

Утверждено
на Экспертной комиссии
по вопросам развития здравоохранения
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
протокол № 10
от «04» июля 2014 года

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

ИММУННАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ И БЕРЕМЕННОСТЬ

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1. Название протокола: Иммунная тромбоцитопения и беременность

2. Код протокола:

3. Код (коды) по МКБ-10:

О99.1 Другие болезни крови и кроветворных органов и отдельные нарушения с вовлечением иммунного механизма

4. Сокращения, используемые в протоколе:

ИТ – Иммунная тромбоцитопения

ГКС – глюкокортистероиды

СМАД – суточное мониторирование артериального давления

ЭКГ – электрокардиограмма

АЛаТ – аланинаминотрансфераза

АСаТ – аспартатаминотрансфераза

КТГ плода – кардиотокографическое исследование плода

УЗИ плода – ультразвуковое исследование плода

МРТ – магнитнорезонансная томография

КТ – компьютерная томография

ВСМП – высокоспециализированная медицинская помощь

ОПБ – отделение патологии беременных

ПИТ – палата интенсивной терапии

СЗП – свежзамороженная плазма

МНО – международное нормализованное отношение

ЧДД – частота дыхательных движений

5. Дата разработки протокола: 2014 год

6. Категория пациентов: беременные, роженицы, родильницы с иммунной тромбоцитопенией.

7. Пользователи протокола: врачи акушеры – гинекологи ПМСП и стационаров, терапевты, гематологи, анестезиологи – реаниматологи.

II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

8. Определение:

ИММУННАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ – аутоиммунное заболевание, обусловленное воздействием антитромбоцитарных АТ и/или циркулирующих иммунных комплексов на мембранные гликопротеиновые структуры тромбоцитов, характеризующееся тромбоцитопенией (менее $100 \times 10^9/\text{л}$), проявляющееся геморрагическим синдромом и осложняющим течение беременности и родов[2].

9. Клиническая классификация иммунной тромбоцитопении [1,2,3,4]:

По механизму возникновения:

- первичная иммунная тромбоцитопения
- вторичная иммунная тромбоцитопения (на фоне системной красной волчанки, антифосфолипидного синдрома, вирусных инфекций, включая вирусный гепатит С, цитомегаловирусную инфекцию и ВИЧ, воздействие некоторых препаратов).

По течению:

- острая форма (менее 6 месяцев)
- хроническая форма (с редкими рецидивами, с частыми рецидивами, с непрерывно рецидивирующим течением).

По периоду болезни различают:

- обострение (криз)
- клиническая компенсация (отсутствие проявлений геморрагического синдрома при сохраняющейся тромбоцитопении)
- клинико-гематологическая ремиссия.

10. Показания для госпитализации

Плановая госпитализация при наличии тромбоцитопении на обследование и родоразрешение.

Экстренная госпитализация при тромбоцитопении с геморрагическим синдромом.

11. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий:

Основные [1,2,4]:

- группа крови и резус – фактор.
- ОАК
- ОАМ
- время свертывания
- биохимический анализ крови (общий белок, креатинин, АЛат, АСаТ, мочевины, билирубин (общий, прямой))
- коагулограмма
- Д-димеры
- УЗИ органов брюшной полости, селезенки при поступлении и далее по показаниям;
- КТГ плода
- УЗИ плода
- доплерометрия

- ЭКГ
- консультация специалистов: терапевт, гематолог.

Дополнительные[1,2,4]:

- сывороточное железо, ферритин;
- витамин В12, фолиевая кислота
- гистологическое исследование костного мозга
- иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови
- антифосфолипидные антитела
- антитела к нативной и денатурированной ДНК
- антинуклеарный фактор
- УЗИ периферических лимфоузлов
- цитологическое исследование костного мозга
- ИФА на ВИЧ, маркеры вирусных гепатитов В и С
- иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи (свободные легкие цепи сыворотки крови, электрофорез с иммунофиксацией сыворотки крови и суточной мочи). При отсутствии возможности проведения иммунохимического исследования – электрофорез белков сыворотки, уровень иммуноглобулинов
- прямая проба Кумбса, гаптоглобин
- УЗИ сердца
- МРТ органов брюшной полости
- консультация других специалистов: кардиолог, невропатолог, эндокринолог, нефролог, офтальмолог, гепатолог.

Минимальный перечень обследований, который необходимо провести до плановой госпитализации [1,2,4]:

- общий анализ крови
- группа крови и резус фактор
- общий анализ мочи;
- ИФА на ВИЧ, маркеры вирусных гепатитов В и С
- биохимический анализ крови (общий белок, креатинин, АЛат, АСаТ, мочевины, билирубин);
- антитела к нативной и денатурированной ДНК
- коагулограмма;
- ЭКГ;
- КТГ плода;
- УЗИ плода;
- доплерометрия плода;
- при верифицированном диагнозе - результаты цитологического исследования костного мозга
- консультация специалистов: терапевт, гематолог.

12. Диагностические критерии [2]:

Для ИТ характерно наличие геморрогического синдрома на фоне снижения тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$.

Жалобы на периодические носовые, десневые кровотечения, обильные длительные менструации, появление на коже геморрагической сыпи и кровоизлияния. При присоединении анемии жалобы на слабость, утомляемость, головокружение.

Физикальное исследование:

экстравазаты располагаются на коже конечностей, особенно ног, на животе, груди и на других участках тела.

Лабораторные исследования:

в клиническом анализе крови выявляют тромбоцитопению различной степени тяжести. Уровень тромбоцитов в период обострения колеблется в пределах $1-3 \times 10^4$ /мкл, однако в 40% случаев определяют единичные тромбоциты. При исследовании гемостаза выявляют структурную и хронометрическую гипокоагуляцию.

Инструментальные исследования:

в пунктате костного мозга отмечают увеличение количества мегакариоцитов.

Показания к консультации специалистов:

показаниям служат нарастание геморрагий и анемии, появление неврологической симптоматики.

Дифференциальный диагноз:

дифференциальную диагностику проводят в условиях стационара с симптоматическими формами тромбоцитопений, которые обусловлены воздействием медикаментов (диуретики, антибиотики, антикоагулянты), инфекций (гепатиты В и С, ВИЧ), аллергии, а также с другими заболеваниями крови (острый лейкоз, мегалобластная анемия).

13. Цели лечения:

целью лечения иммунной тромбоцитопении является достижение уровня тромбоцитов, обеспечивающего адекватный гемостаз, профилактика тяжелых кровотечений, угрожающих жизни больной, в течение всего периода беременности.[1,4]

14. Тактика лечения [1,2,]:

1. Немедикаментозное лечение: соблюдение режима труда и отдыха.

2. Медикаментозное лечение:

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения):

- преднизолон – раствор для внутривенного и внутримышечного введения 25мг/мл 1мл
- дексаметазон – раствор для инъекций 4мг/мл 1 мл
- ритуксимаб концентрат для приготовления раствора для внутривенных инфузий 10 мг/мл, 50 мл
- мифепристон – таблетка, 200 мг
- диазепам – раствор для внутримышечного и внутривенного применения 5мг/мл 2мл
- цефтриаксон – порошок для приготовления раствора для инъекций 1000 мг
- окситоцин – раствор для инъекций 5 ЕД/мл 1мл
- карбетоцин – раствор для инъекций 100 мкг/мл, 1 мл
- мизопростол --таблетка, 0,2 мг

- трамадол – раствор для инъекций 100 мг/2мл
- натрия хлорид – раствор для инфузий 0,9% 400мл

Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятность применения):

- винкристин – порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инъекций или раствор для внутривенного введения 1мг
- винбластин – порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инъекций 5 мг
- цитарабин – порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инъекций 100 мг/ раствор для инъекций и инфузий 100 мг/5 мл
- циклоспорин – капсула 100 мг, с возможностью применения у больных с нарушением функции печени, а также у беременных женщин
- элтромбопаг – таблетка, 25 мг
- эноксапарин – раствор для инъекций в шприцах 4000 анти-Ха МЕ/0,4мл
- надропарин – раствор для инъекций в предварительно наполненных шприцах, 5700 МЕ анти-Ха/0,6 мл
- цефазолин – порошок для приготовления раствора для инъекций, 1 г
- цефепим – порошок для приготовления раствора для инъекций, 1000 мг
- гентамицин – раствор для инъекций 80мг/2мл 2мл
- метронидазол – раствор для инфузий 0,5%, 100 мл
- ампициллин – порошок для приготовления раствора для инъекций 1000 мг
- ропивакаин – раствор для инъекций 10 мг/мл, 10 мл
- бупивакаин – раствор для инъекций 5 мг/мл, 4 мл
- пропофол – эмульсия для внутривенного введения 20мг/мл 50мл
- лидокаин – раствор для инъекций, 2% 2 мл
- кетамин – раствор для инъекций 50мг/мл 2мл
- севофлуран – жидкость/раствор для ингаляций 250 мл
- суксаметония йодид – раствор для инъекций 2% 5мл
- атракурий безилат – раствор для инъекций 25мг/2,5мл
- фентанил – раствор для инъекций 0,005% 2мл
- морфин – раствор для инъекций 1% 1мл
- сукцинизированный желатин – раствор для инфузий 4%, 500мл

Первая линия терапии

В течение первых двух триместров терапию начинают при наличии клинических проявлений тромбоцитопении. Уровень тромбоцитов, равный 20-30 тыс./мкл. считается безопасным.

Варианты терапии первой линии иммунной тромбоцитопении во время беременности – кортикостероиды, внутривенный человеческий иммуноглобулин. Назначения препаратов второй линии с цитостатическим действием и спленэктомии применяются, когда предполагаемая польза для матери превышает возможный риск.

К первой линии терапии относят глюкокортикостероиды, внутривенный человеческий иммуноглобулин.

Глюкокортикостероиды УД [1b] [4]

Назначение кортикостероидов является стандартным инициальным лечением пациентов с иммунной тромбоцитопенией.

Преднизолон назначается в дозе 0,5-2 мг/кг/сут в/в или внутрь до достижения прироста уровня тромбоцитов более $30-50 \times 10^9/\text{л}$ и купирования геморрагического синдрома. Это может потребовать от нескольких дней до нескольких недель. Достигнув ответа, лечение продолжается в той же дозе и на 22-й день преднизолон отменяется одномоментно. Общая продолжительность терапии преднизолоном не должна превышать 3 – 4 недели. При отсутствии эффекта к концу 3-й недели лечения должен быть обсужден вопрос о выборе терапии второй линии. Продолжительная, в течение нескольких месяцев терапия преднизолоном не рекомендуется. Дозы кортикостероидов, в том числе преднизолона не зависят от пути введения и не пересчитываются при переходе с парентерального введения на прием внутрь и наоборот. Продолжительность назначения кортикостероидов не должна превышать четырех недель, в особенности у пациентов без ответа на терапию.

Внутривенный иммуноглобулин

Внутривенный иммуноглобулин назначается в дозе 1 г/кг за 1-2 введения в течение 1-2 суток (предпочтительнее) или 0,4 г/кг/сут в течение 5 дней. Эффект терапии нестойкий и продолжительность ответа на внутривенный иммуноглобулин обычно небольшая. Препарат рекомендуется назначать с целью подготовки к оперативному вмешательству, в том числе спленэктомии.

Иммуноглобулин человека нормальный [IgG+ IgM+ IgA]. (Пентаглобин) – иммуноглобулин человека, средняя суточная доза 1 г/кг, из расчета на 5 дней-350г.

Иммуноглобулин человека нормальный (Октагам) – иммуноглобулин человека, средняя суточная доза 1 г/кг, из расчета на 5 дней – 350 г.

Антагонисты рецепторов тромбопоэтина – Антагонисты рецепторов тромбопоэтина рекомендуются при рецидиве после спленэктомии или при наличии противопоказаний к её выполнению. Наиболее доказанный эффект при лечении рефрактерной иммунной тромбоцитопении имеют агонисты тромбопоэтина.

Терапия второй линии

У пациентов при отсутствии эффекта на терапию первой линии рекомендуется рассмотреть возможность выполнения спленэктомии. В случае наличия противопоказаний к проведению спленэктомии назначается медикаментозная терапия второй линии. (см. таблицу 1).

Таблица 11. Терапия второй линии у взрослых пациентов с иммунной тромбоцитопенией

Рекомендуемая тактика лечения	Приблизительная частота достижения эффекта	Приблизительное время достижения эффекта	Токсичность терапии	Длительность стойкого эффекта
Ритуксимаб 375 мг/м ² еженедельно, 4 введения	60% пациентов; полный ответ	1-24 дня	Очень редко, как правило, после первой инфузии лихорадка, озноб,	Устойчивый ответ в течение более 3-5 лет в 15% -

(более низкие дозы тоже могут быть эффективным и)	достигают 40% пациентов		сыпь, или боль в горле. Более серьезные реакции включают сывороточную болезнь и (очень редко), бронхоспазм, анафилактический шок, тромбоэмболии легочной артерии, тромбоз артерий сетчатки, инфекции и развитие фульминантного гепатита за счёт реактивации гепатита В. В редких случаях прогрессивная мультифокальная лейкоэнцефалопатия.	20% пациентов.
Антагонисты рецепторов ТПО элтромбопаг 25-75 мг, ежедневно, перорально	У 70% пациентов достигнут при приёме 50 мг препарата, 81% - при 75мг (уровень тромбоцитов 50 тыс/мкл)	У более 80% пациентов, получавших 50 или 75 мг элтромбопага ежедневно уровень тромбоцитов увеличился к 15 дню.	Побочные эффекты, встречавшиеся, по крайней мере у 20% больных: головная боль; Серьёзные побочные эффекты, связанные с лечением: фиброз костного мозга, ухудшение тромбоцитопении при прекращении приёма препарата, тромбоз, в 13% нарушения функции печени.	При постоянном приёме препарата эффект сохраняется до 1,5 лет
Агонисты	Повышение	1-4 недели	Побочные	До 4х лет при

ТПО ромиплазмин 1-10 мг/кг подкожно, 1 раз/неделю	уровня тромбоцитов при проведении спленэктомии и у 79% пациентов, без проведения спленэтомии – 88%.	(у пациентов с количеством тромбоцито в <30 тыс/мкл достигалось повышение количества >50 тыс/мкл)	эффекты, по крайней мере у 20% больных: головная боль, повышенная утомляемость, носовые кровотечения, боль в суставах и ушибы (по анalogии заболеваемости в группе плацебо)	постоянном приёме препарата
Винкаалколоиды: Винкристин – общая доза 6 мг (1-2 мг – инфузия 1 раз/нед); Винбластин – общая доза 30 мг (инфузии по 10 мг 1 раз/нед); У некоторых пациентов инфузии винкри стина и винбластина, используются как альтернативна я терапия	Высокая вариабельно сть ответа: у 10-70% пациентов	5-7 дней	Невропатия, особенно при повторном применении и у пожилых людей, нейтропения, лихорадка, флебит/тромбофле бит в месте инфузии	Нормальное количество тромбоцитов достигалось у 6 из 9 (9/12 была реакция) пациентов при долгосрочном применении (3-36 мес, в среднем, 10 мес)
Азатиоприн 1- 2 мг/кг (максимально 150 мг/сут)	У двух третей пациентов	Медленно, может появиться после 3-6 месяцев приёма препарата.	Редко проявляются: слабость, потливость, повышение трансаминаз, тяжелая нейтропения с инфекцией, панкреатит	У четверти пациентов ответ достигается при поддерживаю щей терапии
Циклоспорин	Дозо-	3-4 недели	У большинства	У более

А 5 мг/кг/сут 6 дней, затем 2,5-3 мг/кг/сут	зависимый эффект. Высокая скорость ответа (примерно в 50-80% случаев) при терапии малыми «сериями»		пациентов, приходящие: увеличение креатинина в сыворотке крови, гипертония, повышенная утомляемость, парестезии, гиперплазия десен, миалгия, диспепсия, гипертрихоз, тремор	половины пациентов при применении низких доз сохранялась ремиссия (не менее 2-х лет)
Циклоспорин А 1-2 мг/кг перорально, ежедневно, по-меньшей мере, в течение 16 недель	У 24-85% пациентов	1-16 недель	Нейтропения, острые глубокие венозные тромбозы, тошнота, рвота.	В 50% случаев сохранялся стойкий ответ
Даназол 200 мг 2-4 р/сут	В 67% полный или частичный ответ	3-6 мес	Частые побочные эффекты: акне, увеличение роста волос на лице, увеличение холестерина, аменорея, повышение трансаминаз	В 46% случаев ремиссия сохранялась в среднем 119 ± 45 месяцев и средняя продолжитель- ность терапии даназолом составила 37 мес
Дапсон 75-100 мг	У 50 % пациентов	3 недели	Редкие, обратимые: вздутие живота, анорексия, тошнота, метгемоглобинури- я, гемолитическая анемия у пациентов с дефицитом Г-6ФД.	Устойчивый ответ у двух третей пациентов
Мофетиламик офенолат 1000	Частичный ответ у 75%	4-6 нед	Редко: головная боль, боли в	Эффект сохраняется в

мг 2 р/сут, не менее 3-4 нед	пациентов, полный ответ в 40% случаев		пояснице, вздутие живота, анорексия, тошнота	течение короткого времени после прекращения лечения
------------------------------	---------------------------------------	--	--	---

При развитии тяжелого кровотечения применяются препараты:

- препараты крови: Тромбоконцентрат, эритроцитарная масса, СЗП.
- эптакон альфа (активированный) – НовоСэвен: рекомбинантный коагуляционный фактор VIIa, 90 мкг/кг.
- ингибиторы протеаз - транексамовая кислота – максимальная доза 750 мг. под контролем гемостаза.

3) другие виды лечения:

- плазмаферез (назначают в качестве метода первичной терапии) УД [В] [4]

4). Хирургическое вмешательство

Спленэктомия

В особо тяжелых случаях и при неэффективности комплексной консервативной терапии показано хирургическое удаление селезенки как источника выработки антитромбоцитарных АТ и органа разрушения тромбоцитов. Эффективность спленэктомии достигает 80 %. В 20 % отмечается рецидив.

Родоразрешение:

Введение родов через естественные родовые пути под прикрытием ГКС. Кесарево сечение проводится по акушерским показаниям и при тяжелом обострении основного заболевания с некупируемым кровотечением или угрозе кровоизлияния в ЦНС, когда одновременно необходима спленэктомия по жизненным показаниям.

15.Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов

- частота массивных кровотечений после родов/после операций кесарева сечений при иммунной тромбоцитопении.
- частота гематрансфузий после родов/после операций кесарева сечений при иммунной тромбоцитопении.

III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА:

16.Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

- 1) Рау Баян Орынкызы – «ННЦМД», отделение акушерство №1, врач акушер – гинеколог 1 категории.
- 2) Мустафинова Гулнар Тулеухановна – АО «ННЦМД», врач высшей категории, заведующая отделением анестезиологии и реанимации.
- 3) Ан Зоя Николаевна – АО «ННЦМД», заведующая отделением акушерство 2, врач акушер-гинеколог высшей категории.
- 4) Клодзинский Антон Анатольевич – к.м.н., АО «РНЦНМП», заведующий отделением онкогематологии.

17.Указание на отсутствие конфликта интересов: разработчики протокола не имеют интересов в фармакологических препаратах и оборудовании, указанных в протоколе.

18.Рецензенты: Сейдуллаева Ляйла Алтынбековна – к.м.н., АО «МУА» доцент кафедры акушерства и гинекологии.

19.Указание условий пересмотра протокола: при необходимости.

20. Список использованной литературы:

- 1) Протоколы диагностики и лечения гематологических заболеваний у взрослых. Клодзинский А.А., Кемайкин В.М., Пивоварова И.А., Загурская Е.Ю.г.Астана, 2012 г.
- 2) «Акушерство» национальное руководство под редакций Э.К. Айламазяна. Москва 2007г.
- 3) Кокрановское руководство «Беременность и роды» Москва 2010г.
- 4) Клиническое руководство «Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура». Британское общество гематологов 2012г.
- 5) Myers B. Diagnosis and management of maternal thrombocytopenia in pregnancy. Br J Haematol 2012; 158:3.
- 6) McCarthy LJ, Dlott JS, Orzi A, Waxman D, Miraglia CC, Danielson CFM. Thrombotic
- 7) thrombocytopenic purpura: Yesterday, today, tomorrow. Ther Apher Dial 2004;8:80-6.
- 8) Nagajothi N, Braverman A. Elevated red cell distribution width in the diagnosis of TTP
- 9) patients presenting with anemia and thrombocytopenia. South Med J 2007;100:257-9.114.