение парциальной эмболизации селезеночной артерии и проведение плазмафереза для терапии ИТП у детей [16].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

### 3.4. Неотложное лечение

В случаях желудочно-кишечных, маточных, почечных, носовых кровотечений, кровоизлияний в головной мозг, орбиту и др. требуется неотложная терапия. В экстренных ситуациях необходимо быстрого повышения количества тромбоцитов, с этой целью используют комбинацию препаратов первой линии, включающую ВВИГ\*\* и ГКС в высоких дозах. Трансфузии тромбоцитарной массы способны максимально быстро повысить количество тромбоцитов в экстренных случаях. В экстренных ситуациях целесообразно ранее применение других вариантов терапии, таких как агонисты тромбопоэтиновых

рецепторов, способных предотвратить повторное снижение количества тромбоцитов, рецидив угрожающего жизни кровотечения или кровоизлияния. При тяжелых кровотечениях, например при ВЧК, данные об эффективности экстренной спленэктомии и (или) остановки кровотечения нейрохирургическим способом противоречивы, в любом случае хирургические методы следует применять в комбинации с неотложной медикаментозной терапией, направленной на повышение количества тромбоцитов [16].

- Рекомендуется применение для неотложной терапии ИТП курсов ВВИГ\*\* и ГКС в высокой дозе по одной из схем [11-18]:

- ВВИГ\*\* в курсовой дозе 1-2 г/кг, 1-2 дня, внутривенно

- Дексаметазон\*\* 20 мг/м<sup>2</sup>/сутки, 3 дня, внутривенно

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: в неотложной ситуации ВВИГ\*\*, высокие дозы ГКС или их комбинация способны эффективно и быстро повысить количество тромбоцитов.

- Рекомендуется применение для неотложной терапии ИТП трансфузий тромбоцитарной массы [13-18].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: трансфузии тромбоцитарной массы в комбинации с препаратами первой линии способны максимально быстро повысить количество тромбоцитов в экстренных случаях. Переливание тромбоцитов начинают с болюсного введения, затем переходят на продленную инфузию. При угрожающих жизни кровотечениях тромбоциты необходимо вводить в дозе, превышающей обычную в 2-3 раза [16].

- Рекомендуется рассмотреть возможность использование агонистов тромбопоэтиновых рецепторов (ромиплостим\*\*, элтромбопаг\*\*) в стандартных дозировках в качестве дополнительной терапии при неотложных ситуациях (ромиплостим\*\* для детей младше 1-го года и/или при длительности заболевания менее 12 месяцев; элтромбопаг\*\* для детей младше 3-х лет и/или при длительности ИТП менее 6 месяцев – вне зарегистрированных показаний) [13-18].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: агонисты тромбопоэтиновых рецепторов не всегда позволяют достигать быстрого тромбоцитарного ответа, но способны предотвратить повторное снижение количества тромбоцитов в случае утраты начального ответа на неотложную терапию. После ВЧК в связи с риском повторного кровотечения требуется продолжительное лечение.

### 3.5. Общие рекомендации

- Не рекомендуется длительное применение курсов ГКС [40].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Не рекомендуется назначение трансфузий донорских тромбоцитов для терапии впервые диагностированной, персистирующей и хронической ИТП, за исключением неотложной терапии [13-18].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: трансфузии тромбоцитарной массы не применяют для лечения ИТП из-за отсутствия длительного эффекта и риска развития аллоиммунизации, однако заместительные трансфузии возможны в качестве неотложной терапии при массивном некупируемом кровотечении.

- Рекомендуется использовать антифибринолитические средства (В02А по АТХ

классификации) при кровоточивости со слизистых оболочек [16] и гормональные пероральные контрацептивы для купирования маточных кровотечений [16].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: антифибринолитики противопоказаны при гематурии.

- Рекомендуется применение факторов свертывания крови (B02BD по АТХ классификации) в некоторых случаях [16].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: целесообразно при массивном кровотечении, связанном с травмой.

- Не рекомендуется применение анальгетиков и антипиретиков (N02B по АТХ классификации) пациентам с количеством тромбоцитов менее 50 x 10<sup>9</sup>/л за исключением крайней необходимости [16].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется занятие безопасными видами физической активности с учетом тяжести заболевания и индивидуальных особенностей пациента [16].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: посещение дошкольных, школьных учреждений и физические занятия ограничиваются в зависимости от тяжести заболевания и эффективности терапии.

- Рекомендуется проводить профилактические вакцинации по индивидуальным вакцинальным графикам [16].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: вакцинация является эффективным методом профилактики многих инфекционных заболеваний, но в некоторых случаях может быть ассоциирована с развитием аутоиммунных заболеваний, в том числе ИТП. Исследований, изучивших риск рецидива ИТП или усугубления тяжести течения ИТП после вакцинации, нет. Пациентам с ИТП рекомендуется проводить профилактические вакцинации по индивидуальному календарю вакцинаций. Не рекомендуется проведение вакцинаций во время иммуносупрессивной терапии. Интервал между ВВИГ\*\* и началом вакцинации должен составлять не менее 3-х месяцев. Не рекомендуется вакцинация живыми аттенуированными вакцинами. Вакцинация против кори и краснухи, которая сопряжена с несколько более высоким риском тромбоцитопении, выполняется детям, ранее не вакцинированным или однократно вакцинированным, после исследования титра поствакцинальных антител. В случаях, когда связь развития ИТП с вакцинацией не может быть полностью исключена, последующая вакцинация проводится после тщательного взвешивании всех рисков и преимуществ.

#### **4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации**

Методы реабилитации не разработаны

#### **5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики**

Учитывая возможную триггерную роль инфекций, аллергических реакций, психических травм в развитии рецидивов ИТП у детей, рекомендуется организация лечебно-профилактических мероприятий по санации очагов хронической инфекции при достижении тромбоцитарного ответа, своевременной терапии интеркуррентных заболеваний и сопутствующей патологии [16].



Диспансерное наблюдение пациентов с ИТП осуществляется в течение не менее двух лет для впервые диагностированной ИТП. В дальнейшем продолжительность наблюдения определяется достижением стабильного полного тромбоцитарного ответа. Пациентов с хронической ИТП и угрозой развития кровотечений наблюдают до перевода во взрослую медицинскую сеть. Пациенты с хронической ИТП с развитием симптомов кровоточивости или риском их развития, при количестве тромбоцитов менее  $100 \times 10^9/\text{л}$  направляются на медико-социальную экспертизу для оформления инвалидности [16].

- Рекомендуется наблюдение пациентов с хронической ИТП у врача-гематолога до перевода во взрослую медицинскую сеть [16].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: График диспансерного наблюдения устанавливается индивидуально для каждого пациента в зависимости от тяжести и длительности течения ИТП. При достижении ремиссии рекомендуются физикальные осмотры и лабораторная оценка количества тромбоцитов не менее 2-х раз в год.

## 6. Организация оказания медицинской помощи

Большинство пациентов с ИТП могут получать лечение амбулаторно.

### Показания для экстренной госпитализации:

- Впервые диагностированная ИТП с количеством тромбоцитов менее  $30 \times 10^9/\text{л}$
- Клинически значимое кровотечение (3-4 степени) при любой длительности ИТП

### Показания для плановой госпитализации в круглосуточный стационар:

- Необходимость проведения комплексного обследования, в том числе инвазивных диагностических исследований;
- Наличие индивидуальных факторов риска развития умеренного или тяжелого кровотечения (3-4 степени);
- Необходимость медикаментозной терапии ВВИГ\*\* и ГКС в высоких дозах;
- Необходимость терапии #ритуксимабом\*\*;
- Проведение хирургического лечения (спленэктомия);
- Наличие серьезные нежелательные явления на фоне проводимой терапии;
- Психосоциальные показания;

### Показания к выписке пациента из стационара:

- Купирование геморрагического синдрома и достижение тромбоцитарного ответа;
- Окончание курса терапии и улучшения состояния пациента.

## 7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

### 7.1. Факторы риска развития тяжелых кровотечений при ИТП у детей

Факторы [19-21].
1. Экстремально низкое количество тромбоцитов $< 10-20 \times 10^9/\text{л}$

2. Тяжелая кровоточивость в анамнезе
  3. Кровоточивость со слизистых оболочек, гематурия
  4. Кровоточивость из нескольких источников
  5. Возраст пациента младше 3-х лет и/или активное поведение
  6. Травма (особенно травма головы!)
  7. Предшествующее или планируемое хирургическое вмешательство
  8. Сопутствующие состояния и заболевания (например, головная боль, лихорадка, инфекция)
  9. Прием НПВП или антикоагулянтной терапии
- Следует отметить, что достоверно оценить риск развития кровотечения, угрожающего жизни (например, ВЧК) невозможно!

## 7.2. Критерии оценки ответа на терапию

Определение	Описание
Полный тромбоцитарный ответ	Количество тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ при отсутствии кровоточивости.
Парциальный тромбоцитарный ответ	Количество тромбоцитов $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$ (или 2-кратное увеличение их "базального" количества) при отсутствии кровоточивости.
Первоначальный (инициальный) тромбоцитарный ответ	Полный или парциальный ответ длительностью менее 1 недели после проведения инициальной терапии.
Транзиторный тромбоцитарный ответ	Полный или парциальный ответ длительностью от 1 до 6-ти недель после проведения инициальной терапии.
Длительный тромбоцитарный ответ	Полный или парциальный ответ длительностью более 6-ти месяцев после окончания терапии (или на фоне терапии, например, агонистами тромбопоэтиновых рецепторов).
Ремиссия	Сохранение полного тромбоцитарного ответа более 6 месяцев без применения специфической терапии.
Отсутствие тромбоцитарного ответа	Количество тромбоцитов $< 30 \times 10^9/\text{л}$ (или отсутствие 2-кратного увеличения их базального количества) и/или продолжающееся кровотечение.
Потеря тромбоцитарного ответа	Снижение количества тромбоцитов $< 30 \times 10^9/\text{л}$ и/или появление кровоточивости после достижения инициального, транзиторного или длительного ответа.
Длительность ответа	Время от достижения инициального, транзиторного или длительного ответа до его потери.
Рецидив	Снижение количества тромбоцитов $< 30 \times 10^9/\text{л}$ и/или появление кровоточивости после достижения ремиссии.
Длительность ремиссии	Время от достижения ремиссии до рецидива.

**Критерии оценки качества медицинской помощи**

N	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1	Выполнен общий (клинический) анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов на анализаторе и по мазку с исследованием морфологии эритроцитов, тромбоцитов, нейтрофилов, определением количества ретикулоцитов и СОЭ	5	C
2	Выполнен анализ крови биохимический общетерапевтический	5	C
3	Выполнена коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза): АЧТВ, протромбиновый индекс, тромбиновое время, фибриноген.	5	C
4	Выполнены исследование уровня иммуноглобулина А в крови, исследование уровня иммуноглобулина М в крови, исследование уровня иммуноглобулина G в крови	5	C
5	Выполнен прямой антиглобулиновый тест (прямая проба Кумбса)	5	C
6	Выполнены определение содержания антинуклеарных антител к Sm-антигену, определение содержания антител к ДНК нативной (по показаниям)	5	C
7	Выполнено цитологическое исследование мазка костного мозга (миелограмма) (по показаниям)	5	C
8	Проведена специфическая терапия (глюкокортикостероиды по различным схемам, внутривенный иммуноглобулин, спленэктомия, #ритуксимаб**, элтромбопаг**, ромиплостим**) (по показаниям)	5	C

**Список литературы**

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 an international working group. Blood. 2009; 113(11): 2386 – 93. DOI: 10.1182/blood-2008-07-162503.

2. Cines D.B., Bussel J.B., Liebman H.A., et al. The ITP syndrome: Pathogenic and clinical diversity. Blood. 2009; 113(26): 6511 – 21. DOI: 10.1182/blood-2009-01-129155.

3. Audia S., Mahévas M., Samson M., et al. Pathogenesis of immune thrombocytopenia.

Autoimmun Rev. 2017; 16(6): 620 – 32. DOI: 10.1016/j.autrev.2017.04.012.

4. McMillan R. Antiplatelet Antibodies in Chronic Adult Immune Thrombocytopenic Purpura: Assays and Epitopes. In: Journal of Pediatric Hematology/Oncology. J Pediatr Hematol Oncol; 2003. DOI: 10.1097/00043426-200312001-00013.

5. Fischer P., Jendreyko N., Hoffmann M., et al. Platelet-reactive IgG antibodies cloned by phage display and panning with IVIG from three patients with autoimmune thrombocytopenia. Br J Haematol. 1999; 105(3): 626 – 40. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1999.01407.x.

6. Kuwana M., Kaburaki J., Kitasato H., et al. Immunodominant epitopes on glycoprotein IIb-IIIa recognized by autoreactive T cells in patients with immune thrombocytopenic purpura. Blood. 2001; 98(1): 130 – 9. DOI: 10.1182/blood.V98.1.130.

7. Consolini R., Legitimo A., Caparello M.C. The centenary of immune thrombocytopenia – Part 1: Revising nomenclature and pathogenesis [Internet]. Vol. 4, Frontiers in Pediatrics. Front Pediatr; 2016. DOI: 10.3389/fped.2016.00102.

8. Zufferey A., Kapur R., Semple J. Pathogenesis and Therapeutic Mechanisms in Immune Thrombocytopenia (ITP). J Clin Med. 2017; 6(2): 16. DOI: 10.3390/jcm6020016.

9. Cines D.B., Cuker A., Semple J.W. Pathogenesis of immune thrombocytopenia [Internet]. Vol. 43, Presse Medicale. Presse Med; 2014. DOI: 10.1016/j.lpm.2014.01.010.

10. Johnsen J. Pathogenesis in immune thrombocytopenia: new insights. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2012; 2012: 306 – 12. DOI: 10.1182/asheducation.v2012.1.306.3798320.

11. Lakshmanan S., Cuker A. Contemporary management of primary immune thrombocytopenia in adults. J Thromb Haemost. 2012; 10(10): 1988 – 98. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2012.04876.x.

12. Journeycake J.M. Childhood immune thrombocytopenia: role of rituximab, recombinant thrombopoietin, and other new therapeutics. [Internet]. Vol. 2012, Hematology/the Education Program of the American Society of Hematology. American Society of Hematology. Education Program. Hematology Am Soc Hematol Educ Program; 2012. p. 444 – 9. DOI: 10.1182/asheducation.v2012.1.444.3806864.

13. 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.

14. Consolini R., Costagliola G., Spatafora D. The Centenary of Immune Thrombocytopenia-Part 2: Revising Diagnostic and Therapeutic Approach. Front Pediatr. 2017; 5: 179. DOI: 10.3389/FPED.2017.00179.

15. Provan D., Stasi R., Newland A.C., 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.

16. Provan D., Arnold D.M., Bussel J.B., et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019; 3(22): 3780 – 817. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000812.

17. Kühne T. Diagnosis and management of immune thrombocytopenia in childhood. Hamostaseologie. 2017; 37(1): 36-44. DOI: 10.5482/HAMO-16-06-0017.

18. Matzdorff A., Meyer O., Ostermann H., et al. Immune Thrombocytopenia – Current Diagnostics and Therapy: Recommendations of a Joint Working Group of DGHO, GHÖ, SGH, GPOH, and DGTI. Oncol Res Treat. 2018; 41 (Suppl. 5): 1-30. DOI: 10.1159/000492187.

19. Arnold D.M. Bleeding complications in immune thrombocytopenia. Hematol (United States). 2015; 2015(1): 237 – 42. DOI: 10.1182/asheducation-2015.1.237.

20. Iyori H., Bessho F., Ookawa H., et al. Intracranial hemorrhage in children with immune thrombocytopenic purpura. Ann Hematol. 2000; 79(12): 691 – 5. DOI: 10.1007/s002770000219.

21. Butros L.J., Bussel J.B. Intracranial hemorrhage in immune thrombocytopenic purpura: A retrospective analysis. J Pediatr Hematol Oncol. 2003; 25(8): 660 – 4. DOI: 10.1097/00043426-

200308000-00017.

22. Петров В.Ю. Внутривенные иммуноглобулины – препараты выбора в терапии иммунной тромбоцитопенической пурпуры у детей. Педиатрия. 2016; 95(4): 36-41.

23. Rodeghiero F., Ruggeri M. ITP and international guidelines: What do we know, what do we need? Press Medicale. 2014; 43(4P2). DOI: 10.1016/J.LPM.2014.02.004.

24. Ramaswamy K., Hsieh L., Leven E., et al. Thrombopoietic agents for the treatment of persistent and chronic immune thrombocytopenia in children. J Pediatr. 2014; 165(3). DOI: 10.1016/j.jpeds.2014.03.060.

25. Tarantino M.D., Bussel J.B., Blanchette V.S., et al. Romiplostim in children with immune thrombocytopenia: a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. Lancet. 2016; 388(10039): 45-54. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00279-8.

26. Bussel J.B., Buchanan G.R., Nugent D.J., et al. A randomized, double-blind study of romiplostim to determine its safety and efficacy in children with immune thrombocytopenia. Blood. 2011; 118(1): 28-36. DOI: 10.1182/blood-2010-10-313908.

27. Bussel J.B., Hsieh L., Buchanan G.R., et al. Long-term use of the thrombopoietin-mimetic romiplostim in children with severe chronic immune thrombocytopenia (ITP). Pediatr Blood Cancer. 2015; 62(2): 208 – 13. DOI: 10.1002/pbc.25136.

28. Bussel J.B., de Miguel P.G., Despotovic J.M., et al. Eltrombopag for the treatment of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia (PETIT): a randomised, multicentre, placebo-controlled study. Lancet Haematol. 2015; 2(8): e315 – 25. DOI: 10.1016/S2352-3026(15)00114-3.

29. Grainger J.D., Locatelli F., Chotsampancharoen T., et al. Eltrombopag for children with chronic immune thrombocytopenia (PETIT2): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. Lancet (London, England). 2015; 386(10004): 1649 – 58. DOI: 10.1016/S0140-6736(15) 61107-2.

30. Neunert C., Despotovic J., Haley K., et al. Thrombopoietin Receptor Agonist Use in Children: Data From the Pediatric ITP Consortium of North America ICON2 Study. Pediatr Blood Cancer. 2016; 63(8): 1407 – 13. DOI: 10.1002/PBC.26003.

31. 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. DOI: 10.1007/S12185-014-1731-7.

32. Scaramucci L., Giovannini M., Niscola P., et al. Reciprocal absence of cross-resistance between eltrombopag and romiplostim in two patients with refractory immune thrombocytopenic purpura. Blood Transfus. 2014; 12(4): 605. DOI: 10.2450/2014.0246.13.

33. Nakazato T., Ito C., Mihara A., et al. Successful treatment of eltrombopag-resistant refractory immune thrombocytopenia with romiplostim. Int J Hematol 2012 972. 2012; 97(2): 291 – 3. DOI: 10.1007/S12185-012-1253-0.

34. Piccin A., Amaddii G., Natolino F., et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura resistant to eltrombopag, but cured with romiplostim. Blood Transfus. 2014; 12 (Suppl 1): s149. DOI: 10.2450/2013.0289-12.

35. Sartori R., Candiottio L., Ruggeri M., et al. Immune thrombocytopenia successfully treated with eltrombopag following multiple therapies including romiplostim. Blood Transfus. 2014; 12 Suppl 1 (Suppl 1). DOI: 10.2450/2013.0135-13.

36. D'Arena G., Guariglia R., Mansueto G., et al. No cross-resistance after sequential use of romiplostim and eltrombopag in chronic immune thrombocytopenic purpura. Blood. 2013; 121(7): 1240 – 2. DOI: 10.1182/BLOOD-2012-11-465575.

37. Khellaf M., Viillard 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.

38. Suntsova E. V., Maschan A.A., Baydildina D.D., et al. Thrombopoietin receptor agonist switch in children with persistent and chronic severe immune thrombocytopenia: A retrospective

analysis in a large tertiary center. *Pediatr Blood Cancer*. 2019; 66(6): e27704. DOI: 10.1002/PBC.27704.

39. 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. DOI: 10.3324/HAEMATOL.2013.103291.

40. Aljebab F., Choonara I., Conroy S. Systematic Review of the Toxicity of Long-Course Oral Corticosteroids in Children. *PLoS One*. 2017; 12(1): e0170259. DOI: 10.1371/JOURNAL.PONE.0170259.

Приложение А1

### **Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций**

1. Масчан А.А., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заместитель генерального директора, директор Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий ФГБУ "НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева" Минздрава России

2. Новичкова Г.А., д.м.н., профессор, генеральный директор ФГБУ "НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева" Минздрава России

3. Кулагин А.Д., д.м.н., профессор кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии, заместитель главного врача по гематологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова.

4. Сунцова Е.В., врач-гематолог, ФГБУ "НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева" Минздрава России

5. Стефанов Д.Н., научный сотрудник, ФГБУ "НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева" Минздрава России

Приложение А2

### **Методология разработки клинических рекомендаций**

#### **Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:**

1. Врачи-гематологи
2. Врачи-педиатры
3. Студенты медицинских ВУЗов

**Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)**

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные

	рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

**Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)**

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением метаанализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования "случай-контроль"
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

**Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)**

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	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)
С	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)

## Порядок обновления клинических рекомендаций

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утвержденным КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3

## Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

### Инициальная терапия при ИТП у детей

Иммуноглобулин человека нормальный\*\* в лекарственной форме раствор для инфузий (ВВИГ\*\*). Применение ВВИГ\*\* является стандартным лечением ИТП у детей. Механизм действия ВВИГ\*\* связан с ингибцией FcγRIIIA-рецепторов и стимуляцией FcγRIIB-рецепторов, функцией которых является ингибция фагоцитоза, опосредуемого FcγRIIIA-рецепторами макрофагов селезенки []. Еще одним механизмом действия ВВИГ\*\* является блокада неонатальных Fc-рецепторов на поверхности эндотелиальных клеток и ускорение катаболизма всего пула плазменных иммуноглобулинов, в том числе антитромбоцитарных АТ. При впервые диагностированной ИТП показаниями к терапии препаратам группы ВВИГ\*\* являются активное кровотечение, высокий риск развития кровотечений или необходимость в подготовке к хирургическому вмешательству, а также отсутствие эффекта или развития нежелательных явлений после терапии ГКС. При персистирующей и хронической ИТП курсы ВВИГ\*\* применяют в качестве терапии "по требованию" для случаев необходимости быстрого повышения количества тромбоцитов, например, перед оперативными вмешательствами, удалением зубов или при травме. При современном режиме применения курсовая доза ВВИГ\*\* составляет 0,8-1 г/кг в течение одного дня или 2 г/кг в течение 2-х дней (2-ое введение ВВИГ\*\* проводится при количестве тромбоцитов ниже  $50 \times 10^9/\text{л}$  после первого введения). Учитывая возможность плохой переносимости инфузии ВВИГ\*\* за 1-2 дня, можно использовать режим: 0,4 г/кг в день в течение 5 дней (0,8-1 г/кг/курс). Эффективны 5% и 10% препараты ВВИГ\*\*. Общая эффективность в достижении тромбоцитарного ответа при использовании ВВИГ\*\* составляет 80%. Типичным для ВВИГ\*\* является начало увеличения количества тромбоцитов через 24-48 часов после первого введения, что делает лечение ВВИГ\*\* методом выбора при неотложной терапии и необходимости быстрого достижения безопасного количества тромбоцитов. Длительность ответа на ВВИГ\*\* в среднем составляет 1-4 недели. Важным преимуществом ВВИГ\*\* является то, что значимое повышение количества тромбоцитов в ответ на ВВИГ\*\* является доказательством иммунной природы ИТП и делает ненужным выполнение костномозговой пункции пациентам с впервые диагностированной ИТП, и наоборот, отсутствие повышения количества тромбоцитов в ответ на ВВИГ\*\* указывает на необходимость поиска других альтернативных причин тромбоцитопении. Основными нежелательным явлением ВВИГ\*\* являются инфузионные реакции в виде головной боли, ознобов и повышения температуры, которые чаще возникают после применения 2 г/кг, а также редкие случаи асептического менингита. Последнее осложнение, является доброкачественным и самоограниченным, но развивается зачастую очень быстро после инфузии ВВИГ\*\*, характеризуется яркой



клиникой в виде рвоты и головной боли и заставляет исключать внутричерепное кровоизлияние. Редким, но потенциально опасным осложнением ВВИГ\*\* является развитие острого внутрисосудистого гемолиза. Тромбозы, связанные с повышением вязкости крови при введении ВВИГ\*\*, у детей практически не встречаются.

Глюкокортикостероиды (ГКС). Благодаря своим многогранным иммуномодулирующим способностям (снижением выработки антитромбоцитарных АТ, уменьшением фагоцитоза тромбоцитов путем блокирования Fc-рецепторов, индукцией Т- и В-регуляторных клеток и другие) ГКС широко используются в лечении аутоиммунных заболеваний. Препараты из этой группы также являются стандартом терапии при ИТП, но должны применяться ограниченный период времени, поскольку побочные эффекты ГКС могут превышать их пользу. Существует несколько режимов применения ГКС:

- стандартные дозы (преднизолон\*\* 1-1,5-2 мг/кг в день per os в течение 21 дня с последующим постепенным снижением дозы);
- высокие дозы (дексаметазон\*\* 40 мг/кг в сутки per os на 4 дня с одномоментной отменой).

Общая частота достижения полного ответа одинакова для разных режимов (69-95%). Стандартный режим является наименее эффективным в отношении быстроты повышения количества тромбоцитов, в сравнении с ВВИГ\*\* и высокими дозами ГКС, однако длительный прием обеспечивает продленный терапевтический эффект. При лечении хронической ИТП следует избегать назначения длительных повторных курсов ГКС, поскольку они сопряжены с более высоким риском нежелательных явлений. Режим с применением повышенных доз позволяет быстрее достигать безопасного количества тромбоцитов без необходимости внутривенного введения и риска экзогенного гиперкортицизма. Использование высоких доз ГКС позволяет максимально быстро, в течение 24 часов, достигать безопасного количества тромбоцитов, что делает их препаратами выбора для неотложной терапии, в том числе в комбинации с ВВИГ\*\*. Вследствие короткой длительности терапии, применение высоких доз ГКС сопряжено с меньшим риском выраженного синдрома экзогенного гиперкортицизма, однако может вызывать характерные изменения поведения у детей. К неудобствам высоких доз ГКС относится необходимость повторного внутривенного введения при персистирующих и хронических фазах заболевания. ГКС в малых дозах (0,1-0,2 мг/кг в день) обладают прямым "вазопротективным" эффектом и могут уменьшать риск кровотечения, но в то же время известно, что при длительном приеме глюкокортикоиды вызывают истончение соединительной ткани и мышечной части сосудистой стенки.

## Последующая терапия

1. Агонисты тромбопоэтиновых рецепторов (АТХ группа Другие системные гемостатики). Препараты из группы агонистов тромбопоэтиновых рецепторов стимулируют специфические ТПО-рецепторы, что приводит к ингибированию апоптоза клеток-предшественников, усилению тромбоцитопоэза в костном мозге и повышению количества циркулирующих в крови тромбоцитов. Важной отличительной особенностью агонистов тромбопоэтиновых рецепторов является отсутствие иммуносупрессивного действия, присущего всем остальным препаратам, применяющимся в лечении ИТП. Агонисты тромбопоэтиновых рецепторов являются терапией выбора для 2-ой и последующих линий терапии пациентов с тяжелыми формами ИТП, при недостаточном ответе на ВВИГ\*\* и ГКС и другие виды терапии. В настоящее время оба препарата из группы агонистов тромбопоэтиновых рецепторов – Ромиплостим\*\* и Элтромбопаг\*\* широко изучены, прошли рандомизированные клинические исследования 1-3 фазы с плацебоконтролируемыми

группами пациентов различных возрастов и зарегистрированы для клинического применения у пациентов младше 18 лет при недостаточном ответе на ВВИГ\*\*, ГКС и другие предшествующие виды терапии, включая спленэктомию. Ромиплостим\*\* применяется у детей в возрасте 1-го года и старше при длительности заболевания более 12 месяцев; Элтромбопаг\*\* – в возрасте 3-х лет и старше при длительности заболевания более 6 месяцев.

А. Ромиплостим\*\* – пептидный агонист тромбопоэтиновых рецепторов. У детей ромиплостим\*\* применяют в дозе 1-10 мкг/кг в виде еженедельных подкожных инъекций, начальная доза может быть увеличена до 3 мкг/кг/неделю без риска развития тромбозов. Индивидуальная доза корректируется в зависимости от количества тромбоцитов. По результатам рандомизированных плацебоконтролируемых исследований безопасности и эффективности ромиплостима\*\* у пациентов с ИТП младше 18 лет, продемонстрировано, что его применение позволяет достигать частоты общего тромбоцитарного ответа от 71 до 88% и длительного тромбоцитарного ответа в 52%. У пациентов, получавших ромиплостим\*\*, отмечено постепенное снижение тяжести и частоты кровотечений, а также необходимости назначения сопутствующей и неотложной терапии, по сравнению с контрольной группой. Медиана времени до достижения ответа на ромиплостим\*\* варьирует от 2 до 9 недель. Средняя доза ромиплостима\*\*, необходимая для достижения ответа, у детей составила 9 мкг/кг (3-10 мкг/кг) и поддерживающая – 4,8 мкг/кг. Для детей характерны большие тромбоцитарные флюктуации от недели к неделе на постоянной дозе ромиплостима\*\*, что предположительно связано с частыми инфекциями и требует дополнительного контроля количества тромбоцитов между введениями препарата. Общий профиль нежелательных явлений ромиплостима\*\* у детей расценен как приемлемый. Наиболее частыми нежелательными явлениями являлись головная боль, инфекции верхних дыхательных путей и носовые кровотечения. У единичных пациентов могут образовываться нейтрализующие антитела к ромиплостиму\*\*.

В. Элтромбопаг\*\* – таблетированный непептидный агонист тромбопоэтиновых рецепторов – назначают в стартовой дозе 25-50 мг per os ежедневно в зависимости от возраста и корректируют до максимальной дозы 75 мг в сутки. По результатам рандомизированного плацебо-контролируемого исследования безопасности и эффективности элтромбопага\*\* у пациентов с ИТП до 18 лет, за период 24-недельного наблюдения 80% пациентов, получавших элтромбопаг\*\*, достигли количества тромбоцитов  $50 \times 10^9/\text{л}$  и более, в сравнении с 14% в контрольной группе, при этом длительного тромбоцитарного ответа достигли 40% пациентов, получавших элтромбопаг\*\*. Частота ответов была сходная в разных возрастных группах. Большинство пациентов, получавших базовую иммуносупрессивную терапию ИТП, перестали в ней нуждаться. Частота всех кровотечений за период наблюдения снизилась с 71% до 24%, а частота клинически значимых кровотечений – с 25% до 6% к 24 неделе терапии. Количество пациентов, получавших элтромбопаг\*\* и нуждавшихся в неотложной терапии было меньше, чем в контрольной группе. Медиана времени до достижения ответа при применении элтромбопага\*\* составила 20 дней. Средняя суточная доза элтромбопага\*\*, необходимая для поддержания ответа – 71 мг. Частота развития серьезных нежелательных явлений за период наблюдения среди пациентов, получавших элтромбопаг\*\*, составила 8%. Повышение печеночных трансаминаз, расценивалось как нежелательное явление, связанное с приемом препарата, однако данное явление разрешалось после снижения дозы или временной приостановки терапии элтромбопагом\*\*. Общий профиль нежелательных явлений расценен как приемлемый.

В целом агонисты тромбопоэтиновых рецепторов хорошо переносятся пациентами до 18 лет. Необходимость применения дополнительной терапии совместно с агонистами тромбопоэтиновых рецепторов варьирует от 9 до 47%. Частота достижения общего тромбоцитарного ответа составляет 60-71%, а длительного – около 50%. При продолжительном применении терапевтический эффект агонистов тромбопоэтиновых

рецепторов может сохраняться более 4 лет. После прекращения терапии у большинства пациентов количество тромбоцитов уменьшается до исходного значения и ниже в течение 2-3 недель, что может требовать возобновления терапии и/или назначения дополнительной терапии. В некоторых случаях достигается стойкая ремиссия, и лечение может быть успешно прекращено. Отмечено что у многих пациентов при терапии ромиплостимом\*\* и элтромбопагом\*\* не удается избежать эпизодов тромбоцитоза (тромбоциты выше  $400 \times 10^9/\text{л}$ ), но тромботических осложнений при этом не отмечено. При применении аТПОр может транзиторно усиливаться образование ретикулина или фиброза костного мозга, однако риск клинически значимых изменений незначителен. Риск развития тромботических осложнений у детей очень мал. В клинической практике агонисты тромбопоэтиновых рецепторов назначают пациентам с тяжелыми формами ИТП для обеспечения "безопасного" количества тромбоцитов, предохраняющего от развития угрожающих жизни кровотечений. Режим дозирования подбирается индивидуально (см. таблицы А3.1, А3.2). Однозначные рекомендации по длительности терапии агонистами ТПО-рецепторов в настоящее время отсутствуют. При достижении полного длительного (6-12 месяцев) тромбоцитарного ответа возможно медленное постепенное снижение дозы препаратов. В случае отсутствия или утраты ответа на один агонист тромбопоэтиновых рецепторов целесообразна замена на другой.

Таблица А3.1. Ориентировочная схема подбора дозы ромиплостима\*\* у пациентов с ИТП.

Количество тромбоцитов	Действия
$< 50 \times 10^9/\text{л}$	Доза повышается на 2 мкг/кг; максимальная доза 10 мкг/кг/неделю; контроль количества тромбоцитов не реже 1 раза в неделю.
$50-250 \times 10^9/\text{л}$	Продолжить терапию в прежней дозе по контролем числа тромбоцитов
$> 250$ и $< 400 \times 10^9/\text{л}$	При количестве тромбоцитов в этом интервале в течение 2-х последовательных недель доза может быть снижена на 1 мкг/кг (исключением может быть повышение числа тромбоцитов из-за применения дополнительной терапии)
$> 400 \times 10^9/\text{л}$	Доза не вводится (исключением может быть повышение числа тромбоцитов из-за применения дополнительной терапии); продолжить контроль количества тромбоцитов не реже 2-х раз в неделю. Следующая доза вводится после снижения тромбоцитов $< 200 \times 10^9/\text{л}$ и уменьшается на 1 мкг/кг.

Таблица А3.2. Ориентировочная схема подбора дозы элтромбопага\*\* у пациентов с ИТП.

Количество тромбоцитов	Действия
$< 50 \times 10^9/\text{л}$	3-5 лет: 25 мг 6-17 лет: 50 мг Увеличивать дозу на 25 мг до максимальной 75 мг/сутки Оценка переносимости.

50-200 x10 <sup>9</sup> /л	Продолжить терапию в прежней дозе Оценка переносимости.
200-400 x 10 <sup>9</sup> /л	Уменьшить суточную дозу на 25 мг и оценить эффект коррекции и принять решение о дальнейшей коррекции Оценка переносимости.
> 400 x 10 <sup>9</sup> /л	Остановить терапию, лабораторный контроль не реже 2 раз в неделю, возобновление терапии при снижении количества тромбоцитов ниже 200 x 10 <sup>9</sup> /л в уменьшенной на 25 мг дозе. Оценка переносимости.

2. #Ритуксимаб\*\*. Механизм действия ритуксимаба\*\* направлен на длительную деплецию пула зрелых В-лимфоцитов, в том числе продуцирующих аутореактивные АТ. У детей с ХИТП ритуксимаб\*\* позволяет достигать ответа в 40-60%, при этом у 30-60% ответивших достигается долгосрочная ремиссия (3-5 лет), не требующая поддержания. Пациенты, достигшие быстрого полного ответа, имеют наилучшие шансы на сохранение ремиссии в течение длительного срока. Разовая доза ритуксимаба\*\* составляет 375 мг/м<sup>2</sup>, частота введений – 1 раз в неделю, длительность курса – 4 введения. В литературе имеются сообщения о возможности применения альтернативных режимов дозирования: снижении дозы еженедельной дозы до 100 мг/м<sup>2</sup>, что связано с уменьшением общего плацдарма В-лимфоцитов в результате предыдущих этапов лечения, или двукратное назначение 750 мг/м<sup>2</sup> с интервалом в 2 недели и совместное применение с ГКС. Интервал до достижения ответа составляет от одной до нескольких недель. В целом переносимость ритуксимаба\*\* детьми хорошая, могут отмечаться инфузионные реакции и снижение уровня иммуноглобулинов класса G, требующее заместительной терапии. Кроме того, необходимо учитывать, что после лечения ритуксимабом\*\* возможна активация хронической вирусной инфекции и снижение выработки поствакцинальных антител на протяжении 6 месяцев. Возможность лечения ритуксимабом\*\* чаще рассматривается у пациентов подросткового возраста при неудачном лечении аТПОр. Несмотря на имеющийся опыт применения ритуксимаба\*\* при ИТП, по настоящее время ритуксимаб\*\* официально не зарегистрирован для лечения ИТП.

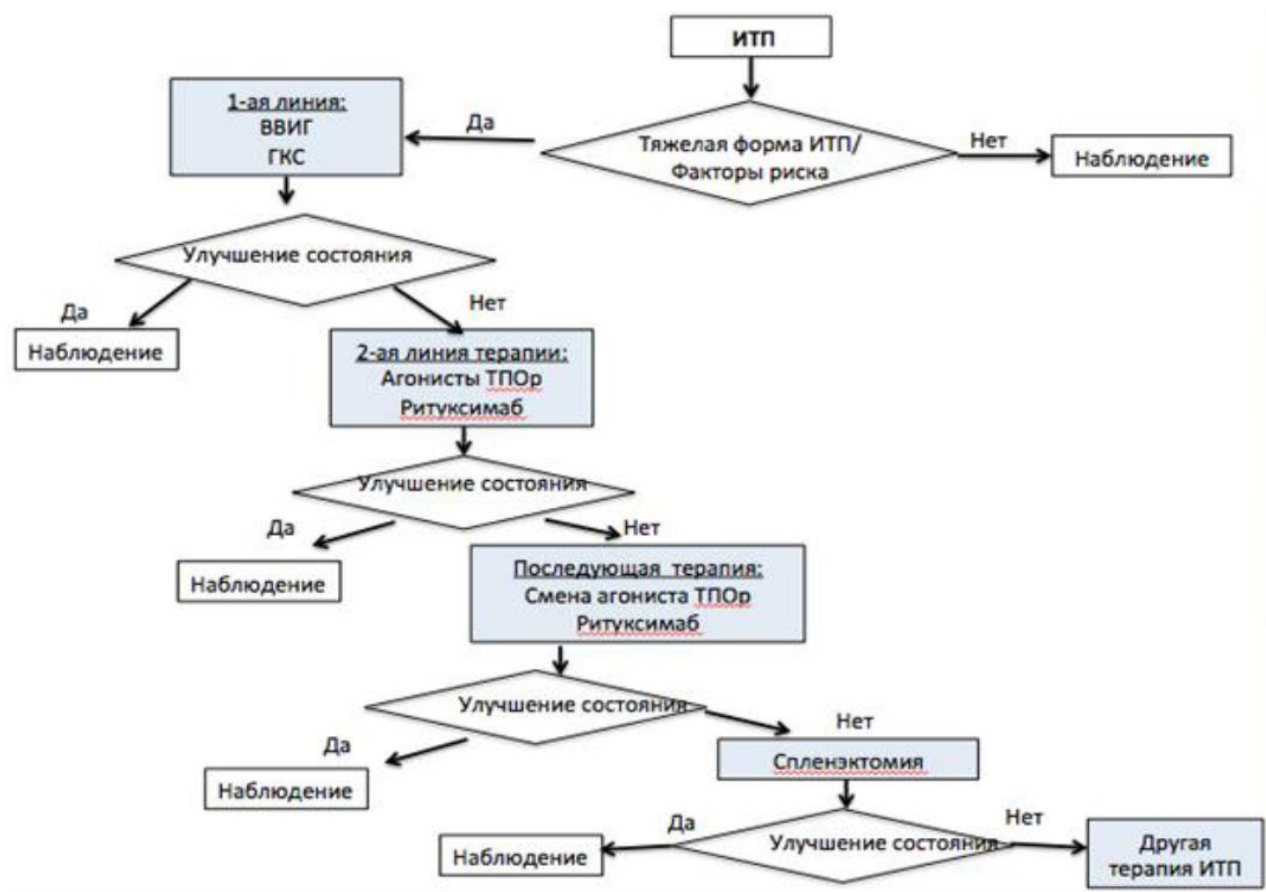
3. Спленэктомия. Оперативным методом лечения пациентов с ИТП, у которых не получено ответа или развился рецидив после медикаментозной терапии является спленэктомия. Эффект спленэктомии связан с удалением органа, где преимущественно происходит разрушение тромбоцитов, и со снижением синтеза антитромбоцитарных АТ долгоживущими плазматическими клетками. У детей решение о проведении спленэктомии всегда принимается индивидуально. К показаниям для спленэктомии можно отнести: тяжелую хроническую ИТП, протекающую без ремиссий с кровотечениями, существенно ухудшающими качество жизни; кровотечения, угрожающие жизни, и ИТП, требующую для поддержания безопасного количества тромбоцитов повторного токсичного лечения, а также отсутствие эффекта или развитие нежелательных явлений от консервативной терапии несколькими видами медикаментозной терапии. Принимая во внимание тенденцию к спонтанному разрешению ИТП у детей, спленэктомия не рекомендуется ранее 12-24 месяцев от установления диагноза, за исключением крайних обстоятельств. Особенно это касается детей младше 6 лет, у которых спленэктомия сопряжена со значительно повышенным риском тяжелых инфекций, вызванных пневмококком и H. Influenza.

Спленэктомия может приводить к долгосрочной ремиссии без поддерживающей терапии. При хронической ИТП как у взрослых, так и у детей эффективность спленэктомии составляет 80-88%. Согласно анализу результатов нескольких исследований спленэктомии у 589 детей, полной ремиссии удалось достичь у 74% из них, по результатам более поздних исследований частота ответа ниже, до 59%. Эффективность как открытой так и

лапароскопической спленэктомии одинакова. Время наступления ответа после спленэктомии может составлять от 1 до 24 дней. У 2/3 ответивших ремиссия сохраняется в течение минимум пяти лет. Частота осложнений спленэктомии колеблется в широких пределах и выше у взрослых пациентов, после лапаротомии – 12,9% пациентов, после лапароскопии – у 9,6%; летальность составляет соответственно 1,0% и 0,2%. В целом, лапароскопическая спленэктомия характеризуется меньшей частотой послеоперационных осложнений, сокращением срока госпитализации, более низкой интраоперационной кровопотерей и более быстрой реабилитацией пациентов. Развитие таких осложнений как кровотечение, инфекция и тромбоз требует дополнительных хирургических и терапевтических вмешательств, а также повторных продолжительных госпитализаций. Для профилактики тромботических осложнений всем пациентам в послеоперационный период выполняется контрольное УЗИ воротной вены с целью оценки кровотока и диагностики тромбоза и применяется профилактическое лечение антикоагулянтами (при числе тромбоцитов выше  $30-50 \times 10^9/\text{л}$ ). Кроме того, на протяжении всей жизни у пациентов, перенесших спленэктомию, сохраняется угроза развития неконтролируемой инфекции, вызванной *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*. Для профилактики инфекционных осложнений необходимы предварительная вакцинация, которую необходимо закончить минимум за 2 недели до оперативного вмешательства, а также постоянная ревакцинация и профилактический прием антибактериальной терапии по крайней мере первые 2(5) лет после спленэктомии.

## Приложение Б

## Алгоритмы действий врача



## Информация для пациента

Иммунная тромбоцитопения (ИТП) – аутоиммунное гематологическое заболевание, при котором снижается количество тромбоцитов в крови. Одной из причин низкого количества тромбоцитов является образование антител, связывающихся с антигенами тромбоцитов, это приводит к повышенному разрушению тромбоцитов, в первую очередь, в селезенке. Другие иммунные и неиммунные механизмы также могут быть вовлечены. Тромбоциты – это клетки, которые помогают останавливать кровотечение. При тромбоцитопении (снижении количества тромбоцитов) у пациентов появляются петехии, синяки, беспричинные или легко образующиеся гематомы, длительные кровотечения при порезах и других травмах, кровотечения с видимых слизистых оболочек (носовые и десневые) и кровотечения из других мест (почечные, желудочно-кишечные, маточные у девочек), могут развиваться кровоизлияния во внутренние органы, в том числе в головной мозг. Чем ниже количество тромбоцитов и больше длительность заболевания, тем выше может быть вероятность кровотечений и кровоизлияний.

При количестве тромбоцитов более  $50 \times 10^9/\text{л}$  тяжелые кровотечения случаются крайне редко, при  $20\text{-}50 \times 10^9/\text{л}$  – увеличивается риск возникновения кровотечений после травм и порезов, при количестве тромбоцитов менее  $20 \times 10^9/\text{л}$  могут возникать спонтанные кровотечения, а ниже  $5 \times 10^9/\text{л}$  вероятность спонтанных кровотечений наиболее велика. Но в некоторых случаях, даже при количестве тромбоцитов менее  $10 \times 10^9/\text{л}$ , геморрагический синдром у пациентов может не проявляться. Кроме количества тромбоцитов, риск кровотечений зависит от активности пациента и от некоторых других причин.

Обычно для детей характерно внезапное начало болезни, которое может развиваться через 2-3 недели после вирусной, бактериальной инфекции или после вакцинации. Зачастую заболевание может является самоограниченным процессом и разрешается в течение нескольких недель или месяцев. У подростков и взрослых пациентов чаще развивается хроническое заболевание, которое персистирует годами. Дать однозначный прогноз длительности заболевания при впервые установленном диагнозе практически невозможно. Однако известно, что около трети детей могут развить затяжную ИТП (длительностью более 3 месяцев), а 5-10% – тяжелое хроническое (длительностью более 1 года) или резистентное к терапии заболевание.

При впервые установленном диагнозе пациентам с низким количеством тромбоцитов (как правило, ниже  $20\text{-}30 \times 10^9/\text{л}$ ) проводится терапия первой линии внутривенными иммуноглобулинами или глюкокортикостероидами и эти же лекарственные средства применяют при затяжном и хроническом течении ИТП, в случаях когда необходимо быстро поднять количество тромбоцитов до безопасного значения (более  $50 \times 10^9/\text{л}$ ).

Дополнительно при тяжелой персистирующей и хронической ИТП, когда сохраняются тромбоцитопения ниже  $20 \times 10^9/\text{л}$  и кровотечения, применяются препараты второй линии (иммуносупрессанты, стимуляторы тромбоцитообразования), или выполняют операцию (удаление селезенки). Выбор вида лечения проводится индивидуально для каждого пациента, с учетом особенностей течения заболевания. Врач объяснит преимущества и недостатки каждого вида лечения для Вашего ребенка.

Кроме того, пациентам с ИТП рекомендуется избегать приема аспирина и нестероидных противовоспалительных средств при количестве тромбоцитов менее 40-50 x

10<sup>9</sup>/л, избегать контактные виды спорта и другую активность, сопряженную с риском травматизма, рекомендуется использовать средства защиты (шлем, наколенники, налокотники), для маленьких детей – обеспечить мягкие игровые зоны. Для профилактики кровоточивости десен рекомендуется использование мягких зубных щеток и посещать профилактические осмотры стоматолога.

Для детей с ИТП нет жестких диетических ограничений, рекомендуется соблюдать возрастную диету и не употреблять продукты, заведомо вызывающие у ребенка аллергические реакции. Рекомендуется достаточный прием воды и клетчатки для профилактики запоров, ограничить потребление малины, избегать уксус, чеснок, консерванты и продукты, содержащие хинин.

В всех случаях появления большого количества синяков или петехиальных элементов на коже; кровотечений из носа, десен, маточных кровотечений, обнаружении крови в моче или стуле; а также при рвоте, головной боли, слабости, обмороке, нарушении слуха или зрения и других жалобах необходимо незамедлительно обращаться за медицинской помощью! Родителям и старшим детям рекомендуется носить при себе медицинские документы с указанием диагноза и медикаментов, необходимых для оказания скорой помощи.

Приложение Г1-ГН

## Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Приложение Г1

### Шкалы оценки степени кровоточивости по ВОЗ и СТСАЕ

Название на русском языке: общие терминологические критерии нежелательных явлений.

Оригинальное название: Common Terminology Criteria for Adverse Events (СТСАЕ)

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcae\\_v5\\_quick\\_reference\\_8.5x11.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_8.5x11.pdf)

Тип: шкала оценки

Назначение: оценка тяжести кровоточивости

Содержание (шаблон), ключ (интерпретация):

Степень кровоточивости	Клинические проявления
0-я	- Отсутствуют
1-я	- Петехии (< 100) - Небольшие гематомы, синяки (< 10 см в диаметре) - Кровотечения со слизистых оболочек (нос, рот) - Носовое кровотечение (длительностью < 1 часа, но без необходимости лечения)

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Субконъюнктивальное кровоизлияние</li> <li>- Вагинальное кровотечение (необходимость не более 2-х прокладок в день)</li> </ul>
2-я (без трансфузионной зависимости)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Гематомы, синяки (&gt; 10 см в диаметре)</li> <li>- Носовое кровотечение (длительностью &gt; 1 часа или необходимость тампонады)</li> <li>- Ретинальное кровоизлияние без нарушения зрения</li> <li>- Вагинальное кровотечение (необходимость более 2-х прокладок в день)</li> <li>- Кровь в стуле, мелена, кровавая рвота, кровохарканье, гематурия</li> <li>- Кровотечения из мест пункций</li> <li>- Кровоизлияния в мышцы и суставы</li> </ul>
3-я (с трансфузионной зависимостью)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Носовое кровотечение</li> <li>- Кровотечения со слизистых оболочек (нос, рот)</li> <li>- Вагинальное кровотечение</li> <li>- Кровь в стуле, мелена, кровавая рвота, кровохарканье, гематурия</li> <li>- Кровотечения из мест пункций</li> <li>- Кровоизлияния в мышцы и суставы</li> </ul>
4-я (угроза жизни, постоянные потенциальные функциональные повреждения)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Кровоизлияние в ЦНС</li> <li>- Ретинальное кровоизлияние с нарушением зрения</li> <li>- Кровоизлияние в другие органы с функциональными нарушениями (суставы, мышцы, почки, легкие и др.)</li> <li>- Фатальное кровоизлияние (по STCAE 5-я степень)</li> </ul>

Новые, изданные в 2020-2021 гг. и официально утверждённые Минздравом РФ, клинические рекомендации (руководства, протоколы лечения) – на нашем сайте.

Интернет-ссылка:

[http://disuria.ru/load/zakonodatelstvo/klinicheskie\\_rekomendacii\\_protokoly\\_lechenija/54](http://disuria.ru/load/zakonodatelstvo/klinicheskie_rekomendacii_protokoly_lechenija/54).



Если где-то кем-то данный документ был ранее распечатан, данное изображение QR-кода поможет вам быстро перейти по ссылке с бумажной копии – в нём находится эта ссылка.