

МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
КАФЕДРА КЛИНИЧЕСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ И ТРАНСФУЗИОЛОГИИ

**ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С
ИДИОПАТИЧЕСКОЙ
ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКОЙ ПУРПУРОЙ**

методические рекомендации

Минск БелМАПО
2013

УДК 616.155.294:616.5-003.214[-0708(075.9)]

ББК 54.11я73

Д 54

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия УМС
Белорусской медицинской академии последипломного образования
Протокол № 6 от 17.09. 2013

Авторы:

Профессор каф. клинической гематологии и трансфузиологии д.м.н. В.А. Змачинский
Заведующая кафедрой гематологии и трансфузиологии д.м.н. Л.А. Смирнова
Доцент кафедры гематологии и трансфузиологии Д.Г. Цвирко
Ассистент кафедры гематологии и трансфузиологии Ю.М. Борознин
Аспирант кафедры гематологии и трансфузиологии Е.Н. Кабаева

Рецензенты:

главный гематолог МЗ РБ, д.м.н., профессор Усс А.Л.,
д.м.н., проф. Данилов И.П.

Д 54

Диагностика и лечение пациентов с идиопатической
тромбоцитопенической пурпурой /В.А. Змачинский, Л.А. Смирнова,
Д.Г.Цвирко, [и др.].-Минск: БелМАПО, 2013.- 12с.

ISBN 978-985-499-677-6

В представленном учебно-методическом пособии рассматриваются методы диагностики и этапы лечения идиопатической тромбоцитопенической пурпуры в гематологической и общеклинической практике. При составлении данного пособия использованы данные новейших отечественных и зарубежных источников.

Учебно-методическое пособие предназначено для врачей-гематологов, терапевтов.

УДК 616.155.294:616.5-003.214[-0708(075.9)]
ББК 54.11я73

ISBN 978-985-499-677-6

© Змачинский В.А.[и др.], 2013
© Оформление БелМАПО, 2013

ГЛАВА 1 ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

1. Клинический протокол диагностики и лечения пациентов с заболеванием «идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура» (далее ИТП), предназначен для оказания медицинской помощи в стационарных условиях районных, областных и республиканских организаций здравоохранения, имеющих в своем составе гематологические отделения.

2. Возрастная категория: взрослое население.

3. Наименование нозологической формы заболевания (шифр по МКБ-10): идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура –;

4. Тромбоцитопения - это снижение количества тромбоцитов в крови ниже $150 \times 10^9/\text{л}$. Границы нормальных значений количества тромбоцитов - $150 - 400 \times 10^9/\text{л}$.

По степени тяжести тромбоцитопении подразделяют следующим образом: легкая тромбоцитопения - от 100 до $150 \times 10^9/\text{л}$, умеренная тромбоцитопения - от 50 до $100 \times 10^9/\text{л}$, тяжелая тромбоцитопения - менее $50 \times 10^9/\text{л}$.

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

5.1. Ускоренное разрушение или потребление тромбоцитов (сопровождается увеличением количества мегакариоцитов в костном мозге): иммунные тромбоцитопении идиопатические и симптоматические - ИТП, тромбоцитопения при системной красной волчанке; диссеминированное внутрисосудистое свертывание; микроангиопатические синдромы (HELLP-синдром, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура и гемолитический уремический синдром); гестационная тромбоцитопения.

5.2. Снижение образования тромбоцитов (сопровождается уменьшением количества мегакариоцитов в костном мозге): лейкопения, апластическая анемия, дефицит фолиевой кислоты, прием медикаментов, вирусные инфекции.

5.3. Депонирование – накопление тромбоцитов в увеличенной селезенке (при циррозе, лимфомах, болезни Гоше и т.д.).

ГЛАВА 2 ДИАГНОСТИКА ИТП

Первичная диагностика ИТП проводится в областных и республиканских организациях здравоохранения, имеющих в своем составе гематологические отделения.

6. Анамнез. Тромбоцитопении могут быть обусловлены многочисленными причинами.

6.1. Аутоиммунная тромбоцитопения развивается на фоне ВИЧ-инфекции, вирусного гепатита, других инфекций, а также аутоиммунных заболеваний, иммунодефицитных состояний, лимфопролиферативных заболеваний, после вакцинации.

6.2. Заболевания печени (включая алкогольный цирроз печени).

6.2. Прием лекарственных препаратов, злоупотребление алкоголем, употребление хинина (в т.ч. в напитках), воздействие токсинов.

6.3. Заболевания крови (миелодиспластический синдром, лейкемии, фиброз костного мозга, апластическая анемия, мегалобластная анемия, метастатическое поражение костного мозга).

6.4. Трансфузии компонентов крови (посттрансфузионная пурпура).

6.5. Врожденная тромбоцитопения (синдромы Вискота Олдрича, Бернара Сулье, тип Ib болезни Виллебранда и др).

7. Объективное обследование. Клиническим проявлением ИТП является только геморрагического синдром по типу петехиально-пятнистой кровоточивости. У молодых пациентов может присутствовать умеренная спленомегалия, но наличие выраженной спленомегалии свидетельствует в пользу вторичной тромбоцитопении. Конституциональные симптомы (лихорадка, потеря веса), гепатомегалия, лимфаденопатия свидетельствуют о возможном наличии ВИЧ-инфекции, СКВ, лимфопролиферативного заболевания, как причин вторичной тромбоцитопении.

8. Картина периферической крови. Для ИТП характерна изолированная тромбоцитопения без изменений со стороны других ростков кроветворения. В отдельных случаях может иметь место анемия, обусловленная железодефицитом. Для ИТП нехарактерны изменения морфологии клеток крови и лейкоцитарной формулы. Они могут свидетельствовать в пользу вторичной тромбоцитопении: шизоциты при тромботической тромбоцитопенической пурпуре и гемолитико-уремическом синдроме, увеличенное количество гигантских тромбоцитов или малых тромбоцитов может свидетельствовать в пользу врожденной тромбоцитопении, наличие

агрегатов тромбоцитов в мазках крови – в пользу псевдотромбоцитопении, связанной со стабилизацией крови ЭДТА.

9. Картина костного мозга. Исследование аспирата и трепанобиоптата костного мозга необходимо для исключения причин вторичной тромбоцитопении, особенно у пациентов старше 60 лет, пациентов с симптомами системных заболеваний, а также для обоснования целесообразности выполнения спленэктомии. Помимо цитоморфологического целесообразно выполнять цитогенетическое и иммунофенотипическое исследования костного мозга (для исключения хронического лимфопролиферативного процесса как причины вторичной тромбоцитопении).

10. Исследование на *Helicobacter pylori* необходимо в связи с тем, что эрадикация данного микроорганизма способствует увеличению количества тромбоцитов.

11. Исследование на ВИЧ и HCV для исключения вторичной тромбоцитопении клинически неотличимой от ИТП. Может возникнуть необходимость тестирования на другие острые персистирующие вирусные инфекции, в связи с тем, что острые вирусные инфекции, а также вакцинации живыми ослабленными вирусными вакцинами могут сопровождаться транзиторной тромбоцитопенией. Некоторые хронические вирусные инфекции (парвовирусная, цитомегаловирусная) также могут сопровождаться тромбоцитопенией.

12. Количественное определение сывороточных иммуноглобулинов особенно необходимо у детей для исключения наследственных иммунодефицитных заболеваний, как причин вторичной тромбоцитопении.

13. Прямая проба Кумбса проводится для определения характера сопутствующей анемии и в случае предполагаемой терапии анти-D-иммуноглобулином.

14. Дополнительные исследования.

14.1. Скрининговые тесты на антифосфолипидный синдром. Антифосфолипидные антитела и волчаночный антикоагулянт могут быть причиной вторичной тромбоцитопении и соответственно неэффективности стандартной терапии ИТП у 40% пациентов с типичной клинической картиной.

14.2. Определение антитиреоидных антител и функции щитовидной железы. Дисфункция щитовидной железы, связанная с наличием антител к тиреоглобулину, может быть причиной умеренно выраженной тромбоцитопении в связи с уменьшением продолжительности жизни тромбоцитов на фоне гипертиреозидизма или уменьшением продукции тромбоцитов на фоне гипотиреозидизма.

ГЛАВА 3 ЛЕЧЕНИЕ ИТП

Лечение ИТП проводится в областных и республиканских организациях здравоохранения, имеющих в своем составе гематологические отделения.

15. При определении показаний к началу терапии ИТП учитывают выраженность кровоточивости, наличие сопутствующих заболеваний, предрасполагающих к кровоточивости, возможные осложнения терапии, профессиональные риски травматизации, толерантность к побочным эффектам терапии, необходимость оперативных вмешательств, мотивацию пациента, употребление лекарственных средств, которые могут спровоцировать кровоточивость на фоне тромбоцитопении, возраст пациента (старше 60 лет), кровотечения в анамнезе.

Лечение редко бывает показано пациентам с уровнем тромбоцитов более $50 \times 10^9/\text{л}$ при отсутствии кровоточивости, обусловленной дисфункцией тромбоцитов, другими гемостатическими дефектами, травмами, оперативными вмешательствами, сопутствующими заболеваниями, антикоагулянтной терапией.

16. Терапия 1-й линии (начальная терапия для впервые выявленных пациентов).

16.1. Кортикостероиды – стандартная начальная терапия.

16.1.1. Дексаметазон в дозе 40 мг/сутки в течении 4 дней, 1-4 цикла с интервалом 14-28 дней.

16.1.2. Метилпреднизолон в дозе 30 мг/кг/сутки в течение 7 дней перорально.

16.1.3. Преднизолон в дозе 0,5-2,0 мг/кг/сутки до подъема уровня тромбоцитов выше $30-50 \times 10^9/\text{л}$. В связи с неизбежным развитием осложнений терапии преднизолоном, при достижении эффекта необходимо быстрое снижение дозы вплоть до его отмены. При отсутствии эффекта продолжительность терапии преднизолоном не должна превышать 4 недели.

16.1.4. Для терапии глюкокортикостероидами характерны следующие осложнения: расстройства психики (лабильность настроения, агрессивность, беспокойство, бессонница, психозы), увеличение веса тела, кушингоид, диабет, задержка жидкости, остеопороз, изменения кожи, алопеция, гипертензия, гастроинтестинальный дистресс и язвы, аваскулярные некрозы, иммуносупрессия, катаракты, оппортунистические инфекции, надпочечниковая недостаточность.

16.2. Внутривенный иммуноглобулин применяют в дозе 1 г/кг/сутки в 1-2 инфузиях 1-2 дня, что может обеспечить подъем тромбоцитов в течение 24 часов после начала терапии. Альтернативный метод введения 0,4 г/кг/сутки в течение 5 дней. Дополнительное назначение кортикостероидов способствует усилению ответа и снижению риска побочных эффектов внутривенного иммуноглобулина. Ответ на терапию достигается в течение от 24 часов до 2-4 дней. Эффект, как правило, транзиторный – уровень тромбоцитов возвращается к исходному в течение 2-4 недель (редко в течение нескольких месяцев).

Для терапии внутривенным иммуноглобулином характерны следующие осложнения: головные боли, транзиторная нейтропения, почечная недостаточность, асептический менингит, тромбозы, лихорадка, усталость, тошнота, приливы, озноб, диарея, изменения артериального давления, тахикардия. Препараты внутривенного иммуноглобулина могут содержать примесь иммуноглобулина А, который может быть причиной развития анафилактикоидных реакций у пациентов с его дефицитом. Предпочтительны, а для пациентов с дефицитом иммуноглобулина А обязательны, препараты с минимальным содержанием иммуноглобулина А.

16.3. Внутривенный иммуноглобулин анти-D применяют в дозе 50-75 мкг/кг однократно. Ответ аналогичен таковому на внутривенный иммуноглобулин и достигается в течение 4-5 дней, продолжается 3-4 недели, у некоторых пациентов в течение нескольких месяцев. Для терапии внутривенным иммуноглобулином анти-D характерны следующие осложнения: общие – гемолитическая анемия (дозозависимая токсичность), озноб и лихорадка; редкие – внутрисосудистый гемолиз, ДВС-синдром, почечная недостаточность, летальный исход.

17. 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. Для остановки кровотечения применяют введение высоких доз внутривенного иммуноглобулина, в том числе в сочетании с глюкокортикостероидами, высокие дозы метилпреднизолона. На фоне данной терапии возможно применение с гемостатической целью трансфузии донорских тромбоцитов, а также экстренная спленэктомия. Помимо гемостатических воздействий необходимы мероприятия общего порядка: отмена препаратов, снижающих функцию тромбоцитов; медикаментозное прекращение мenses; минимизация травматичности оперативного вмешательства. Целесообразно применение ингибиторов фибринолиза для предупреждения рецидивирующих кровотечений,

кровотечений при проведении оперативного вмешательства и лечении зубов: ϵ -аминокапроновая кислота по 1-4 г каждые 4-6 часов (до 24 г в сутки) per os или транексамовая кислота по 1г 3 раза в сутки per os.

18. Терапия второй линии. При неэффективности применения глюкокортикостероидов и внутривенного иммуноглобулина переходят к терапии второй линии. Показания к переходу индивидуальны и определяются исходя из уровня тромбоцитов в крови, наличия кровоточивости, возраста пациента, сопутствующих заболеваний, а также сроков проведения терапии первой линии. Так, к спленэктомии прибегают не ранее, чем через 6 месяцев после установления диагноза, исходя из возможности достижения ремиссии в течение 6-12 месяцев.

Средства и методы терапии второй линии (медикаментозные и хирургические) различаются по механизму и характеру действия, а также способу достижения эффекта и соответственно способу применения. Они подразделяются на средства и методы, однократное применение которых дает эффект в виде длительной ремиссии (спленэктомия, ритуксимаб), а также средства, применяемые длительно или постоянно для достижения терапевтического эффекта (глюкокортикостероиды, иммуносупрессия, агонисты рецепторов тромбопоэтина). Выбор средств и методов терапии второй линии индивидуален и основан на учете характера течения и тяжести клинических проявлений заболевания, возраста, сопутствующей патологии, характера терапевтического эффекта препаратов первой линии, мотивации пациента, эффективности и осложнений терапии второй линии.

18.1. Спленэктомия является методом выбора в рамках терапии второй линии. Около 80% пациентов отвечают на спленэктомию, а у 66% этот эффект длиться не менее 5 лет без какой-либо сопутствующей терапии. Около 14% пациентов не отвечают на спленэктомию, а у 20% ответивших развивается рецидив.

Осложнения спленэктомии: кровотечения, тромбозы, инфекции, необходимость повторных хирургических вмешательств, длительная госпитализация. Осложнения чаще возникают у пациентов старше 65 лет. Частота осложнений после лапаратомической спленэктомии 12,9%, после лапараскопической - 9,6%, летальность соответственно 1,0% и 0,2%. Необходима постоперационная профилактика тромбозов. В качестве прогностических факторов эффективности спленэктомии используют оценку ответа на глюкокортикостероиды и внутривенный иммуноглобулин (низкая прогностическая значимость), а также определение места разрушения тромбоцитов с помощью изотопного сканирования (в случае преимущественного разрушения в селезенке её удаление эффективно у 90%

пациентов). Возможно обнаружение дополнительной селезенки с помощью изотопного сканирования (у 12% пациентов) с целью полного её удаления. Добавочная селезенка может быть причиной рецидива у ответивших пациентов, но крайне редко обнаруживается у неответивших.

Спленэктомия требует предварительной профилактики инфекций. За 4 недели (лучше) или через 2 недели после спленэктомии проводят вакцинацию пневмококковой конъюгированной вакциной 13-валентной (ПКВ13) с последующей ревакцинацией в соответствии с существующими правилами.

У пациентов, получавших ритуксимаб в предшествующие 6 месяцев вакцинация неэффективна. Спленэктомированным пациентам необходима антибиотикотерапия пенициллином VK, эритромицином или левофлоксацином в случае лихорадки больше 38⁰С.

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

18.2.1. Ритуксимаб применяют в дозе 375 мг/м² 1 раз в неделю, 4 недели. Меньшие дозы 100 мг/м² 1 раз в неделю, 4 недели, также дают эффект, но он более отсрочен. Высокий уровень ответа дает сочетание ритуксимаба с высокими дозами дексаметазона в первой линии. Ритуксимаб противопоказан пациентам с активным гепатитом В. Побочные эффекты ритуксимаба слабо выражены (озноб, лихорадка, першение в горле на первом введении). Более тяжелые реакции включают сывороточную болезнь, (очень редко) бронхоспазм, анафилаксия, тромбоз легочной артерии, тромбоз артерии сетчатки, инфекции и развитие фульминантного гепатита через реактивацию гепатита В.

18.2.2. Циклоспорин А в дозе 5,0 мг/кг в день в течение 6 дней, затем 2,5-3,0 мг/кг/сутки под контролем уровня препарата в крови (100-200 нг/мл). Эффективен в качестве монотерапии и в сочетании с преднизолоном. Побочные эффекты препарата умеренно выражены и преходящи (усталость, повышение уровня креатинина, гипертензия, парестезии, гиперплазия десен, миалгии, диспепсия, гипертрихоз, тремор).

18.2.3. Микофенолат мофетин – антипролиферативный иммуносупрессор – назначают в прогрессирующих дозах от 250 мг до 1000 мг/сутки 2 раза в неделю в течение 3 недель. Побочные эффекты препарата умеренно выражены и преходящи (головная боль, боли в спине, анорексия, тошнота, вздутие живота).

18.2.4. Даназол – андроген – назначают в дозе 200 мг 2-4 раза в сутки (10-15 мг/кг/сутки per os). Пожилые женщины и спленэктомированные пациенты отвечают лучше. Побочные эффекты препарата: акне, гипертрихоз, повышение уровня холестерина и трансаминаз.

18.2.5. Дапсон – препарат для лечения лепры – применяют в дозе 75-100 мг/сут. перорально. Препарат менее эффективен у пациентов, резистентных к спленэктомии. Побочные эффекты препарата нечасты и курабельны (вздутие живота, анорексия, тошнота, метгемоглобинемия, гемолитическая анемия). Серьезным осложнением, требующим отмены препарата, является токсический эпидермальный некролиз.

18.2.6. Азатиоприн 150 мг/сутки (1-2мг/кг/сут). Полный ответ наблюдается у 45% пациентов (по данным исследования на 53 пациентов, включая 40 после спленэктомии). Медиана ответа 40 месяцев. Как правило требуется продолжение терапии в поддерживающих дозах (до 25% пациентов сохраняют ремиссию без поддерживающей терапии). Побочные эффекты препарата умеренно выражены (слабость, потливость, трансаминаземия, нейтропения с инфекционными осложнениями, панкреатит). Существует риск возникновения вторичного лейкоза.

18.2.7. Циклофосфамид в дозе 1-2 мг/кг в сутки per os минимум 16 недель или внутривенно 0,3-1,0 г/м² 1-3 введения каждые 2-4 недели. Назначают пациентам резистентным к глюкокортикостероидам и/или спленэктомии. Токсичность низкая или умеренно выражена (нейтропения, венозные тромбозы, тошнота, рвота).

18.2.8. Винкристин 1-2 мг в неделю, 1-3 недели (до 6 мг).

18.2.8. Элтромбопаг - агонист рецепторов тромбопоэтина - назначается в дозах 25, 50 и 75 мг/сутки per os. Основным побочным эффектом терапии является головная боль (у 20% пациентов). Серьезные (ретикулиновый фиброз костного мозга, углубление тромбоцитопении после прерывания лечения, изменение функциональных показателей печени) наблюдаются у 13% пациентов. Исходя из механизма действия, агонисты рецепторов тромбопоэтина должны применяться длительно. После прекращения лечения большинство пациентов возвращаются к исходному уровню тромбоцитопении. Около 10% имеют транзиторное углубление тромбоцитопении.

19. Лечение пациентов в рецидиве после терапии 1-й или 2-й линий. Около 20% пациентов не имеют гемостатически достаточного уровня тромбоцитов после спленэктомии или медикаментозной терапии 1-й или 2-й линий. Кроме этого, 10-20% ответивших на спленэктомию рецидивируют.

Небольшая часть этих пациентов могут быть относительно толерантны к глубокой тромбоцитопении (менее $10 \times 10^9/\text{л}$) с сохранением удовлетворительного качества жизни. Однако у большинства пациентов на фоне глубокой тромбоцитопении сохраняется кровоточивость, низкое качество жизни, высокий риск смерти.

19.1. Комбинированная химиотерапия. Комбинация циклофосфида в дозе 100-200 мг в день внутривенно в 1 – 5 или 7-й дни с преднизолоном в дозе 0,5-1,0 мг/кг/сутки перорально в 1-7 дни, винкристином в дозе 1-2 мг внутривенно в 1 день и азатиоприном в дозе 100 мг/сутки перорально в 1-5 или 7-й дни, либо этопозидом в дозе 50 мг/сутки перорально в 1-7 дни. Осложнения терапии: тошнота и рвота, алоpecia, акне, геморрагический цистит, нейропатия, панцитопения, риск возникновения вторичных опухолей, включая ОМЛ.

19.2. Кэмпас 1Н – альтернатива для тяжелой рефрактерной ИТП, однако, препарат может вызывать тяжелую, зачастую жизнеугрожающую иммуносупрессию и требует проведение продолжительной антибактериальной, противогрибковой и противовирусной профилиактики. Осложнения терапии: озноб, лихорадка, кровоизлияние в ЦНС, тромбозы мозговых сосудов, внутрисосудистый гемолиз, инфекции, смерть.

19.3. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток может индуцировать ремиссию у пациентов с хронической рецидивирующей рефрактерной ИТП с геморрагическими проявлениями, однако сопровождается потенциально фатальной токсичностью (инфекции, кровоточивость, миелосупрессия, РТПХ).

19.4. Элтромбопаг применяют в дозе 25-75 мг ежедневно per os.

Учебное издание

Змачинский Владимир Арнольдович
Смирнова Людмила Алексеевна
Цвирко Дмитрий Геннадьевич
Борознин Юрий Александрович
Кабаева Екатерина Николаевна

**ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ИДИОПАТИЧЕСКОЙ
ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКОЙ ПУРПУРОЙ**

методические рекомендации

Ответственный за выпуск В.А. Змачинский

Подписано в печать 17. 09. 2013. Формат 60x84/16. Бумага потребительская.

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 0,75. Уч.- изд. л. 0,57. Тираж 200 экз. Заказ 253.

Издатель и полиграфическое исполнение –

Белорусская медицинская академия последипломного образования.

ЛВ № 23 от 27.01.2004. 220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3.

