

УТВЕРЖДЕНО
Постановление
Министерства здравоохранения
Республики Беларусь
01.06.2017 № 53

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ
«Диагностика и лечение
пациентов с идиопатической
тромбоцитопенической
пурпурой»

ГЛАВА 1
ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

1. Настоящий клинический протокол устанавливает общие требования к диагностике и лечению идиопатической тромбоцитопенической пурпуры и предназначен для оказания медицинской помощи пациентам старше 18 лет в стационарных и амбулаторных условиях организаций здравоохранения, имеющих в своем составе гематологические отделения или гематологические консультативные кабинеты.

2. Для целей настоящего клинического протокола используются основные термины и их определения в значениях, установленных в Законе Республики Беларусь от 18 июня 1993 года «О здравоохранении» в редакции Закона Республики Беларусь от 20 июня 2008 года (Ведамасці Вярхоўнага Савета Рэспублікі Беларусь, 1996 г., № 21, ст. 380; Национальный реестр правовых актов Республики Беларусь, 2008 г., № 159, 2/1460), а также следующие определения:

тромбоцитопения - снижение количества тромбоцитов в крови ниже $150 \times 10^9/\text{л}$ при нормальных границах значений $150 - 450 \times 10^9/\text{л}$;

идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура – заболевание, характеризующееся снижением уровня тромбоцитов ниже $100 \times 10^9/\text{л}$ и обусловленное выработкой антител к антигенам тромбоцитов. Наименование нозологической формы заболевания (шифр по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра, принятой в 1989 году сорок третьей сессией Всемирной ассамблеи здравоохранения): D69.3 Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура.

3. По степени тяжести тромбоцитопении подразделяют на:

легкую тромбоцитопению – количество тромбоцитов в крови от 100 до $150 \times 10^9/\text{л}$;

умеренную тромбоцитопению - количество тромбоцитов в крови от 50 до $100 \times 10^9/\text{л}$;

тяжелую тромбоцитопению - количество тромбоцитов в крови менее $50 \times 10^9/\text{л}$.

4. По длительности заболевания идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру подразделяют на:

впервые выявленная;

персистирующая - длительность заболевания от 3 до 12 месяцев (не достигшие ремиссии пациенты, рецидивы);

хроническая - длительность заболевания более 12 месяцев.

5. Патогенетически тромбоцитопении обусловлены ускоренным распадом или потреблением тромбоцитов, снижением их продукции, секвестрацией (депонированием) тромбоцитов.

5.1. Ускоренное разрушение или потребление тромбоцитов, встречается у пациентов: с иммунными тромбоцитопениями (идиопатические тромбоцитопении (далее - ИТП)); симптоматическими тромбоцитопениями (тромбоцитопения при системной красной волчанке); при диссеминированном внутрисосудистом свертывании; при возникновении микроангиопатических синдромов (HELLP-синдром, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, гемолитический уремический синдром); гестационная тромбоцитопения.

5.2. Снижение образования тромбоцитов (сопровождается уменьшением количества мегакариоцитов в костном мозге) встречается у пациентов с лейкозами, при апластической анемии, при дефиците фолиевой кислоты, при приеме лекарственных средств, при вирусных инфекциях.

5.3. Секвестрация (депонирование) тромбоцитов – накопление тромбоцитов в увеличенной селезенке пациента. Наблюдается при циррозах, лимфомах, болезни Гоше и других.

ГЛАВА 2 ДИАГНОСТИКА ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКОЙ ПУРПУРЫ

6. Первичная диагностика ИТП проводится в организациях здравоохранения врачами различных специальностей.

6.1. Диагностическими критериями постановки диагноза ИТП являются:

снижение количества тромбоцитов в общем анализе крови;

появление петехиально-пятнистой кровоточивости на кожных покровах и слизистых.

6.2. Верификация диагноза ИТП и дифференциация с вторичными тромбоцитопениями осуществляется в организациях здравоохранения, имеющих в своем составе гематологические отделения или гематологические консультативные кабинеты.

7. К группе риска развития вторичных тромбоцитопений относятся пациенты со следующими патологическими состояниями:

наличие заболевания, вызванного вирусом иммунодефицита человека, наличие вирусного гепатита, других инфекций, а также аутоиммунных заболеваний, иммунодефицитных состояний, лимфопролиферативных заболеваний, после вакцинации;

заболевания печени (включая алкогольный цирроз печени);

прием лекарственных средств (нестероидные противовоспалительные лекарственные средства, противотуберкулезные лекарственные средства, противоопухолевые лекарственные средства), злоупотребление алкоголем, употребление хинина (в том числе в напитках);

заболевания крови (миелодиспластический синдром, лейкемии, фиброз костного мозга, апластическая анемия, мегалобластная анемия, метастатическое поражение костного мозга);

трансфузии компонентов крови (посттрансфузионная пурпура);

врожденная тромбоцитопения (синдромы Вискота Олдрича, Бернара Сулье, тип Ib болезни Виллебранда и другие).

8. Клиническая картина ИТП.

8.1. Клиническим проявлением ИТП является только геморрагический синдром по типу петехиально-пятнистой кровоточивости.

8.2. Наличие выраженной спленомегалии свидетельствует о вторичной тромбоцитопении.

8.3. Лихорадка, потеря массы тела, гепатомегалия, лимфаденопатия свидетельствуют о возможном наличии ВИЧ-инфекции, системной красной волчанки, лимфопролиферативного заболевания как причин вторичной тромбоцитопении.

9. Обязательная диагностика:

9.1. общий анализ крови:

для ИТП характерна изолированная тромбоцитопения без изменений со стороны других ростков кроветворения;

для ИТП нехарактерны изменения морфологии клеток крови и лейкоцитарной формулы. Изменения морфологии клеток крови и лейкоцитарной формулы определяются при вторичной тромбоцитопении: шизоциты при тромботической тромбоцитопенической пурпуре и

гемолитико-уремическом синдроме; увеличенное количество гигантских тромбоцитов или малых тромбоцитов при врожденной тромбоцитопении, наличие агрегатов тромбоцитов в мазках крови – в пользу псевдотромбоцитопении, связанной со стабилизацией крови этилендиаминтетрауксусной кислотой;

9.2. цитологическое исследование мазка костного мозга (подсчет формулы костного мозга) или гистологическое исследование препарата костного мозга для исключения причин вторичной тромбоцитопении у пациентов с симптомами системного заболевания кроветворной ткани, а также для обоснования целесообразности выполнения спленэктомии;

9.3. для исключения вторичной тромбоцитопении клинически неотличимой от ИТП проводится исследование на наличие: антител к вирусам иммунодефицита человека (HIV); гепатита С (анти-HCV); антигена вируса гепатита В (HBsAg);

9.4. для исключения наследственных иммунодефицитных заболеваний, как причин вторичной тромбоцитопении проводится количественное определение сывороточных иммуноглобулинов;

9.5. для диагностики аутоиммунной гемолитической анемии и в случае предполагаемой терапии анти-D-иммуноглобулином проводится прямая проба Кумбса.

10. Дополнительная диагностика:

проведение скрининговых тестов на антифосфолипидный синдром; определение антитиреоидных антител и функции щитовидной железы;

исследования по особым показаниям: количественное или качественное определение ДНК (РНК) вирусов гепатита А, В, С, D, G; ДНК цитомегаловируса; вируса Эпштейн-Барр; антител к вирусам гепатита В (анти-HBsAg) и другим вирусам или бактериям.

ГЛАВА 3 ЛЕЧЕНИЕ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКОЙ ПУРПУРЫ

Лечение ИТП проводится в организациях здравоохранения, имеющих в своем составе гематологические отделения или гематологические консультативные кабинеты.

11. При определении показаний к началу терапии ИТП учитывают: выраженность кровоточивости;

наличие сопутствующих заболеваний (артериальная гипертензия, сахарный диабет, хроническая сердечно-сосудистая недостаточность, ожирение, остеопороз и другие);

возможные осложнения планируемой терапии;

профессиональные риски травматизации;

толерантность к побочным эффектам предлагаемой терапии;

необходимость оперативных вмешательств;

мотивацию пациента к лечению;

употребление лекарственных средств, которые могут спровоцировать кровоточивость на фоне тромбоцитопении (непрямые антикоагулянты, противовоспалительные лекарственные средства, ненаркотические анальгетики);

возраст пациента (старше 60 лет);

кровотечения в анамнезе.

12. Лечение не показано пациентам с уровнем тромбоцитов в общем анализе крови более $50 \times 10^9/\text{л}$ при отсутствии кровоточивости, обусловленной дисфункцией тромбоцитов, травмами, оперативными вмешательствами, сопутствующими заболеваниями, антикоагулянтной терапией.

13. Терапия первой линии (начальная терапия для впервые выявленных пациентов).

13.1. Стандартная начальная терапия.

13.1.1. Кортикостероиды для системного применения в одном из следующих вариантов:

дексаметазон в дозе 40 мг/сутки, перорально в 1 прием в течение 4 дней, 1-4 дни цикла с интервалом 14-28 дней, 3-4 цикла;

метилпреднизолон в дозе 30 мг/кг/сутки внутривенно в виде 1 часовой инфузии в течение 3 дней. Снижение дозы ступенчато 20мг/кг/сутки внутривенно 4-6 дни, 10мг/кг/сутки внутривенно 7-9 дни с переходом на пероральный прием преднизолона в дозе 1мг/кг/сутки;

преднизолон в дозе 0,5-2 мг/кг/сутки перорально до подъема уровня тромбоцитов выше $30-50 \times 10^9/\text{л}$. При достижении эффекта необходимо быстрое снижение дозы вплоть до его отмены. При отсутствии эффекта продолжительность терапии преднизолоном не должна превышать 4 недель.

13.1.2. Иммуноглобулин человека нормальный (для внутривенного введения): для исходного лечения используется доза 0,4 г/кг, вводимая 5 дней подряд или от 0,4 до 1 г/кг однократно, или в течение 2 последовательных дней. При необходимости в дальнейшем можно вводить 0,4 г/кг с интервалами от 1 до 4 недель для поддержания достаточного уровня тромбоцитов.

Ответ на терапию достигается в течение от 24 часов до 2-4 дней от начала. Эффект транзиторный, уровень тромбоцитов в общем анализе крови пациента возвращается к исходному уровню в течение 2-4 недель.

Для пациентов с дефицитом иммуноглобулина А обязательны лекарственные средства с минимальным содержанием иммуноглобулина А (не более 0.2 мг/мл).

14. Ургентная терапия. Показания к экстренному восстановлению гемостатически достаточного уровня тромбоцитов возникают при необходимости оперативных вмешательств, угрозе или развитии кровотечения в центральную нервную систему, желудочно-кишечный тракт, мочевыделительную систему.

14.1. Для остановки кровотечения применяют введение высоких доз иммуноглобулина человеческого нормального (для внутривенного введения) - 1 г/кг, в том числе в сочетании с кортикостероидами.

14.2. Высокие дозы метилпреднизолона 30 мг/кг/сутки внутривенно в виде 1 часовой инфузии.

14.3. Применение с гемостатической целью трансфузии донорских тромбоцитов, а также экстренная спленэктомия.

14.4 Мероприятия общего порядка: отмена лекарственных средств, снижающих функцию тромбоцитов; медикаментозное прекращение менструации; минимизация травматичности оперативного вмешательства; применение ингибиторов фибринолиза для предупреждения рецидивирующих кровотечений, кровотечений при проведении оперативного вмешательства и лечения зубов: аминокaproновая кислота по 1-4 г каждые 4-6 часов (до 24 г в сутки) внутрь.

15. Терапия второй линии. При неэффективности применения кортикостероидов и иммуноглобулина человеческого нормального (для внутривенного введения) переходят к терапии второй линии.

15.1. Спленэктомия является методом выбора в рамках терапии второй линии. Спленэктомию выполняют не ранее, чем через 6 месяцев после установления диагноза.

16. Наличие противопоказаний к спленэктомии или отсутствие согласия пациента на операцию делают необходимым применение медикаментозной терапии второй линии.

16.1. Моноклональные антитела.

Ритуксимаб применяют в дозе 375 мг/м² 1 раз в неделю, внутривенно капельно (начальная скорость инфузии 50 мг/ч, при отсутствии реакций гиперчувствительности возможно повышение скорости на 50 мг/ч каждые 30 мин (до 400 мг/ч)), курс лечения составляет 4 недели.

Высокий уровень ответа дает сочетание ритуксимаба с высокими дозами дексаметазона.

Ритуксимаб абсолютно противопоказан пациентам с активным гепатитом В.

Назначение ритуксимаба возможно только решением консилиума с обязательным участием врачей-гематологов после получения информированного согласия пациента.

16.2. Элтромбопаг (агонист рецепторов тромбopoэтина) назначается в дозах 25, 50 и 75 мг/сутки внутрь однократно. Лекарственное средство показано пациентам с хронической ИТП, у которых была проведена спленэктомия и которые не отвечают на лечение кортикостероидами и иммуноглобулинами, а также пациентам, имеющим противопоказания к спленэктомии, как терапии второй линии.

Элтромбопаг назначается на длительное время для поддержания числа тромбоцитов свыше $50 \times 10^9/\text{л}$. Ответ у всех групп пациентов достигается через 1-2 недели терапии. Терапию можно считать неэффективной, если пациент не дает ответа на нее в течение 4-х недель. У пациентов, принимающих элтромбопаг, можно уменьшить объем сопутствующей терапии либо отменить ее полностью.

16.3. Этапы терапии элтромбопагом:

период подбора (титрования) дозы: старт с 50 мг/сутки перорально, шаг вверх/вниз 25 мг/сутки перорально, с временным интервалом 2-3 недели;

период стабильной (после стабилизации числа тромбоцитов) терапии;

период отмены.

16.3.1. При отмене возможно возникновения «рикошетной» тромбоцитопении, которая имеет транзиторный характер (разрешается через 2-3-4 недели), однако в этот период может потребоваться дополнительное назначение кортикостероидов или внутривенного иммуноглобулина для снижения риска кровотечений.

16.3.2. При снижении уровня тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$ в общем анализе крови, показано возобновление приема (возврат к прежней дозе) элтромбопага, поскольку снижения эффективности элтромбопага при длительном применении и (или) повторных назначениях не наблюдается.

Оптимальным путем профилактики данного явления является постепенная отмена элтромбопага.

При отмене элтромбопага контроль уровня тромбоцитов в общем анализе крови пациента проводится с частотой 1 раз в неделю в период снижения дозы и отмены лекарственного средства, в том числе в течение одного месяца после полной отмены.

17. При подготовке к плановым хирургическим вмешательствам (спленэктомия и другие), при травматических повреждениях с целью

снижения риска кровотечений возможно краткосрочное назначение элтромбопага в дозе 50-75 мг/сутки перорально.

18. Лекарственные средства второй линии, назначаемые решением консилиума с участием врачей-гематологов:

циклоспорин в дозе 5 мг/кг в день в течение 6 дней, затем 2,5-3 мг/кг/сутки под контролем уровня лекарственного средства в крови (100-200 нг/мл);

микофенолата мофетил назначают в прогрессирующих дозах от 250 мг до 1000 мг/сутки 2 раза в неделю в течение 3 недель;

даназол назначают в дозе 200 мг 2-4 раза в сутки (10-15 мг/кг/сутки внутрь);

азатиоприн назначают в дозе 150 мг/сутки (1-2мг/кг/сутки);

циклофосфамид назначают в дозе 1-2 мг/кг в сутки внутрь минимум 16 недель или внутривенно 0,3-1г/м² 1-3 введения каждые 2-4 недели. Назначают пациентам резистентным к глюкокортикостероидам и с рецидивами после спленэктомии, ответ на терапию обычно регистрируется в течение 8 недель;

винкристин назначают в дозе 1-2 мг в неделю, 1-3 недели (до 6 мг) только внутривенно, с интервалом в 1 неделю, доза индивидуальна. Необходима индивидуальная коррекция дозы винкрестина на основе клинического ответа на лечение и выраженности токсических эффектов.

19. Лечение пациентов с ИТП в случае отсутствия эффекта после терапии первой или второй линий.

19.1. Элтромбопаг применяют в дозе 25-75 мг ежедневно внутрь.