

От редакции

Журнал продолжает публикацию современных стандартов и протоколов диагностики и лечения заболеваний, не только объединяемых в раздел онкогематологических, но и состояний, которые часто попадают в поле зрения гематолога или онколога, особенно в структурах амбулаторной сети.

Первичная иммунная тромбоцитопения относится к заболеваниям, начальная диагностика и диспансерное наблюдение которых проводится врачами разных специальностей, от педиатра и терапевта до онкогематолога, особенно в регионарных поликлиниках и стационарах, где нет узкого разделения врачей, занимающихся проблемами патологии гемопоэза, включая цитопенические состояния и гемобластозы.

Рекомендации, подготовленные Российским Советом экспертов, по диагностике и лечению первичной иммунной тромбоцитопении, представляют чрезвычайно полезную информацию, необходимую широкому кругу практикующих врачей и организаторов здравоохранения тех учреждений, которые оказывают помощь больным с такой нередкой патологией.

РЕКОМЕНДАЦИИ РОССИЙСКОГО СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНОЙ ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЕЙ

А.А. Масчан¹, А.Г. Румянцев¹, Л.Г. Ковалева², Б.В. Афанасьев³, Т.И. Поспелова⁴, А.Ю. Зарицкий⁵,
К.М. Абдулкадыров⁶, В.В. Птушкин¹, Н.В. Цветаева², И.А. Лисуков³, Г.Н. Салогуб⁷, А.К. Голенков⁸,
Н.В. Медведева⁹, О.А. Рукавицын¹⁰, В.Л. Иванова¹¹, И.В. Маркова³

¹ФГУ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздравсоцразвития России, Москва; ²Гематологический научный центр РАМН, Москва; ³Институт детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург; ⁴Кафедра терапии, гематологии и трансфузиологии Новосибирского государственного медицинского университета, Новосибирск; ⁵Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург; ⁶Российский НИИ гематологии и трансфузиологии; ⁷Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова; ⁸Отделение клинической гематологии и иммунотерапии Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского, Москва; ⁹ГКБ № 31, Санкт-Петербург; ¹⁰Отделение гематологии Главного военного клинического госпиталя им. акад. Н.Н. Бурденко, Москва; ¹¹Городской гематологический центр при ГКБ им. С.П. Боткина, Москва

Контакты: Алексей Александрович Масчан amaschan@mail.ru

Представлены новые рекомендации по диагностике и лечению первичной иммунной тромбоцитопении (ИТП) у взрослых и детей, разработанные на основе современных знаний о патогенезе заболевания и учитывающие возможности гематологической практики в России. Рекомендации основаны на согласованном мнении ведущих международных и российских экспертов по ИТП. Отмечены особенности диагностики ИТП и предложены различные варианты лечения 1, 2 и 3-й линий, включающие новые эффективные лекарственные препараты, недавно появившиеся на российском рынке, в частности, агонисты тромбоэтиновых рецепторов (ромиплостим, элтромбопаг), значительно расширившие возможности консервативного лечения заболевания. Представленные рекомендации могут помочь специалистам-гематологам выработать индивидуальную тактику ведения каждого конкретного больного ИТП и улучшить качество жизни пациентов.

Ключевые слова: иммунная тромбоцитопения, ИТП, терминология, терапия, агонисты рецептора тромбоэтина

GUIDELINES OF RUSSIAN EXPERT COUNCIL ON DIAGNOSTIC AND THERAPY OF PATIENTS WITH PRIMARY IMMUNE THROMBOCYTOPENIA

A.A. Maschan¹, A.G. Rumyantsev¹, L.G. Kovaleva², B.V. Afanasiev³, T.I. Pospelova⁴, A.Yu. Zaritskiy⁵, K.M. Abdulkadyrov⁶, V.V. Ptushkin¹, N.V. Tsvetaeva², I.A. Lisukov³, G.N. Salogub⁷, A.K. Golenkov⁸, N.V. Medvedeva⁹, O.A. Rukavitsyn¹⁰, V.L. Ivanova¹¹, I.V. Markova³

¹Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow; ²Russian Hematological Scientific Center, RAMS, Moscow; ³Raisa Gorbacheva Memorial Institute of Pediatric Hematology and Transplantology, St.-Petersburg State Pavlov Medical University, St.-Petersburg; ⁴Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk; ⁵Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, St.-Petersburg; ⁶Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, St.-Petersburg; ⁷St.-Petersburg State Pavlov Medical University; ⁸M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow; ⁹Municipal Clinical Hospital № 31, St.-Petersburg; ¹⁰N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow; ¹¹Municipal Hematological Center, Moscow

New guidelines on diagnosis and treatment of a primary immune thrombocytopenia (ITP) in children and adults, on the basis of modern pathogenesis conceptions and considering possibilities of hematological practice in Russia are presented. Guidelines are based on a consensus of international and Russian experts on ITP. Diagnostic features of ITP are noted and various I, II and III lines treatment, including new effective medical products which have recently appeared in Russia, in particular, trombopoietin receptor agonists (romiplostim, eltrombopag), considerably expanded conservative treatment possibilities are offered. The presented guidelines can help hematologists to develop individual schedule for each given patients with ITP and to improve patients quality of life.

Key words: immune thrombocytopenia, ITP, terminology, treatment, TPO-agonists

Введение

До недавнего времени аббревиатура ИТП означала идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, однако современные представления об иммунной опосредованности заболевания и отсутствие у большинства пациентов каких-либо клинических признаков кровотечения привели к пересмотру терминологии. Наряду с традиционными представлениями о повышенной аутоиммунной деструкции тромбоцитов пришло понимание более сложного патогенеза заболевания, включающего нарушения образования тромбоцитов на фоне поражения клеточно-гуморальных звеньев иммунитета.

В настоящее время первичная иммунная тромбоцитопения (ИТП) — это самостоятельное заболевание, представляющее собой изолированную иммуноопосредованную тромбоцитопению (количество тромбоцитов в периферической крови менее $100 \times 10^9/\text{л}$), возникающую и/или сохраняющуюся без каких-либо явных причин [59, 61]. Выделяют впервые диагностированную, персистирующую (продолжительность 3–12 мес) и хроническую (≥ 12 мес) формы ИТП [61]. Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют, что в возрасте от 30 до 60 лет заболевание чаще встречается у женщин [56, 64]. Начало ИТП у взрослых, как правило, бессимптомное и не связано с какими-либо предшествующими вирусными или другими заболеваниями и у большинства пациентов переходит в хроническую форму [68] с широкой вариабельностью симптомов: от отсутствия клинических проявлений или наличия небольших геморагий до тяжелых желудочно-кишечных, маточных, носовых кровотечений и внутричерепных кровоизлияний. Отмечена определенная связь тяжести тромбоцитопении и вероятности кровотечения [56, 66]. К факторам риска развития кровотечения относят воз-

раст, образ жизни пациента, уремию и др. Все они должны быть тщательно проанализированы и учтены при выработке тактики лечения больного.

Отсутствие единого подхода к ведению больных ИТП и внедрение в клиническую практику новых эффективных лекарственных препаратов, разработанных на основе современных представлений о патогенезе заболевания, привели ведущих российских специалистов-гематологов к обсуждению международных рекомендаций по диагностике и лечению ИТП, предложенных ведущими экспертами стран Европы, США и Канады, опубликованных в журнале Blood в январе 2010 г. [59]. В результате обсуждения разработаны рекомендации, адаптированные к возможностям гематологической практики в России. В состав участников Российского Совета экспертов вошли: А.А. Масчан, А.Г. Румянцев, Л.Г. Ковалева, Б.В. Афанасьев, Т.И. Пospelova, А.Ю. Зарицкий, К.М. Абдулкадыров, В.В. Птушкин, Н.В. Цветаева, И.А. Лисуков, Г.Н. Салогуб, А.К. Голеньков, Н.В. Медведова, О.А. Рукавицын, В.Л. Иванова, И.В. Маркова.

Диагностика ИТП

В связи с отсутствием «золотого стандарта» диагностики ИТП все методы обследования разделены на 3 группы: основные, потенциально информативные и тесты с недоказанной или неопределенной информативностью (табл. 1).

Предварительный диагноз ИТП может быть установлен только в том случае, когда данные анамнеза заболевания, физикального обследования, общего анализа крови и результаты исследования мазков периферической крови позволяют исключить другую этиологию тромбоцитопении. Ответ на ИТП-специфическую

Таблица 1. Рекомендации по диагностике ИТП у взрослых

Основные методы обследования	Тесты для диагностики ИТП	
	Потенциально информативные	С недоказанной / неопределенной информативностью
<ul style="list-style-type: none"> • Анамнез заболевания • Наследственная предрасположенность • Физикальное обследование • Общий анализ крови с определением количества ретикулоцитов • Мазок периферической крови • Определение уровня иммуноглобулинов • Исследование костного мозга • Rh-фактор • Прямой антиглобулиновый тест* • <i>Helicobacter pylori</i>** • ВИЧ • Вирус гепатита С 	<ul style="list-style-type: none"> • Специфические антитела к гликопротеинам тромбоцитов • Антифосфолипидные антитела (в т. ч. антикардиолипин и волчаночный антикоагулянт) • Антитиреоидные антитела и оценка функции щитовидной железы • Тест на беременность у женщин детородного возраста • Антиядерные антитела • ПЦР для определения парвовируса и цитомегаловируса 	<ul style="list-style-type: none"> • Тромбоцитозин • Ретикулярные тромбоциты • IgG, связанный с тромбоцитами • Выживаемость тромбоцитов • Время кровотечения • Комплемент сыворотки крови

*Не рекомендовано у пациентов без анемии и повышенного ретикулоцитоза

**В России рутинно не рекомендовано в связи с отсутствием стандартизованных воспроизводимых методик

терапию лишь подтверждает диагноз, но не исключает вторичную тромбоцитопению, которая может быть обусловлена следующими патологическими состояниями:

- ВИЧ; гепатит С; другие инфекции и аутоиммунные/иммунодефицитные нарушения (например, системная красная волчанка); злокачественные новообразования (например, лимфопролиферативные заболевания); недавняя вакцинация.
- Заболевания печени (в том числе алкогольный цирроз печени).
- Применение лекарственных препаратов; злоупотребление спиртными напитками и напитками, содержащими хинин; воздействие токсических веществ окружающей среды.
- Заболевания с поражением костного мозга, включая миелодиспластические синдромы, лейкозы, миелофиброз, апластическую анемию и мегалобластную анемию.
- Недавние трансфузии компонентов крови (посттрансфузионная пурпура).
- Наследственные тромбоцитопении.

Тщательный сбор *анамнеза*, как правило, позволяет избежать многих ошибок в диагностике первичной и вторичной тромбоцитопении.

Физикальное обследование больных ИТП обычно не выявляет никаких отклонений. При гипертермии, снижении массы тела, гепатомегалии или лимфаденопатии необходимо провести дополнительное обследование для уточнения причин (ВИЧ-инфекция, системная красная волчанка, лимфопролиферативное заболевание и др.).

При интерпретации результатов *общего анализа крови* следует учитывать, что для ИТП характерна изолированная тромбоцитопения, остальные показатели — в пределах нормы. В ряде случаев возможна анемия, обусловленная либо обширной кровопотерей, которая должна быть пропорциональна объему и продолжительности кровотечения, либо дефицитом железа, связанным с хронической необильной кровопотерей. Оценка количества ретикулоцитов может помочь в определении при-

чины анемии (например, вследствие недостаточного образования или повышенного разрушения эритроцитов).

Исследование *мазков периферической крови* квалифицированным цитологом дает возможность выявить аномалии, исключающие диагноз ИТП, например шизоциты, включения в лейкоциты при мутации гена *MYH9*, чрезмерное количество гигантских или мелких тромбоцитов при наследственной тромбоцитопении, псевдотромбоцитопении и др.

Исследование костного мозга показано всем больным > 60 лет, пациентам с признаками системных заболеваний, а также при решении вопроса о спленэктомии [22, 23, 27, 40]. Рекомендуется проводить и аспирацию, и биопсию костного мозга. Дополнением к морфологической оценке может стать цитогенетическое тестирование и проточная цитометрия, особенно информативная при подозрении на хроническую лимфоцитарную лейкемию [51].

Диагностику *H.pylori* рекомендуется проводить с помощью мочевинового дыхательного теста или определения антигенов *H.pylori* в кале [67]. Российские эксперты советуют обследовать на наличие *H.pylori* только пациентов с отягощенным анамнезом и/или клиническими проявлениями язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Диагностика ВИЧ и вируса гепатита С проводится независимо от их распространенности в месте проживания пациентов и наличия индивидуальных факторов риска. Клинические проявления первичной ИТП и тромбоцитопении, ассоциированной с ВИЧ и гепатитом С, нередко аналогичны и могут на несколько лет опережать другие симптомы этих инфекций [39].

Определение исходного *уровня иммуноглобулинов G, A и M* помогает диагностировать общую вариабельную иммунологическую недостаточность, при которой иммуносупрессивное лечение ИТП относительно противопоказано.

К основным методам обследования в международных рекомендациях отнесен также *прямой антиглобу-*

линовый тест (DAT). По данным литературы, он положителен у 22% больных ИТП [1]. Российские эксперты рекомендуют проводить его только в 2 случаях: больным с анемией, сопровождающейся повышенным ретикулоцитозом, и пациентам, у которых планируется лечение антирезусным иммуноглобулином (анти-D). У последних необходимо определять и **Rh-фактор**, так как препарат эффективен только у резус-положительных больных.

Группа потенциально информативных диагностических тестов включает исследования *специфических антител к гликопротеинам тромбоцитов, антифосфолипидных антител, антитиреоидных антител и оценку функции щитовидной железы, тест на беременность у женщин детородного возраста, исследование антинуклеарных антител, ПЦР для определения парвовируса и цитомегаловируса* [7, 38, 49, 69]. К диагностическим тестам с недоказанной или неопределенной информативностью отнесены исследования тромбопоэтина, ретикулярных тромбоцитов, связанного с тромбоцитами IgG, выживаемости тромбоцитов, времени кровотечения, комплемента сыворотки крови (табл. 1). Ввиду отсутствия или малого количества научных исследований результаты тестов, включенных в 3-ю группу, в настоящее время не могут служить основанием для постановки диагноза ИТП.

Проанализировав все диагностические исследования, популярные в нашей стране, члены Российского Совета экспертов рекомендуют исключить из плана обследования следующие тесты, обладающие низкой чувствительностью и малой доступностью:

1. Определение тромбоцит-ассоциированных антител.
2. Определение антитромбоцитарных антител в сыворотке.
3. Определение уровня гликокалицина в сыворотке.

Таблица 2. Варианты 1-й и 2-й линий лечения ИТП у взрослых

Вариант лечения	Частота ответа	Время до ответа	Продолжительность ответа	Неблагоприятные явления
1-я линия лечения				
Глюкокортикоидные гормоны: <i>дексаметазон</i> 40 мг ежедневно, 4 дня, каждые 2–4 нед, 1–4 цикла	До 90% на начальной стадии лечения	От нескольких дней до нескольких нед	До 50–80% после 3–6 циклов при сроке наблюдения 2–5 лет	Снижение толерантности к глюкозе, угнетение функции надпочечников, синдром Иценко–Кушинга, «стероидная» язва желудка и 12-перстной кишки, эрозивный эзофагит, кровотечения и перфорация ЖКТ, метеоризм, икота, гиперкоагуляция, бессонница, эйфория, возбуждение, тревога, депрессия, развитие вторичных бактериальных, грибковых, вирусных инфекций, повышение массы тела, остеопороз, петехии, гипер-/гипопигментация, генерализованные и местные аллергические реакции
<i>Метилпреднизолон</i> в/в 1000 мг в сут за 1 час, 3–5 дней, 2–6 циклов с интервалом 10–21 день	До 95%	4,7 дня (при высокой дозе)	39 мес у 23% больных	
<i>Предниз(олон)</i> 0,5–2,0 мг/кг/сут; 2–4 нед	70–80% на начальной стадии лечения	От нескольких дней до нескольких нед	10-летняя безрецидивная выживаемость – 13–15%	

* Здесь и в табл. 2 препараты указаны в алфавитном порядке.

Лечение ИТП

Вслед за международными рекомендациями российские эксперты акцентируют внимание на индивидуальном подходе к лечению ИТП, который должен быть обусловлен не только уровнем тромбоцитов, но и выраженностью кровотечения; сопутствующими заболеваниями; активностью и образом жизни пациента; осложнениями специфических видов лечения и их переносимостью; возможными вмешательствами, которые могут вызывать кровотечение; доступностью медицинской помощи; ожиданиями больного и его беспокойством по поводу бремени болезни, а также потребностью в других лекарственных средствах, которые могут создать опасность кровотечения. Лечение ИТП не рекомендовано при уровне тромбоцитов более $50 \times 10^9/\text{л}$. Исключением являются кровотечение, травма, оперативное вмешательство, необходимость антикоагулянтной терапии, профессия или образ жизни, предрасполагающие к травмам [72].

Рекомендации, отражающие наиболее распространенные подходы к лечению ИТП, представлены в таблицах 2 и 3. Следует отметить ограниченное число рандомизированных исследований традиционных видов лечения ИТП, кроме того, несовпадение критериев оценки ответов, использованных в различных исследованиях, затрудняет прямое сопоставление отдельных вариантов лечения.

Первая линия терапии

Глюкокортикоиды. Первая линия лечения (табл. 2) впервые диагностированной ИТП включает глюкокортикоидные гормоны (дексаметазон, метилпреднизолон, преднизолон*), внутривенное введение высоких доз поливалентных иммуноглобулинов и антирезусного иммуноглобулина (анти-D) [1, 2, 3, 5, 8, 9, 14, 18, 21, 31, 32, 44, 45, 53, 57, 62, 65, 68, 71].

<i>Внутривенное введение иммуноглобулинов</i> 0,4 г/кг/сут, 5 дней; или 1 г/кг/сут, 1–2 дня	До 80% на начальной стадии лечения	От 24 ч до 2–4 дней	От 2–4 нед до нескольких мес (в редких случаях)	Головные боли, преходящая нейтропения, почечная недостаточность, асептический менингит, тромбоз, гиперемия, гипертермия, озноб, утомляемость, тошнота, диарея, колебания АД, тахикардия
<i>Антирезусный иммуноглобулин (анти-D)</i> 50–75 мкг/кг	До 80%; зависит от дозы	4–5 дней	От 3–4 нед до нескольких мес	Гемолитическая анемия (дозолимитирующая), гипертермия, озноб
2-я линия лечения				
<i>Спленэктомия</i>	80%	1–24 дня	2/3 ответов сохраняется на протяжении 5–10 лет без дополнительной терапии	Кровотечение, перипанкреатические гематомы, поддиафрагмальные абсцессы, раневые инфекции, пневмококковая инфекция, гипертермия, синдром генерализованного сепсиса, тромбоз, летальный исход
<i>Агонисты тромбоцитиновых рецепторов: ромиплостим</i> 1–10 мкг/кг подкожно, ежедневно	88% у больных без спленэктомии и 79% – после спленэктомии	1–4 нед (при увеличении уровня тромбоцитов $c < 30$ до $> 50 \times 10^9/\text{л}$)	До 5 лет при продолжении лечения	У 20% больных головная боль, утомляемость. Связанные с лечением серьезные неблагоприятные явления: повышенный уровень костномозгового ретикулина, усугубление тромбоцитопении после прекращения лечения, тромбоз
<i>Элтромбопаг</i> 25–75 мг per os, ежедневно	70% при дозе 50 мг, 81% – при дозе 75 мг	К 15-му дню у > 80% больных	До 1,5 года при продолжении лечения	У 20% больных головная боль. Связанные с лечением серьезные неблагоприятные явления: повышенный уровень костномозгового ретикулина, усугубление тромбоцитопении после прекращения лечения, тромбоз, нарушения функции печени (13%)
<i>Азатиоприн</i> 1–2 мг/кг (максимум 150 мг/сут)	До 60%	Медленный ответ; лечение может быть продолжено еще 3–6 мес	У 25% больных ответ сохраняется после окончания лечения	Слабость, потливость, повышенный уровень трансаминаз, тяжелая нейтропения с инфекционными осложнениями, панкреатит
<i>Циклоспорин А</i> 5 мг/кг/сут, 6 дней, далее по 2,5–3 мг/кг/сут	Зависит от дозы	3–4 нед	$\geq 50\%$ ремиссий в течение 2 лет	Повышение уровня креатинина, повышение АД, утомляемость, парестезии, миалгии, диспепсия, гипертрихоз, тремор
<i>Циклофосфамид</i> per os, 1–2 мг/кг/сут, 16 нед или 0,3–1,0 г/м ² в/в, 1–3 дозы каждые 2–4 нед	24–85%	1–16 нед	50% стабильных ответов	Нейтропения, острый тромбоз глубоких вен, тошнота, рвота
<i>Даназол</i> 200 мг, 2–4 раза ежедневно	40–67%	3–6 мес	46% ремиссий в течение 119 \pm 45 мес	Угри, повышение уровня холестерина, аменорея, аритмии, главным образом при предшествующей кардиопатии
<i>Микофенолата мофетил</i> 1000 мг 2 р/сут, 3–4 нед	До 75%; 45% полных ответов	4–6 нед	Непродолжительное время после прекращения лечения	Головные боли, боли в спине, метеоризм, анорексия, тошнота
<i>Ритуксимаб</i> 375 мг/м ² ежедневно $\times 4$ (могут быть эффективны дозы 100 мг/м ²)	30–60%; 40% полных ответов	2–8 нед	15–20% стабильных ответов на протяжении 3–5 лет	Гипертермия, сыпь или «саднение» в горле после первой инфузии, сывороточная болезнь, бронхоспазм, эмболия легочной артерии, окклюзия артерий сетчатки, инфекции
<i>Химиотерапия с включением винкалкалоидов: винкристин</i> в суммарной дозе 6 мг (разовая доза 1–2 мг, ежедневно); <i>винбластин</i> в суммарной дозе 30 мг (разовая доза 10 мг, ежедневно)	10–75% нестабильных ответов	5–7 дней	3–36 мес (в среднем – 10 мес)	Нейропатия, особенно при многократных введениях и у пожилых больных; нейтропения, гипертермия, воспаление или тромбофлебит в месте инфузии

Глюкокортикоиды – первый стандарт 1-й линии лечения ИТП. Рекомендованная доза предниз(ол)она составляет 0,5–2 мг/кг/сут. Сроки лечения колеблются от нескольких дней до 2–3 нед, пока уровень тромбоцитов не возрастет до $\geq 30\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$. После этого нужно медленно снижать дозу до полной отмены. Дексаметазон используют в дозе 40 мг/сут на протяжении 4 дней (эквивалентно ~ 400 мг преднизолона в сутки), что дает возможность получить стойкий ответ у 50% больных с впервые выявленной ИТП. Четыре цикла лечения, проводимые каждые 14 дней, эффективны у 86% пациентов, причем в 74% случаев ответ сохраняется в среднем в течение 8 мес [3, 44, 65]. Для окончательной оценки обнадеживающих результатов пульс-терапии нужны рандомизированные исследования с контрольными группами. Пульс-терапия метилпреднизолоном в/в в суточной дозе 1000 мг длительностью 3–5 дней является эффективной терапией ИТП. Доказанного преимущества суточных доз, превышающих 1 г (что типично при расчете дозы для взрослых 30 мг/кг), нет, в то время как количество и тяжесть побочных явлений существенно выше.

Эффективность глюкокортикоидов ограничена дозозависимыми нежелательными явлениями. Для их профилактики Российский Совет экспертов по ИТП рекомендует постепенно снижать дозы препаратов. Консенсуса в отношении общей длительности терапии преднизолоном нет, однако большинство экспертов останавливает лечение в интервале 3–6 мес от начала терапии. При отсутствии эффекта от терапии преднизолоном необходима его полная отмена к концу 5-й недели от начала терапии.

Внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ). Внутривенное введение высоких доз поливалентных иммуноглобулинов обеспечивает более быстрое повышение количества тромбоцитов при сопоставимой с глюкокортикоидами частоте ответа [23]. В связи с плохой переносимостью режима однократных введений иммуноглобулинов в дозе 1г/кг 1–2 инфузии на протяжении 2 дней (повторное введение назначается на следующий день при подъеме количества тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$). Учитывая возможность плохой переносимости инфузии ВВИГ за 1–2 дня, российские эксперты по ИТП считают возможным использовать у взрослых также и «классический» режим: 0,4 г/кг/сут в течение 5 дней.

При назначении иммуноглобулинов у взрослых необходимо принимать во внимание вероятность того, что ответ будет кратковременным, поэтому основными показаниями к их применению являются ситуации, в которых необходим быстрый подъем тромбоцитов, например на поздних сроках беременности, при подготовке к оперативным вмешательствам.

Антирезусный иммуноглобулин. У больных с положительным Rh-фактором, не подвергавшихся спленэктомии, альтернативным методом контроля

ИТП может быть антирезусный иммуноглобулин (анти-D). Так как в настоящее время в России нет препаратов, разрешенных для внутривенного введения, то Российский Совет экспертов (в отличие от международного консенсуса) рекомендует использовать в нашей стране только подкожное введение анти-D Ig в тех случаях, когда не требуется срочного повышения уровня тромбоцитов.

Вторая линия терапии ИТП

Основная цель 2-й линии лечения ИТП – это достижение того безопасного уровня тромбоцитов, которое снижает риск кровотечения у данного конкретного больного. В настоящее время лечение 2-й линии включает спленэктомию, агонисты тромбопоэтиновых рецепторов (ромиплостим, элтромбопаг), азатиоприн, даназол, микофенолата мофетил, ритуксимаб, циклоспорин А, циклофосфамид [1, 4, 10, 11, 12, 13, 15, 17, 19, 25, 26, 28, 29, 30, 33, 34, 35, 37, 41, 48, 50, 52, 54, 55, 58, 63, 70] (табл. 2). Все они могут быть подразделены на средства, назначаемые однократно или одним курсом (спленэктомию, ритуксимаб), и средства, требующие продолжительного или постоянного введения (кортикостероиды, иммунодепрессанты, агонисты тромбопоэтиновых рецепторов).

Длительное время спленэктомию оставалась стандартом 2-й линии лечения взрослых больных ИТП. Как показали проведенные исследования [33, 63, 70], частота ответов на спленэктомию составляет 80%. У 66% больных ремиссия сохраняется на протяжении 5 и более лет без какой-либо дополнительной терапии [24]. При отсутствии полного ответа во многих случаях наблюдается частичный или транзиторный ответ [22, 26], частота рецидивов, которые могут развиваться спустя несколько недель, месяцев и даже лет, составляет порядка 20% [63]. Приблизительно у 14% больных спленэктомию оказывается неэффективной. По данным различных исследований, частота осложнений спленэктомии колеблется в широких пределах и наиболее высока у больных ≥ 65 лет [17, 30, 33, 52, 58, 63]. После лапаротомии осложнения возникают у 12,9% пациентов, после лапароскопии – у 9,6%; летальность составляет 1,0% и 0,2% соответственно [33]. Развитие таких осложнений спленэктомии, как кровотечение, инфекция и тромбоз, требует дополнительных хирургических и терапевтических вмешательств, а также продолжительных и повторных госпитализаций [33]. Одним из осложнений спленэктомии [48] является тромбоз эмболия, поэтому все пациенты длительное время должны получать соответствующее профилактическое послеоперационное лечение. Кроме того, на протяжении всей жизни у них сохраняется угроза развития неконтролируемой инфекции, вызванной *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* [4, 19], для профилактики ко-

торой необходима вакцинация и постоянная ревакцинация у детей [15], что создает дополнительные неудобства и снижает качество жизни.

Альтернативой спленэктомии является назначение агонистов тромбопоэтиновых рецепторов, внедрение которых в клиническую практику значительно расширило возможности консервативного лечения ИТП. В настоящее время FDA (Федеральное агентство по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов, США) одобрило только 2 препарата, повышающих выработку тромбоцитов, — ромиплостим и элтромбопаг. Оба прошли серьезные рандомизированные клинические испытания с контрольными группами (I–III фаза) [10, 11, 12, 13, 25, 34, 35, 37, 54] и зарегистрированы в России. В настоящее время период наблюдения за больными ИТП, получающими ромиплостим с обнадеживающе высоким эффектом, достигает уже 5 лет [36].

Ромиплостим применяют в дозе 1–10 мкг/кг в виде еженедельных подкожных инъекций [13, 37]. В двух рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях (III фаза) ромиплостим вводили в течение 6 мес 125 больным, 63 из которых ранее перенесли спленэктомию [37]. Общий показатель тромбоцитарного ответа (уровень тромбоцитов $> 50 \times 10^9/\text{л}$ в течение ≥ 4 из 24 нед исследования) у неоперированных пациентов достиг 88%, у больных, перенесших спленэктомию, он составил 79% (уровень доказательности 1b). В контрольных группах, получавших плацебо, показатели были значительно хуже: только 14% и 0% соответственно [37]. По данным двух исследований, 87% больных, получавших ромиплостим, снизили дозы или полностью прекратили сопутствующую терапию ИТП, в том числе кортикостероиды и внутривенные введения иммуноглобулинов [37]. Длительные наблюдения показывают сохранение ответа на ромиплостим в течение, как минимум, 5 лет [36], что является важным и обнадеживающим результатом, так как касается больных, ранее получавших иммуносупрессивную терапию в течение длительного времени.

Элтромбопаг — таблетированный непептидный агонист тромбопоэтиновых рецепторов — назначают в дозе 25, 50 или 75 мг ежедневно [10, 13, 25]. Исследования показали эффективность препарата у 59% больных хронической рецидивирующей или рефрактерной ИТП ($n=114$) [13]. Увеличение уровня тромбоцитов до $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ отмечено на 43-й день лечения (в группе больных, получавших плацебо, частота ответа составила 16%) [13].

Агонисты тромбопоэтиновых рецепторов назначают постоянно для поддержания уровня тромбоцитов, предохраняющего от кровоточивости и/или кровотечений. После прекращения лечения у большинства больных уровень тромбоцитов уменьшается до исходного уровня и ниже, однако в некоторых

случаях наблюдается стойкая ремиссия, и лечение может быть успешно прекращено [37].

Третья линия терапии ИТП

Варианты 3-й линии лечения ИТП представлены в таблице 3 [6, 10, 11, 12, 13, 16, 20, 37, 42, 43, 46, 47, 60]. Для взрослых рекомендованы агонисты тромбопоэтиновых рецепторов (ромиплостим, элтромбопаг). Комбинации вариантов терапии, использовавшихся в 1 и 2-й линии, комбинированная химиотерапия, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток и алемтузумаб (кэмпас) могут рассматриваться в качестве терапии 3-й линии лишь в редких случаях, только после тщательного анализа соотношения риск/польза.

Агонисты тромбопоэтиновых рецепторов ромиплостим и элтромбопаг являются единственными терапевтическими средствами, эффективность которых при рефрактерной ИТП доказана в рандомизированных исследованиях с контрольными группами. Учитывая низкую токсичность и хорошую переносимость препаратов, многие больные могут предпочесть принимать эти препараты неопределенно долгое время. К настоящему времени наблюдение за пациентами, получающими ромиплостим, продолжается уже 5 лет. Положительный эффект лечения сохраняется, накопления нежелательных явлений нет [10, 11, 12, 13, 36, 37].

В заключение данного раздела целесообразно остановиться на конкретных рекомендациях Российского Совета экспертов по лечению взрослых больных хронической ИТП: для 1-й линии терапии показаны те же препараты, что и для 1-й линии лечения впервые выявленной ИТП. При их недостаточной эффективности (отсутствие ответа или рецидивирующее течение) или неприемлемых побочных эффектах (главным образом, глюкокортикоиды) можно использовать варианты 2-й линии лечения, большинство из которых являются иммуносупрессивной терапией.

По данным исследований, выполненных у больных тяжелой хронической ИТП, лишь 2 метода обладают высокой эффективностью: спленэктомию и консервативное лечение агонистами тромбопоэтиновых рецепторов (ромиплостим, элтромбопаг). Спленэктомию — это метод, не требующий поддерживающей терапии для обеспечения безопасного количества тромбоцитов, однако риск оперативного вмешательства, послеоперационных осложнений (например, тромбоз печеночных вен) и пожизненный риск развития инфекции ограничивают его применение. Альтернативой спленэктомии служит консервативное лечение ромиплостимом или элтромбопагом. Их главное преимущество — альтернативный механизм действия, не имеющий отношения к иммуносупрессии.

Учитывая невозможность прогнозирования ответа на тот или иной вид традиционного медикаментозного лечения 2-й линии, высокую вероятность

рецидива и потенциально смертельные осложнения множественных попыток иммуносупрессии, российские эксперты категорически возражают против «ожесточенного» поиска иммуносупрессивной терапии 2-й линии, эффективной лишь для конкретного пациента. Они рекомендуют сразу рассматривать возможность лечения агонистами тромбопоэтиновых рецепторов (ромиплостим, элтромбопаг) или спленэктомии у больных тяжелой хронической ИТП, резистентной к терапии 1-й линии.

Рассмотрев рекомендации по диагностике и лечению ИТП у детей, члены Российского Совета экспертов выделили следующее:

- При постановке первичного диагноза ИТП у детей следует проводить оценку всей истории болезни, результатов физикального обследования, расширенного анализа крови и квалифицированную оценку мазков периферической крови. Наличие изолированной тромбоцитопении и отсутствие отклонений при физикальном обследовании или в мазке периферической крови является основанием для отказа от аспирации костного мозга у детей.

- У детей с острой ИТП и мягким течением за-

болевания можно использовать «выжидательную тактику» с гарантированной возможностью круглосуточного обращения за медицинской помощью. Для исключения вторичной ИТП такие пациенты нуждаются в повторных клинических и лабораторных обследованиях, частота которых зависит от проявлений заболевания и направленности сдвигов уровня тромбоцитов.

- Детям с повышенной физической активностью можно проводить периодическое профилактическое лечение, направленное на увеличение количества тромбоцитов, однако при этом необходимо тщательно проанализировать соотношение риск/польза (включая расходы и неблагоприятные явления, связанные с медикаментозной терапией).

- Рекомендации по терапии 1-й линии у детей должны учитывать высокую вероятность спонтанного восстановления количества тромбоцитов до достаточного гемостатического уровня. Поэтому лечение глюкокортикоидами независимо от его эффективности не должно превышать 4 недели.

Можно назначить короткий курс преднизолона (1–2 мг/кг/сут) с редукцией дозы в зависимости от

Таблица 3. Варианты 3-й линии лечения ИТП у взрослых

Вариант лечения	Частота ответа	Время до ответа	Продолжительность ответа	Неблагоприятные явления
<i>Категория А: варианты лечения, подтвержденные достаточным количеством данных</i>				
Агонисты тромбопоэтиновых рецепторов: ромиплостим 1–10 мкг/кг подкожно, еженедельно	88% у больных без спленэктомии и 79% – после спленэктомии	1–4 нед (при увеличении уровня тромбоцитов с < 30 до > 50×10 ⁹ /л)	До 5 лет при продолжении лечения	У 20% больных головная боль, утомляемость. Связанные с лечением серьезные неблагоприятные явления: повышенный уровень костномозгового ретикулина, усугубление тромбоцитопении после прекращения лечения, тромбоз
Элтромбопаг 25–75 мг per os, ежедневно	70% при дозе 50 мг, 81% – при дозе 75 мг	К 15-му дню у > 80% больных	До 1,5 лет при продолжении лечения	У 20% больных головная боль. Связанные с лечением серьезные неблагоприятные явления: повышенный уровень костномозгового ретикулина, усугубление тромбоцитопении после прекращения лечения, тромбоз, нарушения функции печени (13%)
<i>Категория В: варианты лечения, подтвержденные минимальным количеством данных, и варианты с потенциально серьезными неблагоприятными явлениями</i>				
Сампат-1Н	67%	1 нед–9 мес	В течение 24 мес рецидивы у всех, кроме 1 больного	Гипертермия, озноб, внутричерепные кровоизлияния, тромбоз церебральных вен, тяжелый внутрисудистый гемолитический криз, инфекции, летальный исход
Комбинированная химиотерапия	> 60%	2–3 мес	Длительная ремиссия у 2/3 больных	Вторичные злокачественные новообразования (острый лейкоз), незначительные тошнота и рвота, алоpecia, угри, геморрагический цистит, нейропатия, панцитопения
Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток	43%	5 нед	Длительная полная ремиссия – у 1/3 больных. Поздние рецидивы (2 года)	Частые серьезные неблагоприятные явления в пери- и посттрансплантационном периоде: инфекции, кровотечения, миелосупрессия, анорексия, реакция «трансплантат против хозяина», летальный исход

количества тромбоцитов и быстрой отменой лечения. В качестве альтернативы можно использовать метилпреднизолон (4 мг/кг/сут) на протяжении 4–7 дней.

У детей стандартный подход к внутривенному введению высоких доз поливалентных иммуноглобулинов – это однократное введение в дозе 0,8–1 г/кг. Повторное введение проводится на следующий день, если количество тромбоцитов < 50 × 10⁹/л.

• Неотложная терапия у детей с внутричерепными кровоизлияниями или иными серьезными кровотечениями включает трансфузии тромбоцитов в сочетании с внутривенным введением стероидов и высоких доз поливалентных иммуноглобулинов.

• Для терапии 2-й линии у детей успешно используется ритуксимаб, который в некоторых случаях может стать альтернативой спленэктомии. Однако нужны дополнительные исследования для оценки безопасности ритуксимаба у детей в долгосрочной перспективе.

В период ожидания самопроизвольной ремиссии или решения вопроса о проведении лечения, изменяющего течение заболевания, кровотечения можно сдерживать с помощью пульс-терапии высокими до-

зами глюкокортикоидов или регулярным внутривенным введением высоких доз поливалентных иммуноглобулинов.

• Спленэктомия редко показана детям с ИТП и должна проводиться только после консультации гематолога, имеющего опыт лечения детей, больных ИТП. Одним из показаний к спленэктомии может быть кровотечение, угрожающее жизни, и тяжелое течение хронической ИТП (более 12–24 мес), протекающей без ремиссий и с кровотечениями и существенно ухудшающей качество жизни.

Российские эксперты настоятельно советуют всем специалистам-гематологам ознакомиться с полным текстом международного консенсуса, представленным в журнале *Blood* [59], и принять участие в дальнейшем обсуждении данной проблемы. Следует подчеркнуть, что ни международные, ни российские рекомендации не могут описать всех ситуаций, возникающих при обследовании и лечении пациентов с ИТП. Окончательное решение о тактике ведения каждого конкретного больного остается за лечащим врачом, который несет полную ответственность за жизнь и здоровье пациента.

Л и т е р а т у р а

- Aledort L.M., Hayward C.P., Chen M.G., Nichol J.L., Bussel J. 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.
- Alpdogan O., Budak-Alpdogan T., Ratip S. et al. Efficacy of high-dose methylprednisolone as a first-line therapy in adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1998;103(4):1061–3.
- Andersen J.C. Response of resistant idiopathic thrombocytopenic purpura to pulsed high-dose dexamethasone therapy. *N Engl J Med* 1994; 30(22):1560–4.
- Balmer P., Falconer M., McDonald P. et al. Immune response to meningococcal serogroup C conjugate vaccine in asplenic individuals. *Infect Immun* 2004;72(1):332–7.
- Ben-Yehuda D., Gillis S., Eldor A. Clinical and therapeutic experience in 712 Israeli patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Israeli ITP Study Group. *Acta Haematol* 1994;91(1):1–6.
- Boruchov D.M., Gururangan S., Driscoll M.C., Bussel J.B. Multiagent induction and maintenance therapy for patients with refractory immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood* 2007;110(10):3526–31.
- Brighton T.A., Evans S., Castaldi P.A., Chesterman C.N., Chong B.H. 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.
- Bussel J. Intravenous immune serum globulin in immune thrombocytopenia: clinical results and biochemical evaluation. *Vox Sang* 1985;49 (Suppl 1):44–50.
- Bussel J.B. Autoimmune thrombocytopenic purpura. *Hematol Oncol Clin North Am* 1990;4(1):179–91.
- Bussel J.B., Cheng G., Saleh M.N. et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2007;357(22):2237–47.
- Bussel J.B., Kuter D.J., George J.N. et al. AMG 531, a thrombopoiesis-stimulating protein, for chronic ITP. *N Engl J Med* 2006;355(16):1672–81.
- Bussel J.B., Kuter D.J., Pullarkat V. et al. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood* 2009;113(10):2161–71.
- 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.
- Cayco A.V., Perazella M.A., Hayslett J.P. Renal insufficiency after intravenous immune globulin therapy: a report of two cases and an analysis of the literature. *J Am Soc Nephrol* 1997;8(11):1788–94.
- 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.
- Cohen Y.C., Djulbegovic B., Shamai-Lubovitz O., Mozes B. The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts. *Arch Intern Med* 2000;160(11):1630–8.
- Cortelazzo S., Finazzi G., Buelli M. et al. High risk of severe bleeding in aged patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1991;77(1):31–3.
- Cunningham-Rundles C., Knight A.K. Common variable immune deficiency: reviews, continued puzzles, and a new registry. *Immunol Res* 2007;38(1–3):78–86.
- de Montalembert M., Lenoir G. Antibiotic prevention of pneumococcal infections in asplenic hosts: admission of insufficiency. *Ann Hematol* 2004;83(1):18–21.
- Figuerola M., Gehlsen J., Hammond D. et al. Combination chemotherapy in refractory immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1993;328(17):1226–9.
- George J.N., el-Harake M.A., Raskob G.E. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1994;331(18):1207–11.
- George J.N., Wolf 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.
- Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol* 2003;120(4):574–96.
- Houwerzijl E.J., Blom N.R., van der Want J.J. et al. Ultrastructural study shows morphologic features of apoptosis and para-apoptosis in megakaryocytes from patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2004;103(2):500–6.
- Jenkins J.M., Williams D., Deng Y. et al. Phase

- 1 clinical study of eltrombopag, an oral, nonpeptide thrombopoietin receptor agonist. *Blood* 2007; 109(11):4739–41.
26. Johansson E., Engervall P., Landgren O. et al. Response to splenectomy is durable after a certain point in time in adult patients with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol* 2006;77(1):61–6.
27. Jubelirer S.J., Harpold R. The role of the bone marrow examination in the diagnosis of immune thrombocytopenic purpura: case series and literature review. *Clin Appl Thromb Hemost* 2002;8(1):73–6.
28. Kaplinsky C., Spierer Z. Post-splenectomy antibiotic prophylaxis—unfinished story: to treat or not to treat? *Pediatr Blood Cancer* 2006;47(Suppl 5):740–1.
29. Kaushansky K. Thrombopoietin: the primary regulator of megakaryocyte and platelet production. *Thromb Haemost* 1995;74(1):521–5.
30. Keidar A., Sagi B., Szold A. Laparoscopic splenectomy for immune thrombocytopenic purpura in patients with severe refractory thrombocytopenia. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003;33(2):116–9.
31. Kitchens C.S., Weiss L. Ultrastructural changes of endothelium associated with thrombocytopenia. *Blood* 1975;46(4):567–78.
32. Kitchens C.S. Amelioration of endothelial abnormalities by prednisone in experimental thrombocytopenia in the rabbit. *J Clin Invest* 1977;60(5):1129–34.
33. Kojouri K., Vesely S.K., Terrell D.R., George J.N. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood* 2004;104(9):2623–34.
34. Kumagai Y., Fujita T., Ozaki M. et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of AMG 531, a thrombopoiesis-stimulating peptidomimetic, in healthy Japanese subjects: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Pharmacol* 2007;47(12):1489–97.
35. Kuter D.J. New thrombopoietic growth factors. *Blood* 2007;109(11):4607–16.
36. Kuter D. et al. Evaluation of efficacy and safety of long-term romiplostim treatment for patients with immune thrombocytopenia (ITP) enrolled in an open-label extension study: A patient cohort-analysis. *EHA 2010: Abstract №0189*.
37. 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.
38. Liebman H. Other immune thrombocytopenias. *Semin Hematol* 2007;44(4 Suppl 5):24–34.
39. Liebman H.A., Stasi R. Secondary immune thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Hematol* 2007;14(5):557–73.
40. Mak Y.K., Yu P.H., Chan C.H., Chu Y.C. The management of isolated thrombocytopenia in Chinese adults: does bone marrow examination have a role at presentation? *Clin Lab Haematol* 2000;22(6):355–8.
41. Makris M., Greaves M., Winfield D.A., Preston F.E., Lilleyman J.S. Long-term management after splenectomy. Lifelong penicillin unproved in trials. *BMJ* 1994;308(6921):131–2.
42. Mathias S.D., Bussel J.B., George J.N. et al. A disease-specific measure of health-related quality of life for use in adults with immune thrombocytopenic purpura: its development and validation. *Health Qual Life Outcomes* 2007;5:11.
43. Mathias S.D., Gao S.K., Miller K.L. et al. Impact of chronic Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP) on health-related quality of life: a conceptual model starting with the patient perspective. *Health Qual Life Outcomes* 2008;6:13.
44. Mazzuconi M.G., Fazi P., Bernasconi S. et al. Therapy with high-dose dexamethasone (HD-DXM) in previously untreated patients affected by idiopathic thrombocytopenic purpura: a GIMEMA experience. *Blood* 2007;109(4):1401–7.
45. McMillan R. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1981;304(19):1135–47.
46. McMillan R. Long-term outcomes after treatment for refractory immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2001;344(18):1402–3.
47. McMillan R., Bussel J.B., George J.N., Lalla D., Nichol J.L. Self-reported health-related quality of life in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 2008;83(2):150–4.
48. McMillan R., Durette C. Long-term outcomes in adults with chronic ITP after splenectomy failure. *Blood* 2004;104(4):956–60.
49. McMillan R., Wang L., Tani P. Prospective evaluation of the immunobead assay for the diagnosis of adult chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP). *J Thromb Haemost* 2003;1(3):485–91.
50. McMullin M., Johnston G. Long term management of patients after splenectomy. *BMJ* 1993;307(6916):1372–3.
51. Mittal S., Blylock M.G., Culligan D.J., Barker R.N., Vickers M.A. A high rate of CLL phenotype lymphocytes in autoimmune hemolytic anemia and immune thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 2008;93(1):151–2.
52. Naouri A., Feghali B., Chabal J. et al. Results of splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura. Review of 72 cases. *Acta Haematol* 1993;89(4):200–3.
53. Newland A.C., Treleaven J.G., Minchinton R.M., Waters H. High-dose intravenous IgG in adults with autoimmune thrombocytopenia. *Lancet* 1983;1(8316):84–7.
54. Newland A., Caulier M.T., Kappers-Klunne M. et al. An open-label, unit dose-finding study of AMG 531, a novel thrombopoiesis-stimulating peptidomimetic, in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2006;135(4):547–553.
55. Newland A., Provan D., Myint S. Preventing severe infection after splenectomy. *BMJ* 2005;331(7514):417–8.
56. Neylon A.J., Saunders P.W., Howard M.R., Proctor S.J., Taylor P.R. Clinically significant presenting autoimmune thrombocytopenic purpura in adults: a prospective study of a population-based cohort of 245 patients. *Br J Haematol* 2003;122(6):966–74.
57. Pizzuto J., Ambriz R. Therapeutic experience on 934 adults with idiopathic thrombocytopenic purpura: Multicentric Trial of the Cooperative Latin American group on Hemostasis and Thrombosis. *Blood* 1984;64(6):1179–83.
58. Portielje J.E., Westendorp R.G., Kluin-Nelemans H.C., Brand A. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001;97(9):2549–54.
59. Provan D., Stasi R., Newland A., Blanchette V., Bolton-Maggs P. et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010;115(2):168–186.
60. Psaila B., Bussel J.B. Refractory immune thrombocytopenic purpura: current strategies for investigation and management. *Br J Haematol* 2008;143(1):16–26.
61. Rodeghiero F., Stasi R., Gemshaimer 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.
62. Schiavotto C., Ruggeri M., Rodeghiero F. Adverse reactions after high-dose intravenous immunoglobulin: incidence in 83 patients treated for idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) and review of the literature. *Haematologica* 1993;78(6 Suppl 2):35–40.
63. Schwartz J., Leber M.D., Gillis S. et al. Long term follow-up after splenectomy performed for immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Am J Hematol* 2003;72(2):94–8.
64. Segal J.B., Powe N.R. Prevalence of immune thrombocytopenia: analyses of administrative data. *J Thromb Haemost* 2006;4(11):2377–83.
65. Stasi R., Brunetti M., Pagano A. et al. Pulsed intravenous high-dose dexamethasone in adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood Cells Mol Dis* 2000;26(6):582–6.
66. Stasi R., Evangelista M.L., Stipa E. et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: current concepts in pathophysiology and management. *Thromb Haemost* 2008;99(1):4–13.
67. 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.
68. Stasi R., Stipa E., Masi M. et al. Long-term observation of 208 adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med* 1995;98(5):436–42.
69. 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.
70. Vianelli N., Galli M., de Vivo A. et al. Efficacy and safety of splenectomy in immune thrombocytopenic purpura: long-term results of 402 cases. *Haematologica* 2005;90(1):72–7.
71. Von dem Borne A.E., Vos J.J., Pegels J.G., Thomas L.L., van der Lelie. High dose intravenous methylprednisolone or high dose intravenous gammaglobulin for autoimmune thrombocytopenia. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988;296(6617):249–50.
72. Yang R., Han Z.C. Pathogenesis and management of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: an update. *Int J Hematol* 2000;71(1):18–24.