

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ПЕРВИЧНОЙ ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКОЙ ПУРПУРЫ (ИТП) У ДЕТЕЙ (По итогам совещания совета экспертов)

УО Белорусский государственный медицинский университет<sup>1</sup>,  
УЗ «3-я городская детская клиническая больница», г. Минска<sup>2</sup>

В статье представлены рекомендации по диагностике и лечению первичной иммунной тромбоцитопенической пурпуры (ИТП) у детей, которые были разработаны ведущими международными экспертами на основе современных представлений о патогенезе заболевания и адаптированы с учётом возможностей гематологической практики в РБ. Предложены различные варианты лечения (1, 2 и 3 линии терапии), включающие новые, эффективные лекарственные препараты, в частности агонисты тромбопоэтиновых рецепторов (ромиплостим, элтромбопаг), применение которых значительно расширило возможности консервативного лечения заболевания. Представленные рекомендации могут помочь гематологу выработать тактику ведения каждого конкретного пациента и улучшить качество его жизни.

**Ключевые слова:** иммунная тромбоцитопения, диагностика, лечение, агонисты тромбопоэтиновых рецепторов, элтромбопаг, ромиплостим.

**V. A. Kuvshinnikov, S. G. Shenez, V. B. Rizco**

### MODERN APPROACHS TO DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PRIMARY IMMUNE TROMBOCITOPENIA (ITP) IN CHILDREN (SUMMING UP THE EXPERT COUNCIL MEETING)

This paper presents recommendations on the diagnosis and treatment of primary immune thrombocytopenia (ITP) in children, developed by the leading international experts, based on modern concepts on the disease pathogenesis, and adapted to the potentialities of practical hematology in RB. Various treatment options (1, 2 and 3 line therapies) are suggested, making use of new effective drugs, for example, thrombopoietin-receptor agonists (romiplostim, eltrombopag), which appreciably improve the potentialities of conservative treatment of the disease. These recommendations will help the hematologist develop the therapeutic strategy for each patient and improve his/her quality of life.

**Key words:** immune thrombocytopenia, diagnostic approach, treatment options, thrombopoietin-receptor agonists, eltrombopag, romiplostim.

**И**диопатическая (иммунная) тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) – код Д 69.3 по МКБ 10 – первичная иммунная тромбоцитопения.

ИТП – генерализованное геморрагическое состояние со снижением числа тромбоцитов

в крови ниже  $100 \cdot 10^9/\text{л}$ , но нормальным или повышенным содержанием мегакариоцитов в костном мозге, и без спленомегалии или какого-нибудь заболевания, сопровождающегося тромбоцитопенией, – самостоятельное заболевание, представляющее со-

бой изолированную иммуноопосредованную тромбоцитопению, возникающую и/или сохраняющуюся без каких-либо явных причин (1, 2, 3, 4, 5).

ИТП в большинстве случаев встречается в детском (дошкольном, школьном) возрасте, у девочек – чаще. Если частота встречаемости всех тромбоцитопений составляет до 25 на 1000 населения, то иммунные формы составляют от 10% до 70% среди всех пурпур. Вследствие того, что ИТП часто протекает транзиторно, истинная заболеваемость составляет 3–4 случая на 10000 детей до 15 лет в год (1).

У детей заболевание чаще всего развивается через 2–4 недели после перенесенного инфекционного (часто вирусного) заболевания или иммунизации (живой коревой вакциной и др.). Наиболее часто начало ИТП ассоциируют с неспецифическими инфекциями верхних дыхательных путей, приблизительно в 20% случаев – специфическими (коревая краснуха, корь, ветряная оспа, коклюш, эпидемический паротит, инфекционный мононуклеоз). Эти причины у детей с наследственной предрасположенностью и наследственной тромбоцитопатией могут привести к нарушению переваривающей функции макрофагов и к возникновению иммунопатологического процесса – пролиферации сенсibilизированных к собственным тромбоцитам лимфоцитов и синтезу антитромбоцитарных аутоантител (1, 4, 5).

В основе патогенеза ИТП лежит повышенное разрушение нагруженных аутоантителами тромбоцитов клетками ретикулогистиоцитарной системы. В исследованиях с мечеными тромбоцитами установлено, что у больных ИТП продолжительность их жизни укорачивается (от 1–4 часов до нескольких минут). Повышение содержания иммуноглобулинов G на поверхности тромбоцитов и частота деструкции кровяных пластинок при ИТП пропорциональны уровню тромбоцитассоциированных иммуноглобулинов G. Мишенями для аутоантител являются гликопротеины (Gp) мембраны тромбоцитов: Gp II b/ III a/, Gp Ib /IX и GpV. Имеет значение и нарушение образования тромбоцитов на фоне поражения клеточно-гуморального звена иммунитета (1, 2).

Дети с HLA – фенотипом В 8 и В 12 имеют повышенный риск развития заболевания при

наличии у них преципитирующих факторов (комплексы антиген-антитело).

**Классификация.** Выделяют первичные и вторичные тромбоцитопенические пурпуры. К первичным относят идиопатическую (иммунную) тромбоцитопеническую пурпуру (ИТП), наследственные, иммунные (изоиммунную, трансиммунную, гетероиммунную) тромбоцитопении. Вторичные (симптоматические) тромбоцитопении у детей встречаются чаще первичных и наблюдаются в острый период инфекционных заболеваний или при длительном носительстве инфекции (особенно часто при перинатальных вирусных инфекциях, а также под влиянием таких инфекционных агентов, как вирус Эпштейна-Барр, герпес, коревая краснуха, корь, эпидемический паротит, цитомегаловирус, парвовирус В-19, гепатит С, ВИЧ, а также в результате воздействия различных бактерий (туберкулез, тиф, и др.) и грибков, аллергических реакциях и болезнях, коллагенозах и других иммунных расстройствах, ДВС-синдроме, ГУС, ТТП (болезнь Мошковица), синдроме Фишера-Эванса, злокачественных заболеваниях, врожденных аномалиях сосудов и обмена веществ, а также при болезнях, сопровождающихся спленомегалией и дисспленизмом (портальная гипертензия, «врожденные синие пороки сердца», гистиоцитарные синдромы, болезнь Гоше, саркоидоз, лейшманиоз, малярия, и др.), а также вследствие механической травматизации тромбоцитов (катетеры, протезы клапанов сердца и сосудов, экстракорпоральное кровообращение, репарация внутрисердечных дефектов), тромбоцитопения вследствие лекарственного разрушения тромбоцитов ристоцетином, протаминсульфатом, блеомицином и др., тромбоцитопении, возникающие под воздействием различных химических веществ, медикаментов (хлортиазидов, эстрогенов, этанола, толбутамида, и т. д.), ионизирующего облучения, вакцинации, вследствие укусов насекомых, гиперинсоляции (1–3, 10, 11).

Все эти вторичные приобретенные тромбоцитопении (за исключением иммунных) являются симптоматическими и не требуют специфической терапии, а должны лечиться по программе основного заболевания, или с помощью ликвидации причины возникновения тромбоцитопении.

По течению различают острые, впервые диагностированные, или персистирую-

## □ В помощь практикующему врачу

щие (продолжающиеся 3–12 мес.) и хронические (продолжающиеся более 12 мес.) формы ИТП с редкими или частыми рецидивами; по периоду болезни – обострение (криз) и ремиссию (клиническую или клинико-гематоло-

| Формы   | Течение                   |
|---------|---------------------------|
| Сухая   | Острое                    |
| Влажная | Хроническое               |
|         | Редко рецидивирующее      |
|         | Часто рецидивирующее      |
|         | Непрерывно рецидивирующее |

Клинические проявления характеризуются кожными геморрагиями, кровоизлияниями в слизистые оболочки, кровотечениями. Характерными особенностями ИТП у детей являются: 1) полихромность (одновременно на коже обнаруживаются геморрагии разной окраски – от красновато-синеватых до желтых и зеленых); 2) полиморфность (экхимозы разной величины и петехии); 3) несимметричность; 4) спонтанность возникновения (преимущественно по ночам). Типичными симптомами ИТП являются: кровотечения (носовые, десневые, из лунки удаленного зуба, у девочек пубертатного возраста – маточные. Кровоизлияния во внутренние органы редки. При выраженной тромбоцитопении возможны кровоизлияния в сетчатку глаза, среднее ухо, приводящие к снижению слуха. Кровоизлияние в мозг бывает в 1% случаев при острой ИТП и в 3–5% – при хронической ИТП. Обычно ему предшествует головная боль, головокружение и острое кровотечение какой-либо другой локализации.

Глубокие мышечные гематомы и гематрозы не характерны, но могут быть следствием внутримышечных инъекций или обширных травм. При объективном обследовании у 10–12% детей, особенно раннего возраста, выявляется спленомегалия. В этом случае дифференциальный диагноз проводят с лейкозом, инфекционным мононуклеозом, СКВ, синдромом гиперспленизма. Увеличения лимфатических узлов при ИТП быть не должно, если это только не связано с перенесенной вирусной инфекцией.

Диагностика. Помимо снижения количества тромбоцитов в периферической крови ниже  $100 \times 10^9/\text{л}$  и, возможной умеренной эозинофилии, характерно увеличение време-

гическую). Кроме того, по клинической картине выделяют «сухие» (без кровотечений, только с кожными проявлениями) и «влажные» (с кровотечениями) формы ИТП (1, 2, 3, 4, 5).

Классификация ИТП:

| Периоды                           |
|-----------------------------------|
| Обострение                        |
| Клиническая ремиссия              |
| Клинико-гематологическая ремиссия |

ни кровотечения после стандартной травмы (по Дюку, по Айви), положительные пробы на резистентность капилляров (жгута, щипка и др.), но при нормальном уровне фибриногена, протромбинового времени и АПТВ (АЧТВ), нарушение ретракции кровяного сгустка; однако, количество мегакариоцитов в костном мозге нормальное или увеличено. Рекомендации о необходимости исследования пунктата костного мозга при ИТП противоречивы (3, 5–8).

Выявлена роль инфицирования *Helicobacter pylori* в патогенезе ИТП у отдельных больных, подтвержденная данными о существенном увеличении числа тромбоцитов у больных ИТП после эрадикационной терапии; поэтому целесообразно при наличии показаний провести диагностику **Нр-инфекции** (обследование рекомендуется проводить с помощью дыхательного теста или определения антигенов микрба в кале) и провести эрадикационную терапию (3, 9).

Диагностику ВИЧ-инфекции и вирусного гепатита С проводят независимо от их распространенности в месте проживания пациента и наличия индивидуальных факторов риска. Клинические проявления ИТП и тромбоцитопении, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией и вирусным гепатитом С, нередко аналогичны и могут на несколько лет опережать другие симптомы этих инфекций (10).

Определение исходной концентрации иммуноглобулинов помогает диагностировать иммунную недостаточность, при которой иммуносупрессивное лечение относительно противопоказано (3–5, 11).

К потенциально информативным диагностическим тестам относят: определение специфических антител к гликопротеидам тром-

боцитов (GP), антифосфолипидных антител, антитиреоидных антител и оценку функции щитовидной железы, исследование антинуклеарных антител, определение парвовируса В19 и цитомегаловируса (ЦМВ) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) (12, 13, 14).

При **дифференциальном диагнозе** следует иметь в виду, что стойкая гипоплазия мегакариоцитарного ростка, вместе с изменениями миелоидного и эритроидного ростков костного мозга при отсутствии постгеморрагической анемии нехарактерны для ИТП, и наличие их требует поисков других причин тромбоцитопении. Лихорадка, увеличение лимфатических узлов, спленомегалия, обнаружение выраженных сдвигов в лейкоцитарной формуле, лейкоцитоза, увеличения СОЭ, значительной диспротеинемии, – всё это требует исключения инфекционных и других перечисленных выше заболеваний и нетипично для ИТП. Особенно важно дифференцировать ИТП с злокачественными гемопатиями (лейкозы и др.), иммунопатологическими болезнями (системная красная волчанка). Необходимо также проводить дифференциальную диагностику ИТП от тромбоцитопатий (синдром Вискотта–Олдрича, геморрагическая тромбоцитодистрофия (синдром Бернара–Сулье), аномалия Мея–Хегглина, тромбастения Гланцмана, болезнь Виллебранда, синдром Германского-Пудлака, синдром Аахуса и др.) (1).

**Прогноз.** При современных методах лечения прогноз для жизни благоприятный. Летальность не превышает 2–3% (1).

### Лечение ИТП

Учитывая отсутствие единого подхода к больным ИТП, ведущими экспертами стран Европы, США и Канады были предложены современные рекомендации по диагностике и ведению больных ИТП (3–5). Эти рекомендации обсуждены ведущими российскими специалистами-гематологами и рекомендованы к внедрению (3). Суть их состоит прежде всего в тщательнейшем обследовании больных с целью исключения вторичных, симптоматических тромбоцитопений. Причём, по ходу ведения, эти больные нуждаются в повторных клинических и лабораторных обследованиях для исключения вторичных ИТП. Этот подход подтверждается результатами многоцентровых исследований, заключающихся в том, что

75% больных с острой ИТП выздоравливают спонтанно, даже без всякого лечения, в течение 6 месяцев. А частота перехода острой ИТП в хроническую составляет 10%. Учитывая вышеизложенное, у детей с острой ИТП и мягким течением («сухая» форма с умеренным снижением тромбоцитов в крови – условно выше  $50 \cdot 10^9/\text{л}$ ) при гарантированной возможности круглосуточного обращения за медицинской помощью, рекомендуется использовать выжидательную тактику с применением базисной терапии (1, 3–5), учитывая, что высокодозная и длительная терапия глюкокортикоидами способна вызывать депрессию тромбоцитопоэза. И лишь больные «влажной» формой ИТП нуждаются в активной терапии (при тромбоцитопении с кровотечениями, травмой, предстоящим оперативным вмешательством, необходимостью антикоагулянтной терапии и т. д.) (1, 3–5).

Больные с «сухой формой» заболевания (без кровоточивости) подлежат плановой госпитализации и обследованию в специализированном лечебном учреждении. Больные с «влажной формой» заболевания (с кровоточивостью) подлежат экстренной госпитализации. В плане обследования прежде всего следует выяснить генез тромбоцитопении, выделив вторичные тромбоцитопении, при которых тромбоцитопения является одним из симптомов основного заболевания, требующего специфической терапии. Лечение первичных тромбоцитопений требует особого подхода. Больным детям обязателен постельный режим, а при влажной форме – строгий. Питание с устранением облигатных аллергенов.

При «сухой» форме тромбоцитопенической пурпуры проводится базисная терапия, и если исключён ДВС-синдром, назначается эpsilon-аминокапроновая кислота (ЭАКК), в суточной дозе 0,1–0,2 г/кг, разделенной на 4 приёма, а также другие средства, улучшающие адгезивно-агрегационную функцию тромбоцитов (адроксон, этамзилат, дицинон, пантотенат кальция, хлорофиллин натрия, в сочетании с препаратами магния внутрь; фитотерапия – тысячелистник, пастушья сумка, крапива двудомная, зайцегуб опьяняющий, зверобой, земляника лесная – растения и ягоды, и т. д.). Противопоказаны средства нарушающие агрегацию тромбоцитов – аспирин, бутадиион, индометацин, анальгин, барби-

## □ В помощь практикующему врачу

тураты, кофеин, карбенициллин, нитрофурановые препараты.

При «влажной» форме лечение дополняется следующими мероприятиями. В период геморрагического криза ЭАКК необходимо вводить внутривенно капельно (1).

Первая линия терапии «влажной» формы ИТП включает внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ), глюкокортикоиды и антирезусный иммуноглобулин (1, 3, 13). Лечение подлежат дети с уровнем тромбоцитов в крови (условно) – ниже  $50-20 \times 10^9/\text{л}$ . Механизм действия иммуноглобулина состоит в:

- обратимой блокаде Fc-рецепторов макрофагов;
- подавлении синтеза аутоантител В-лимфоцитами;
- защите тромбоцитов и мегакариоцитов от антител;
- модуляции хелперной и супрессорной активности Т-лимфоцитов;
- подавлении комплемент-зависимого повреждения тканей;
- излечения от персистирующих вирусных инфекций, за счет введения специфических антител.

Имуноглобулин вводится в дозе 1 г/кг в сутки, в виде 1–2 инфузий (повторное введение назначают на следующий день при количестве тромбоцитов менее  $50,0 \times 10^9/\text{л}$ ). В связи с возможностью плохой переносимости инфузии ВВИГ за 1–2 дня можно использовать классический режим – 0,4–0,5 г/кг массы внутривенно капельно ежедневно до 4–5 дней. Это в значительном проценте случаев приводит к подъему количества тромбоцитов крови к концу курса лечения больных ИТП, хотя лишь у 25–30% больных достигается стойкая клинико-гематологическая ремиссия (1, 3, 7).

При отсутствии внутривенного иммуноглобулина, или при отсутствии стойкого эффекта от его применения назначаются глюкокортикоиды в дозе 1–2 мг/кг в сутки на 2–3 недели с последующим снижением дозы и отменой (несмотря на уровень тромбоцитов – не более 4 недель). Применяется и пульс-терапия глюкокортикоидами (1, 3, 15, 16).

Девочкам с массивными маточными кровотечениями назначаются гормональные противозачаточные препараты (1).

Больным с рефрактерными к стероидам формам ИТП применяется:

**Антирезусный иммуноглобулин** (анти-D-IgG), вводимый резус-положительным больным внутривенно в дозе 50–75 мкг/кг в течение 2–5 дней – у половины больных с хронической ИТП способствует повышению количества тромбоцитов. (У спленэктомированных больных неэффективен.) Считается, что основной механизм положительного эффекта у больных ИТП как кортикостероидной терапии, так и внутривенных иммуноглобулинов, анти-D-IgG заключается в блокаде Fc рецепторов макрофагов селезенки, что нарушает фагоцитоз тромбоцитов (1, 3).

Вторая линия терапии ИТП включает спленэктомию, агонисты тромбопоэтиновых рецепторов (ромиплостим, элтромбопаг), азатиоприн, даназол, дапсон, микофенолата мофетил, ритуксимаб, циклоспорин А, циклофосфамид. Цель второй линии – достижение длительной ремиссии и уменьшение риска кровотечений.

Спленэктомию редко показана детям с ИТП. Она проводится лишь детям с тяжелым течением ИТП, с частыми геморрагическими кризами, рефрактерными к терапии более 12–24 месяцев (1, 3). Такие дети подлежат плановой спленэктомии. Экстренной спленэктомии подлежат больные с подозрением или начавшимся кровоизлиянием в мозг и дети с другими угрожающими жизни кровотечениями. Этим детям показана также трансфузия тромбоцитов в сочетании с внутривенным введением глюкокортикоидов и ВВИГ. Плановая спленэктомию не рекомендуется детям младше 5 лет из-за риска септических осложнений, так как риск сепсиса в этом случае от 1 до 2%. Учитывая, что спленэктомированные больные особенно чувствительны к пневмококковой (а также менингококковой и гемофильной) инфекциям, рекомендуют до спленэктомии провести соответствующую иммунизацию, с постоянной ревакцинацией в последующем. Кроме того, нередки такие осложнения, как послеоперационные кровотечения, тромбоз и тромбоэмболия (17, 20, 21).

Ромиплостим применяется в дозе 1–10 мг/кг в виде ежедневных подкожных инъекций. Ответ на препарат сохраняется свыше 5 лет, причём, препарат оказывает положительный эффект даже у больных, длительно получавших гормональную и иммуносупрессивную терапию (23, 24).

Элтромбопаг – таблетированный агонист тромбопозитивных рецепторов – назначается в дозе 25–75 мг ежедневно, повторяющимися курсами по 6 недель и более. Лечение этими препаратами назначают для поддержания количества тромбоцитов, предохраняющего от кровоточивости. Курсы лечения ими рекомендуется повторять при рецидивах ИТП.

Даназол – синтетический андроген, ингибирующий функциональную активность макрофагов и являющийся иммуномодулятором. Назначается в дозе 10 мг/кг в сутки (не более 800 мг в сутки) в два приема в течение 3 месяцев и более (18, 19, 22).

При неэффективности脾эктомии назначают иммунодепрессанты (винкристин 1,5 мг/кг внутривенно 1 раз в неделю, под контролем лейкоцитов крови), имуран (азатиоприн) по 50 мг/м<sup>2</sup> в сутки или циклофосфан (циклофосфамид) по 1000 мг/м<sup>2</sup> в сутки в течение 1–2 месяцев; антитимический или антилимфоцитарный глобулины 1,5–2 мг/кг внутривенно капельно через день (на курс 6–7 инфузий), или циклоспорин А 5 мг/кг в сутки (1, 3).

Получены хорошие результаты при использовании у больных с рефрактерной к различным видам терапии ИТП Ритуксимаба (мабтра) – генно-инженерных, химерных, гуманизированных IgG1/κ-моноклональных антител, специфичных для молекулы CD20-пан – В-клеточного поверхностного фосфопротеина (индуцируют апоптоз и лизис CD20<sup>+</sup> В-лимфоцитов), применяется внутривенно 375 мг/кг 1 раз в неделю 3–4 введения (3).

Интерферон-альфа-2b – генно-инженерный препарат, вводится внутривенно или внутримышечно 3 раза в неделю в течение 3 месяцев. Детям до 5 лет доза препарата 500000 МЕ в сутки, 5–12 лет 1000000 МЕ в сутки, детям старше 12 лет 2000000 МЕ в сутки. У большинства больных гематологический эффект отмечается уже через 2 недели (1).

Третья линия терапии ИТП – агонисты тромбопозитивных рецепторов, комбинированная терапия препаратами 1 и 2 линий, а также трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), и алетузамаб (Кэмпас) (3).

Детям, рефрактерным к терапии, применяется плазмаферез.

Местная гемостатическая терапия: при носовых, десневых кровотечениях применяют местно действующие гемостатические препараты (фибриновая пленка, гемостатическая губка и вискоза, тромбин, ЕАКК, биологический антисептический тампон, адреналин, андроксон и др.) для орошения, аппликации и тампонады носа. Показано также применение механических средств остановки кровотечения: стерильная давящая повязка, холод на область кровоточащей поверхности. При повторных кровотечениях внутрь или внутривенно вводятся 5% раствор ЕАКК в суточной дозе 50–100 мг/кг, или парааминобензойная кислота в суточной дозе 1 мг/кг, или адроксон, хромаден, адреноксил в суточной дозе 1 мг/кг, дицинон внутрь или в виде инфузий в суточной дозе 10–15 мг/кг, антагонисты брадикинина (ангинин, продектин, пармидин) для улучшения микроциркуляции и повышения резистентности сосудистой стенки в суточной дозе 1–3 г (3–5 дней) (1).

Диспансерное наблюдение. При острой форме ИТП больные подлежат диспансерному учету в течение 5 лет, при хронической – до перехода ребенка во взрослую поликлинику. В первый год наблюдение участковым педиатром осуществляется 1 раз в 3–6 мес., на втором, третьем годах – 1 раз в 6 месяцев, затем 1 раз в год; гематологом – 1 раз в год, по показаниям чаще. Обязательно проводится санация всех очагов инфекции, борьба с дисбактериозом, при необходимости – дегельминтизация. Диета в пределах стола N 5 по Певзнеру с обязательным исключением облигатных аллергенов, консервированных продуктов промышленного и домашнего изготовления (при использовании уксуса и ацетилсалициловой кислоты). Рекомендуется включить в рацион арахис, шпинат, укроп, крапиву. При лечении различных сопутствующих заболеваний следует избегать назначения препаратов, которые нарушают функцию тромбоцитов (салицилаты, индометацин, ибупрофен, бутадиион, вольтарен, нитрофурановые препараты, аминазин, карбенициллин, курантил, папаверин, эуфиллин, фуросемид, коринфар и т. д.). Два раза в год (весна-осень) назначаются курсы противорецидивного лечения (адроксон или дицинон, пантотенат кальция, витамины Р, А). Обязательна фитотерапия 2-х месячными курсами (зверобой, тысячелистник, крапива, подорожник, водяной перец,

## □ В помощь практикующему врачу

зайцегуб опьяняющий, листья и корни земляники лесной, шиповник, корень солодки) – 1 столовая ложка смеси на стакан кипятка, запаривать 30 мин. Применять по стакану настоя в 2–3 приема за 20 мин. до еды. При хронической форме ИТП в период ремиссии диспансерное наблюдение осуществляется как при острой форме болезни. Девочкам с меноррагиями назначают прием ЕАКК 0,2 г/кг с 1-го по 5-й день каждого менструального цикла. Подбирают минимальную дозу и наиболее короткий срок приема препарата, обеспечивающий нормальное течение менструации. При обострении заболевания (наличие кровотечений и снижение уровня тромбоцитов менее 20000/мкл) – показана госпитализация в специализированное отделение. Противопоказаны: занятия физкультурой в общей группе; профилактические прививки; назначение ФТЛ, осуществляемое аппаратами электромагнитного и звукового излучения, тепловые процедуры, гиперинсоляция; походы в горы, полеты в самолетах (1, 3, 4).

### Литература

1. Шабалов, Н. П. Детские болезни: учеб. для вузов / Н. П. Шабалов. СПб.; Питер, 2009. Т. 2. С. 409–428.
2. Масчан, А. А., Румянцев А. Г. Иммуно-опосредованные тромбоцитопении новорождённых: дифференциальный диагноз и принципы терапии // Вопросы гематологии и иммунологии в педиатрии. 2010. Т. 9, № 3. С. 13–18.
3. Масчан, А. А., Ковалёва Л. Г., Румянцев А. Г. Современные методы диагностики и лечения первичной иммунной тромбоцитопении (по итогам совещания совета экспертов) // Вопросы гематологии и иммунологии в педиатрии. 2010. Т. 9, № 4. С. 5–14.
4. Provan, D., Stasi R., Newland A., et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood 2010; 115(2): 168–186.
5. Rodeghiero, F., Stasi R., Gemshiner t., et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from international working group. Blood 2009; 113(11): 2386–93.
6. George, J. N., Woolf S. H., Raskob G. E., et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. Blood 1996; 88(1): 3–40.
7. Guidelines, for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and pregnancy. Br J Haematol 2003; 120(4):574–96.
8. Jubelirer, S. J., Harpold R. The role of bone marrow examination in the diagnosis of immune thrombocytopenic purpura: case series and Literature review. Clin Appl Thromb Hemost 2002; 8(1): 73–6.
9. Stasi, R. Sarpatwari A. Segal J. B. Effects of eradication of Helicobacter pylori infection in patients with immune thrombocytopenic purpura. A systematic review. Blood 2009; 113(6): 1231–40.
10. Liebman, H. A., Stasi R. Secondary immune thrombocytopenic purpura. Curr Opin Hematol 2007; 14(5): 557–73.
11. Aledort, L. M., Yayward C. P., Chen M. G. et al. Prospective screening of 205 patients with ITP, including diagnosis, serological markers, and the relationship between platelet counts, endogenous thrombopoietin, and circulating antithrombopoietin antibodies. Am J Hematol 2004;76(3): 205–13.
12. Brighton, T. A., Evans S., Castaldi P. A., et al. Prospective evaluation of the clinical usefulness of an antigen-specific assay (MAIPA) in idiopathic thrombocytopenic purpura and other immune Thrombocytopenias. Blood 1996; 88(1): 194–201.
13. Liebman, H. Other immune Thrombocytopenias. Semin Hematol 2007; 44(4, suppl 5): S24–S34.
14. Stasi, R, Stipa E, Masi M., et al. Prevalence and Clinical significance of elevated antiphospholipid antibodies in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Blood. 1994; 84(12): 4203–8.
15. Andersen, J. C. Response of resistant idiopathic thrombocytopenic purpura to pulsed high-dose dexamethasone therapy. N Engl J Med. 1994; 330(22): 1560–4.
16. George, J. N., el-Harake M. A., Raskob G. E. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med. 1994; 331(18):1207–11.
17. Balmer, P., Falconer M., VcDonald P. et al. Immune response to meningococcal serogroup C conjugate vaccine in asplenic individuals. Infect Immun. 2004; 72(1):332–7.
18. Bussel, J. B., Cheng G., Salech M. N. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic purpura. N Engl J Med 2007; 357(22):2237–47.
19. Bussel, J. B., Provan D., Shamsi T., et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2009; 373(9664):641–8.
20. Center for Disease Control. Recommendations of the Advisory Committee on immunization Practices (ACIP): use of vaccines and immunoglobulins in persons with altered immunocompetence. MMWR 1993; 42(RR-4): 1–18.
21. De Montalembert M., Lenoir G. Antibiotic prevention of pneumococcal infections in asplenic hosts: admissions of insufficiency. Ann Hematol 2004; 83(1): 18–21.
22. Jenkins, J. M., Williams D., Dens Y., et al. Phase 1 clinical study of eltrombopag, an oral, nonpeptide thrombopoietin receptor agonist. Blood 2007; 109(11): 4739–41.
23. Kuter, D. J. New thrombopoietic growth factors. Blood 2007; 109(11): 4607–16.
24. Kuter, D. J., Bussel J. B., Lyons R, M., et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. Lancet 2008; 371(9610): 395–403.

Поступила 19.08.2014