

Рекомендовано
Экспертным советом
РГП на ПХВ «Республиканский центр
развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения
и социального развития
Республики Казахстан
от «9» июля 2015 года
Протокол № 6

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ИММУННАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ У ВЗРОСЛЫХ

I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1. Название протокола: Иммунная тромбоцитопения у взрослых

2. Код протокола:

3. Код МКБ -10:

D69.3 – иммунная тромбоцитопения

4. Дата разработки протокола: 2015 год.

5. Сокращения, используемые в протоколе:

* – препараты, закупаемые в рамках разового ввоза;

АГ – артериальная гипертензия;

АД – артериальное давление;

АЛаТ – аланинаминотрансфераза;

АСаТ – аспартатаминотрансфераза;

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека;

ГГТП – гаммаглутамилтранспептидаза;

ИТП – иммунная тромбоцитопения;

ИФА – иммуноферментный анализ;

ИФТ – иммунофенотипирование;

КТ – компьютерная томография;

ЛДГ – лактатдегидрогеназа;

МДС – миелодиспластический синдром;

ОАК – общий анализ крови;

ОАМ – общий анализ мочи;

ОМЛ – острый миелобластный лейкоз;

ПНГ – пароксизмальная ночная гемоглобинурия;

ПЦР – полимеразная цепная реакция;

СОЭ – скорость оседания эритроцитов;

УЗДГ – ультразвуковая доплерография;

УЗИ – ультразвуковое исследование;
 ФГДС – фиброгастродуоденоскопия;
 ЧД – частота дыхания;
 ЧСС – частота сердечных сокращений;
 ЭКГ – электрокардиография;
 ЭхоКГ – эхокардиография;
 ЯМРТ – ядерно-магнитная резонансная томография;
 FISH – флуоресцентная in situ гибридизация;
 HLA – система лейкоцитарных антигенов человека.

6. Категория пациентов: взрослые пациенты с иммунной тромбоцитопенией.

7. Пользователи протокола: терапевты, врачи общей практики, онкологи, гематологи.

Шкала уровней доказательности[1].

Уровень доказательность	Характеристика исследований, которые легли в основу рекомендаций
A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор рандомизированных клинических исследований (РКИ) или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической, ошибки результаты, которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых, могут быть распространены на соответствующую популяцию.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+), результаты которых, могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++) или (+), результаты которых, не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или Неконтролируемое исследование или Мнение экспертов

II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

8. Определение: Иммунная тромбоцитопения – аутоиммунное заболевание, вызываемое одним или более антитромбоцитарными антителами, обычно воздействующими на мембранных гликопротеиновых комплексах IIb/IIIa и/или GPIb/IX, что приводит к разрушению тромбоцитов клетками системы фагоцитирующих мононуклеаров, проявляющееся геморрагическим синдромом [2-4].

9. Клиническая классификация:

Классификация American Society of Hematology, 2013 [2].

Разделение иммунной тромбоцитопении:

- впервые диагностированные (до 3 месяцев);
- персистирующие (3-12 месяцев);
- хронические (после 12 месяцев).

Разделение иммунной тромбоцитопении, предложенное IWG не было формально валидизировано и не рекомендуется для использования и выбора тактики лечения.

Резистентная ИТП к терапии кортикостероидами – отсутствие ответа через 3 недели терапии кортикостероидами (преднизолон 0,5–2 мг/кг/сут). [1-3]

Рефрактерная ИТП – отсутствие ответа (тромбоциты менее $30 \times 10^9/\text{л}$) после проведения спленэктомии. [1-3]

10. Показания для госпитализации:

Показания для экстренной госпитализации:

- впервые выявленная иммунная тромбоцитопения и/или наличие геморрагического синдрома.

Показания для плановой госпитализации:

- проведение спленэктомии.

11. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий:

11.1 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- ОАК (подсчет тромбоцитов, ретикулоцитов в мазке).

11.2 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- ОАМ;
- коагулограмма;
- группа крови и резус фактор;
- сывороточное железо, ферритин;
- антинуклеарный фактор;
- цианокобаламин, фолиевая кислота;
- биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, общий билирубин, прямой билирубин, креатинин, мочевины, АЛат, АСаТ, глюкоза, ЛДГ, С-реактивный белок, щелочная фосфатаза);
- ИФА на маркеры вирусных гепатитов;
- ИФА на маркеры ВИЧ;
- ИФА на маркеры вирусов;
- антитека к нативной и денатурированной ДНК;
- антинуклеарный фактор;
- цитологическое исследование костного мозга;
- ЭКГ;

- УЗИ органов брюшной полости (печень, селезенка, поджелудочной железа, желчный пузырь, лимфатические узлы, почки), у женщин – малого таза;
- рентгенография органов грудной клетки.
- ФГДС;
- бак посев на *Helicobacter pylori*.

11.3 Минимальный перечень обследования, который необходимо провести при направлении на плановую госпитализацию:

- ОАК (подсчет тромбоцитов, ретикулоцитов в мазке);
- сывороточное железо, ферритин;
- ИФА на маркеры вирусных гепатитов;
- ИФА на маркеры ВИЧ;
- ИФА на маркеры вирусов герпес – группы;
- ЭКГ;
- группа крови и резус фактор;
- биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, общий билирубин, прямой билирубин, креатинин, мочевины, АЛат, АСат, глюкоза, ЛДГ, С-реактивный белок);
- УЗИ органов брюшной полости и селезенки;
- УЗИ органов малого таза – для женщин;
- рентгенография органов грудной клетки.

11.4. Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне:

- ОАК (подсчет тромбоцитов и ретикулоцитов в мазке);
- группа крови и резус фактор;
- прямая проба Кумбса;
- гаптоглобин;
- биохимический анализ крови (белок, альбумин, АЛат, АСат, билирубин, щелочная фосфатаза, креатинин, мочевины, мочевая кислота, ЛДГ, глюкоза, С – реактивный белок);
- коагулограмма;
- ОАМ;
- ИФА на маркеры вирусных гепатитов (HbsAg);
- ИФА на маркеры вирусных гепатитов HCV;
- ИФА на маркеры на ВИЧ.

11.5 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне:

- миелограмма;
- биохимический анализ: ГГТП, электролиты;
- цитологическое исследование биологического материала;
- цианокобаламин, фолиевая кислота
- ИФА на антитромботические антитела;
- иммунофенотипирование клеток периферической крови;
- иммунограмма;

- гистологическое исследование биоптата (селезенка, лимфоузел, гребень подвздошной кости);
- стандартное цитогенетическое исследование;
- иммунофенотипирование клеток периферической крови;
- антифосфолипидные антитела;
- антитека к нативной и денатурированной ДНК;
- бактериологическое исследование биологического материала;
- ПЦР на вирусные инфекции (вирусные гепатиты, цитомегаловирус, вирус простого герпеса, вирус Эпштейна-Барр, вирус Varicella/Zoster);
- эхокардиография;
- УЗИ органов брюшной полости (печень, селезенка, поджелудочной железа, желчный пузырь, лимфатические узлы, почки), у женщин - малого таза;
- рентгенография органов грудной клетки;
- рентгенография костей и суставов;
- КТ грудного сегмента, брюшного сегмента, головы, малого таза;
- ЯМРТ грудного сегмента, брюшного сегмента, головы, малого таза;
- ФГДС;
- бак посев на *Helicobacter pylori*;
- УЗИ сосудов;
- бронхоскопия;
- колоноскопия;
- суточное мониторирование АД;
- суточное мониторирование ЭКГ.

11.6 Диагностические мероприятия, проводимые на этапе скорой медицинской помощи:

- сбор жалоб и анамнеза заболевания;
- физикальное обследование.

12. Диагностические критерии постановки диагноза:

Первичная иммунная тромбоцитопения диагностируется при снижении тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$ при исключении других причин тромбоцитопении. [2-4].

12.1 Жалобы на [2-4]:

- повышенная кровоточивость из слизистых оболочек;
- геморрагические высыпания в виде петехий и экхимозов на коже;
- слабость;
- бледность;
- утомляемость.

Анамнез: следует обратить внимание на:

- носовые, десневые кровотечения;
- меноррагии, метроррагии;
- кровоизлияния в склеру;

- кровоизлияния в головной мозг;
- гематурия;
- кровотечения из ЖКТ (крововая рвота, мелена);
- геморрагические высыпания в виде петехий и экхимозов на коже.

12.2 Физикальное обследование [2-4]:

- геморрагические высыпания – петехии, экхимозы;
- бледность кожных покровов;
- одышка;
- тахикардия.

12.3 Лабораторные исследования:

- **общий анализ крови:** иммунная тромбоцитопения характеризуется уменьшением количества тромбоцитов в периферической крови вплоть до единичных при нормальном или даже повышенном уровне мегакариоцитов. Морфологические изменения в тромбоцитах: увеличение их размеров, появление малозернистых голубых клеток, также их пойкилоцитоз и уменьшение отростчатых форм тромбоцитов. Анемия при значительных кровотечениях [2-4];
- **миелограмма:** увеличение количества мегакариоцитов, отсутствие или малое количество свободно лежащих тромбоцитов, отсутствие других изменений (признаков роста опухоли) в костном мозге;
- **коагулограмма:** не характерна гипокоагуляция;
- **иммунологическое исследование:** обнаружение в крови антитромбоцитарных тромбоцитоассоциированных (ТрА-IgG) антител [4].

12.4 Инструментальные исследования [2-4]:

- **ФГДС:** обнаружение источника кровотечения, признаки эзофагита, гастрита, бульбита, дуоденита (поверхностный, катаральный, эрозивный, язвенный).
- **Бронхоскопия:** обнаружение источника кровотечения.

12.5 Показания для консультации узких специалистов:

- врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению – установка центрального венозного катетера из периферического доступа (PICC);
- гепатолог – для диагностики и лечения вирусного гепатита;
- гинеколог – беременность, метроррагии, меноррагии, консультация при назначении комбинированных оральных контрацептивов;
- дерматовенеролог – кожный синдром
- инфекционист – подозрение на вирусные инфекции;
- кардиолог – неконтролируемая АГ, хроническая сердечная недостаточность, нарушения сердечного ритма и проводимости;
- невропатолог – острое нарушение мозгового кровообращения, менингит, энцефалит, нейroleйкоз;
- нейрохирург – острое нарушение мозгового кровообращения, дислокационный синдром;
- нефролог (эфферентолог) – почечная недостаточность;

- онколог – подозрение на солидные опухоли;
- оториноларинголог – для диагностики и лечения воспалительных заболеваний придаточных пазух носа и среднего уха;
- офтальмолог – нарушения зрения, воспалительные заболевания глаза и придатков;
- проктолог – анальная трещина, парапроктит;
- психиатр – психозы;
- психолог – депрессия, анорексия и т.п.;
- реаниматолог – лечение тяжелого сепсиса, септического шока, синдрома острого легочного повреждения при синдроме дифференцировки и терминальных состояний, установка центральных венозных катетеров.
- ревматолог – синдром Свита;
- торакальный хирург – экссудативный плеврит, пневмоторакс, зигомикоз легких;
- трансфузиолог – для подбора трансфузионных сред при положительном непрямомантиглобулиновом тесте, неэффективности трансфузий, острой массивной кровопотере;
- уролог – инфекционно-воспалительные заболевания мочевыделительной системы;
- фтизиатр – подозрение на туберкулез;
- хирург – хирургические осложнения (инфекционные, геморрагические);
- челюстно-лицевой хирург – инфекционно-воспалительные заболевания зубочелюстной системы.

12.6 Дифференциальный диагноз:

Дифференциальный диагноз при иммунной тромбоцитопении предполагает исключение других причин тромбоцитопении. Включает в себя апластическую анемию, пароксизмальную ночную гемоглобинурию (болезнь Маркиафавы – Микели), волосатоклеточный лейкоз, мегалобластные анемию, миелодиспластический синдром, TAR-синдром, тромбоцитопеническую пурпуру.

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия. Для ПНГ характерны гемосидеринурия, гемоглобинурия, повышение уровней билирубина, ЛДГ, снижение либо отсутствие гаптоглобина. Кровоточивость редко наблюдается, типична гиперкоагуляция (активация индукторов агрегации). Исключается при отсутствии ПНГ клона по результатам ИФТ.

Апластическая анемия в мазках крови тромбоцитопения изолированная часто глубокая до выявления единичных кровяных пластинок. Аспират костного мозга беден ядродержащими элементами. Снижено суммарное процентное содержание клеточных элементов. В гистологических препаратах трепанобиоптатов подвздошных костей аплазия костного мозга с замещением жировой ткани, исключает ИТП. Содержание железа нормально или повышено.

Миелодиспластические синдромы. Для МДС характерны признаки дисплазии, избыток бластов в костном мозге, хромосомные аберрации, что исключает ИТП.

Волосатоклеточный лейкоз. В дебюте заболевания может наблюдаться панцитопения, геморрагический синдром. Результаты проточной цитометрии, иммуногистохимических, гистологических исследований костного мозга исключают ИТП. [4]

TAR-синдром. Характерны отсутствие лучевых костей, врожденная патология мегакариоцитов и тромбоцитов с их гипоплазией и дисфункцией, что приводит в кровотечениям. Дети болеют наиболее часто сопровождается с врожденными аномалиями органов (часто пороки сердца).

Мегалобластные анемии. Основным методом диагностики является оценка уровня витамина В12 и фолиевой кислоты. Косвенными признаками, характерными для мегалобластных анемий являются повышение среднего содержания гемоглобина в эритроцитах, повышение среднего объема эритроцитов, мегалобластный тип кроветворения по данным миелограммы. В отличие от ИТП при мегалобластных анемиях несмотря на тромбоцитопению отсутствует геморрагический синдром.

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура. Исключается на основании неврологической симптоматики, образованием множественных тромбов, суставного синдрома, часто увеличением печени и селезенки.

13. Цели лечения:

Достижение и удержание уровня тромбоцитов, необходимого для поддержания адекватного гемостаза.

14. Тактика лечения:

14.1 Немедикаментозное лечение:

Режим: общеохранительный, избегать травм.

Диета: № 15.

14.2 Медикаментозное лечение [1-3]:

Выбор терапии должен обсуждаться с пациентом и учитывать предстоящие оперативные вмешательства, возможное побочное действие лекарственных препаратов и связанное со здоровьем изменения качества жизни.

Лечение впервые диагностированной ИТП:

Лечение пациентов впервые диагностированной ИТП проводится при тромбоцитах менее $30 \times 10^9/\text{л}$.

Первая линия терапии

К первой линии терапии относят глюкокортикостероиды, Анти-Д иммуноглобулин человеческий и внутривенный белки плазмы человека (**уровень доказательности D**). [2]

Глюкокортикостероиды. **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 22й день преднизолон отменяется одномоментно. Общая продолжительность терапии преднизолоном не должна превышать 3-4 недели.[3] При отсутствии эффекта к концу 3-й недели лечения должен быть обсужден вопрос о выборе терапии второй линии. Продолжительная, в

течение более 2х месяцев терапия преднизолоном не рекомендуется (**уровень доказательности D**).[2]

Назначение преднизолона в виде курса продолжительностью 21 – 28 дней является менее токсичными и предпочтительным в сравнении с пульс-терапией дексаметазоном (4 мг в/в №4) или метилпреднизолоном (500-1000 мг в/в №3). [5] Пульс-терапия может быть использована при отсутствии ответа на стандартные дозы преднизолона. Дозы кортикостероидов, в т.ч. 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 Анти-Д иммуноглобулин человеческий. Может быть использован у резус-позитивных не спленэктомированных пациентов без признаков аутоиммунного гемолиза. Назначается в дозе 75-50 мг/кг в/в с премедикацией парацетамолом и преднизолоном. В большинстве случаев ответ на терапию наблюдается в течение недели после введения. Побочные явления редки, но могут быть достаточно серьезными в виде внутрисосудистого гемолиза, ДВС-синдрома, почечной недостаточности (**уровень доказательности D**). [2,6].

Внутривенные белки плазмы человека. Внутривенный Иммуноглобулин человека нормальный 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 человека нормальный обычно небольшая. Препарат рекомендуется назначать с целью подготовки к оперативному вмешательству, в т.ч. спленэктомии и в клинических ситуациях, когда требуется быстрый рост числа тромбоцитов (кровотечения в жизненноважные органы).

После достижения ответа на терапию внутривенным Иммуноглобулин человека нормальный может проводиться поддерживающая терапия в дозе 0,4 г/кг каждые 3-4 недели (**уровень доказательности D**). [2,7].

Хирургическое лечение:

У пациентов при отсутствии эффекта на терапию первой линии рекомендуется рассмотреть возможность выполнения спленэктомии (**уровень доказательности B**) [2,8]. В случае наличия противопоказаний к проведению спленэктомии назначается медикаментозная терапия второй линии.

Спленэктомия. В отличие от педиатрических пациентов, у которых проведение спленэктомии не планируется ранее 12 месяцев от момента установления диагноза, у взрослых пациентов при отсутствии эффекта на терапию первой линии рекомендуется выполнение спленэктомии. [2,4]. Лапароскопическая и лапаротомная спленэктомия одинаково эффективны, но восстановление в послеоперационном периоде быстрее после лапароскопической спленэктомии. (**уровень доказательности C**) [2, 4]

После спленэктомии ответ достигается у 80% пациентов. Около 20% рецидивируют спустя недели, месяцы, годы. При рецидиве необходимо исключить наличие добавочной селезенки. Лишь у 14% спленэктомия оказывается неэффективной. [9]

Не рекомендуется дальнейшее лечение пациентов с отсутствием симптомов ИТП после спленэктомии с тромбоцитами более $30 \times 10^9/\text{л}$ (**уровень доказательности C**) [2].

После проведения спленэктомии повышается риск тяжелых инфекций, связанных с *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*. Пациентам назначаются поливалентные пневмококковые, менингококковые, Капсулярный полисахарид *Haemophilus influenzae* типа b (PRP) конъюгированного со столбнячным анатоксином (ТТ) вакцины за 2-4 недели до спленэктомии. У пациентов, получавших в последние 6 месяцев ритуксимаб вакцинация может быть неэффективной. Пациенты после спленэктомии должны быть предупреждены о риске инфекционных осложнений и необходимости при любом фебрильном эпизоде принимать антибиотики из группы пенициллинов или респираторных фторхинолонов (левофлоксацин). [2,4]

Агонисты рецепторов тромбопоэтина. Агонисты 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 (**уровень доказательности A**) [2,10]

Агонисты рецепторов тромбопоэтина рекомендуются пациентам, с высоким риском кровотечения, которые не ответили на первую линию терапии (ГКС, иммуноглобулины) и не спленэктомизированные (**уровень доказательности D**) [2,11]

Ритуксимаб. Рекомендуется для пациентов, с высоким риском кровотечения, которые не ответили на первую линию терапии кортикостероидами, иммуноглобулинами или на Спленэктомии (**уровень доказательности D**) [9].

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
Спленэктомия	Приблизительно 80% пациентов достигают эффекта; две трети пациентов достигают стойкого ответа.	1-24 дня	Кровоизлияния, перипанкреатические гематомы, поддиафрагмальные абсцессы, раневые инфекции, смерть, пневмококковая инфекция, лихорадка, сепсис, тромбоз	Примерно у двух третей пациентов стойкий ответ без проведения дополнительной терапии сохраняется в течение 5-10 лет.
Ритуксимаб 375 мг/м² еженедельно, 4 введения (более низкие дозы тоже могут быть эффективными)(уровень доказательности D)	60% пациентов; полный ответ достигают 40% пациентов	1-24 дня	Очень редко, как правило, после первой инфузии лихорадка, озноб, сыпь, или боль в горле. Более серьезные реакции включают сывороточную болезнь и (очень редко), бронхоспазм, анафилактический шок, тромбоз эмболии легочной артерии, тромбоз артерий сетчатки, инфекции и	Устойчивый ответ в течение более 3-5 лет в 15% -20% пациентов.

			развитие фульминантного гепатита за счёт реактивации гепатита В. В редких случаях прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия.	
Агонисты рецепторов ТПО элтромбопаг 25-75 мг, ежедневно, перорально (уровень доказательности А)	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 ТПО ромиплазмин 1-10 мг/кг подкожно, 1 раз/неделю (уровень доказательности А)	Повышение уровня тромбоцитов при проведении спленэктомии у 79% пациентов, без проведения спленэтомия – 88%.	1-4 недели (у пациентов с количеством тромбоцитов <30 тыс/мкл достигалось повышение количества >50 тыс/мкл)	Побочные эффекты, по крайней мере у 20% больных: головная боль, повышенная утомляемость, носовые кровотечения, боль в суставах и ушибы (по аналогии заболеваемости в группе плацебо)	До 4х лет при 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 винкристина и винбластина, используются как альтернативная терапия	Высокая вариабельность ответа: у 10-70% пациентов	5-7 дней	Невропатия, особенно при повторном применении и у пожилых людей, нейтропения, лихорадка, флебит/тромбофлебит 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, тяжёлая нейтропения с инфекцией, панкреатит	У четверти пациентов ответ достигается при поддерживающей терапии
Циклоспорин А 5 мг/кг/сут 6 дней, затем 2,5-3 мг/кг/сут	Дозо-зависимый эффект. Высокая скорость ответа (примерно в 50-80% случаев) при терапии малыми «сериями»	3-4 недели	У большинства пациентов, приходящие: увеличение креатинина в сыворотке крови, гипертония, повышенная утомляемость, парестезии, гиперплазия десен, миалгия, диспепсия, гипертрихоз, тремор	У более половины пациентов при применении низких доз сохранялась ремиссия (не менее 2-х лет)

Циклоспорин 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 продолжительность терапии даназолом составила 37 мес
Дапсон 75-100 мг	У 50 % пациентов	3 недели	Редкие, обратимые: вздутие живота, анорексия, тошнота, метгемоглобинурия, гемолитическая анемия у пациентов с дефицитом Г-6ФД.	Устойчивый ответ у двух третей пациентов
Мофетила микофенолат 1000 мг 2 р/сут, не менее 3-4 нед	Частичный ответ у 75% пациентов, полный ответ в 40% случаев	4-6 нед	Редко: головная боль, боли в пояснице, вздутие живота, анорексия, тошнота	Эффект сохраняется в течение короткого времени после прекращения лечения

14.2.1 Медикаментозное лечение, оказываемое на амбулаторном уровне:

– перечень основных лекарственных средств с указанием формы выпуска (имеющих 100% вероятность применения):

Антинеопластические и иммуносупрессивные лекарственные средства:

- преднизолон таблетки 5 мг, 30 мг – 1 мл раствор для инъекций в ампулах;
- дексаметазон 4 мг-1 мл раствор для инъекции в ампулах;
- метилпреднизолон таблетки 32 мг.

Лекарственные средства, влияющие на свертывающую систему крови:

- ромиплостим порошок для приготовления раствора во флаконах 250 мкг;
- элтромбопаг таблетки 50 мг*;

Иммуносупрессивные лекарственные средства:

- ритуксимаб концентрат для приготовления раствора для инфузии 100 мг;
- циклоспорин капсулы 100 мг.

– перечень дополнительных лекарственных средств с указанием формы выпуска (имеющих менее 100% вероятность применения):

Антифибринолитические препараты и гемостатические препараты:

- транексамовая кислота, раствор для инъекций 10% - 5,0 мл, таблетки 250 мг.

Антацидные и другие противоязвенные лекарственные средства:

- омепразол, капсула 20 мг.

Антибактериальные средства:

- азитромицин, таблетка/капсула, 500 мг;
- амоксициллин/клавулановая кислота, таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 1000мг;
- моксифлоксацин, таблетка, 400 мг;
- офлоксацин, таблетка, 400 мг;
- ципрофлоксацин таблетка, 500 мг;
- эритромицин, таблетка 250мг;
- сульфаметоксазол/триметоприм, таблетка 480 мг.

Лекарственные средства, влияющие на свертывающую систему крови:

- эноксапарин, раствор для инъекций в шприцах 4000 анти-Ха МЕ/0,4 мл, 8000 анти-Ха МЕ/0,8 мл;

Неопиоидные анальгетики и нестероидные противовоспалительные лекарственные средства:

- ацетилсалициловая кислота покрытые (кишечнорастворимой, пленочной) оболочкой 50мг, 75мг, 100мг, 150мг.

Вакцины:

- пневмококковый очищенный полисахаридный антиген, конъюгированный 0,5 мл*.

Растворы, применяемые для коррекции нарушений водного, электролитного и кислотно-основного баланса:

- вода для инъекций, раствор для инъекций 5мл;
- декстроза, раствор для инфузий 5% 250мл;
- натрия хлорид, раствор для инфузий 0,9% 500мл;

14.2.2 Медикаментозное лечение, оказываемое на стационарном уровне:

– перечень основных лекарственных средств с указанием формы выпуска (имеющих 100% вероятность применения):

Антинеопластические и иммуносупрессивные лекарственные средства**Иммуносупрессивные лекарственные средства:**

- ритуксимаб концентрат для приготовления раствора для инфузии 100 мг-10 мл*;
- циклоспорин капсулы 100 мг*.

Глюкокортикостероиды:

- преднизолон таблетки 5 мг, 30 мг – 1 мл раствор для инъекций в ампулах;
- дексаметазон 4 мг – 1 мл раствор для инъекции в ампулах;
- метилпреднизолон таблетки 32 мг*.

Лекарственные средства, влияющие на свертывающую систему крови:

- внутривенные белки плазмы человека флакон 5 г*;

- элтромбопаг таблетки 50 мг*;
- аминокaproновая кислота, раствор для инфузий 5%, 100 мл;
- транексамовая кислота 10%-5,0 мл
- гепарин, раствор для инъекций 5000 МЕ/мл, 5 мл;
- эноксапарин, раствор для инъекций в шприцах 4000 анти-Ха МЕ/0,4 мл, 8000 анти-Ха МЕ/0,8 мл;
- эптаког альфа, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения во флаконе 1мг, 1,2 мг, 2 мг, 2,4 мг.
- ромиплостим порошок для приготовления раствора во флаконах 250 мкг*.

– перечень дополнительных лекарственных средств с указанием формы выпуска (менее 100% вероятности применения):

Антисептики:

- хлоргексидин 0,05 – 100 мл раствор для наружного применения;
- этанол раствор 70, 90 %;
- повидон – йод раствор для наружного применения;
- перекись водорода раствор 3 %;
- йод раствор спиртовой 5 %.

Противосудорожные и противоэпилептические лекарственные средства:

- магния сульфат 25% – 5 мл раствор для инъекции.

Растворы, применяемые для коррекции нарушений водного, электролитного и кислотно-основного баланса:

- натрий уксуснокислый, натрия хлорид, калия хлорид 400 мл раствор для инфузий;
- декстроза 5% – 400 мл раствор для инфузии;
- натрия хлорид 0,9% – 400 мл раствор для инфузии;
- калия хлорид 7,5% – 10 мл раствор для инъекции в ампулах
- декстроза 10% - 400 мл раствор для инфузии;
- альбумин, раствор для инфузий 10 %, 100мл, 20 % 100 мл.

Спазмолитические лекарственные средства:

- дротаверин таблетки 40 мг.

Антацидные и другие противоязвенные лекарственные средства:

- омепразол таблетки 20 мг;
- фамотидин, порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инъекций 20 мг.

Опиоидные анальгетики:

- трамадол таблетки 100 мг;
- морфин 1% – 1,0 раствор для инъекции.

Противорвотные средства:

- метоклопрамид 0,5%-2 мл раствор для инъекции в ампулах.

Антибактериальные средства:

- цефоперазон порошок для приготовления раствора для инъекций 1000 мг;
- цефазолин порошок для приготовления раствора для инъекций 500 мг, 1000 мг;
- цефтазидим порошок для приготовления раствора для инъекций 250 мг; 500 мг; 1000 мг; 2000 мг
- цефуроксим порошок для приготовления раствора для инъекций 250 мг, 750 мг, 1500 мг;
- цефтриаксон порошок для приготовления раствора для инъекций 250 мг, 500 мг, 1000 мг, 2000 мг;
- цефотаксим порошок для приготовления раствора для инъекций 250 мг; 500 мг, 1000 мг;
- цефепим порошок для приготовления раствора для инъекций 500 мг, 1000 мг;
- ампициллин натрия, сульбактам натрия порошок для приготовления раствора для инъекций 0,75 г, 1,5 г;
- дорипенем порошок для приготовления раствора для инфузий 500 мг;
- меропенем порошок, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 500мг, 1000мг;
- эртапенем лиофилизат для приготовления раствора для инъекции 1000 мг;
- имипенем порошок для приготовления раствора для инфузий 500 мг.
- азитромицин порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инфузий 500 мг; суспензии для приема внутрь;
- кларитромицин порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инфузий 500 мг;
- ванкомицин порошок, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 500 мг, 1000 мг;
- гентамицин раствор для инъекций 80 мг/2 мл;
- линкомицин раствор для инъекций 30% 1,0; капсулы 250 мг;
- ципрофлоксацин раствор для инфузий 0,2 %, 200 мг/100 мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий 100 мг/10 мл;
- метронидазол раствор для инфузий 500 мг/100 мл; раствор для инъекций 5 мг/мл
- амоксициллин/клавулановая кислота порошок для приготовления пероральной суспензии 125+25 мг/5 мл, 312,5 мг/5 мл; порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 1000 мг+500 мг, 500 мг+250 мг, 600 мг;
- амоксициллин/сульбактам порошок для приготовления суспензии для приема внутрь 125мг + 125мг/5мл, 250мг + 250мг/5мл
- имипенем/Циластатин порошок для приготовления раствора для инъекций, инфузий 500 мг/500 мг;
- цефоперазон/Сульбактам порошок для приготовления раствора для инъекций 1,5 г, 2 г;
- рифампицин лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 0,15 г.

Средства для парентерального питания:

- альбумин 200 мл во флаконах;
- жировые эмульсии 500 мл 10% для инфузии во флаконах.

Кардиотонические средства:

- дигоксин 0,25мг/мл 1мл раствор для инъекции в ампулах;
- добутамин 50 мг/мл 5 мл раствор для инъекции в ампулах;
- допамин 4%-5мл раствор для инъекции в ампулах;
- норэпинефрин 2мг/мл – 4 мл раствор для инъекции.

Нитраты:

- изосорбида динитрат 1 мг/мл - 10 мл концентрат для приготовления раствора для инфузий в ампулах.

Инсулины и другие антидиабетические лекарственные средства:

- инсулин 40 МЕ/мл раствор для инъекций;

Противогрибковые лекарственные средства:

- итраконазол 10мг – 1мл 150мл во флаконах;
- флуконазол 150 мг таблетки.

Средства для общей анестезии и кислород:

- кетамин 50 мг/10мл раствор для инъекции;
- кислород 100%, литр;
- пропофол эмульсия 10 мг/мл – 20 мл для внутривенного введения.

Препараты для местной анестезии:

- лидокаин 2% – 2,0 мл в ампулах.

Миорелаксанты и ингибиторы холинэстеразы:

- пипекурония бромид лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 4 мг;
- суksamетония хлорид 100 мг/5 мл раствор для инъекции в ампулах.

Лекарственные средства, применяемые при бронхиальной астме и хронических обструктивных заболеваниях легких:

- аминофиллин 2% – 5 мл раствор для инъекции.

Ингибиторы АПФ:

- эналаприл 1,25 мг – 1 мл раствор для инъекции в ампулах.

Антианемические лекарственные средства:

- железа сульфат, таблетка 320 мг;
- железа (III) гидроксид сахарозный комплекс раствор для внутривенного введения 20 мг/мл.

Противогрибковые лекарственные средства:

- анидулофунгин, лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инъекций, 100 мг/флакон;
- вориконазол, порошок для приготовления раствора для инфузий 200 мг/флакон, таблетка 50 мг;
- итраконазол, раствор для приема внутрь 10мг/мл 150,0;
- каспофунгин, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 50 мг;
- микафунгин, порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инъекций 50 мг, 100 мг;
- флуконазол, капсула/таблетка 150 мг, раствор для инфузий 200 мг/100 мл, 100 мл;

Противовирусные лекарственные средства:

- ацикловир, крем для наружного применения, 5% - 5,0, таблетка 400 мг, порошок для приготовления раствора для инфузий, 250 мг;
- валацикловир, таблетка, 500мг;
- валганцикловир, таблетка, 450мг;
- фамцикловир, таблетки, 500мг №14.

Лекарственные средства, применяемые при пневмоцистозе:

- Сульфаметоксазол/триметоприм, концентрат для приготовления раствора для инфузий (80мг+16мг)/мл, 5 мл, таблетка 480 мг.

14. 3. Другие виды лечения:

14.3.1 Другие виды лечения, оказываемые на амбулаторном уровне:

После проведения спленэктомии повышается риск тяжелых инфекций, связанных с *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*. Пациентам назначаются поливалентные пневмококковые, менингококковые, Капсулярный полисахарид *Haemophilus influenzae* типа b (PRP) конъюгированного со столбнячным анатоксином (ТТ)вакцины за 2-4 недели до спленэктомии. пневмококковый очищенный полисахаридный антиген, конъюгированный 0,5 мл*.

14.3.2 Другие виды, оказываемые на стационарном уровне: не применяются.

14.3.3 Другие виды лечения, оказываемые на этапе скорой медицинской помощи: не применяются.

Особенности лечебной тактики у беременных

Сочетание беременности и аутоиммунной тромбоцитопении не является редким.

Беременность может способствовать проявлению заболевания. Число тромбоцитов при беременности, осложненной ИТП, в 67-89% всех проанализированных случаев составляет менее $150 \times 10^9/\text{л}$, при этом у 11% женщин беременность заканчивается спонтанным абортom в первом триместре, склонность к кровотечениям - у 21,5%, мертворождением - у 4%, жизнеспособные дети рождаются - у 81%. В 31,3% требуется лечение по повышению уровня тромбоцитов.[2].

Заболевание беременной оказывает влияние на состояние новорожденного. Антитела к тромбоцитам от матери могут попадать к плоду, тогда количество тромбоцитов у него до и немедленно после рождения снижается до опасного уровня. В результате возникает кровотечение у плода во время родов, что иногда приводит к его повреждениям или смерти, особенно если кровотечение внутримозговое. [13]

Беременность пациенткам с иммунной тромбоцитопенией не противопоказана, но в период беременности требуется дополнительный контроль и наблюдение у гематолога.

Помимо иммунной тромбоцитопении при беременности снижение уровня тромбоцитов может быть связано с гестозом, HELLP синдромом, синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. У 5-8% здоровых женщин возможно развитие гестационной тромбоцитопении – снижение уровня тромбоцитов не выраженное (более $70 \times 10^9/\text{л}$ в 95% случаев), не требует лечения и не оказывает влияния на здоровье матери и плода.

Для достижения оптимального эффекта при лечении ИТП во время беременности необходимо сотрудничество акушера, гематолога, анестезиолога и неонатолога. Лечение направлено на поддержание уровня тромбоцитов, при котором беременность протекает с минимальным риском кровотечения. В течение первых двух триместров терапию начинают при наличии клинических проявлений тромбоцитопении. Уровень тромбоцитов, равный 20-30 тыс/мкл, считается безопасным. В связи с теоретическим риском эпидуральной гематомы и формирования неврологических повреждений, остаётся спорным вопрос о количестве тромбоцитов, при котором можно безопасно проводить эпидуральную анестезию. Анестезиологи как правило, рекомендуют достичь уровня тромбоцитов не менее 75 тыс/мкл, однако гематологи считают, что количество тромбоцитов, равное 50 тыс/мкл достаточно для проведения эпидуральной анестезии и кесарева сечения.

Варианты терапии первой линии иммунной тромбоцитопении во время беременности, аналогичны таковым, для других взрослых пациентов с ИТП – кортикостероиды, внутривенный Белки плазмы человека (**уровень доказательности С**) [2]. Назначения препаратов второй линии с цитостатическим действием и спленэктомии желательно избегать или проводить когда предполагаемая польза для матери превышает возможный риск. Спленэктомию в случае необходимости лучше выполнять во втором триместре. Если нет дополнительных акушерских показаний родоразрешение целесообразно проводить через естественные пути. За 2-3 дня до родов рекомендуется введение внутривенного Белки плазмы человека из расчета 1 г/кг.[12]

14.4. Хирургическое вмешательство:

14.4.1 Хирургическое вмешательство, оказываемое в амбулаторных условиях: не применяются.

14.4.2 Хирургическое вмешательство, оказываемое в стационарных условиях: При развитии инфекционных осложнений и жизнеугрожающих кровотечений пациентам по экстренным показаниям могут проводиться хирургические вмешательства.

14.5. Профилактические мероприятия: нет.

14.6. Дальнейшее ведение:

- контроль показателей ОАК 1 раз в 10 дней (с подсчётом тромбоцитов «глазом»);
- Д учёт и наблюдение гематолога по месту жительства в течение 5 лет.

15. Индикаторы эффективности лечения [3]:

Критерии ответа на терапию:

- полная ремиссия – тромбоциты более $100 \times 10^9/\text{л}$, отсутствие кровотечений;
- частичная ремиссия – тромбоциты более $30 \times 10^9/\text{л}$ и не менее 2х кратное увеличение количества тромбоцитов от исходного уровня при отсутствии кровотечений;
- отсутствие ответа – тромбоциты менее $30 \times 10^9/\text{л}$ или менее, чем 2х кратное увеличение уровня тромбоцитов или кровотечение.
- Зависимость от кортикостероидов: необходимость в постоянном или повторных доз введение кортикостероидов в течение не менее 2 месяцев для поддержания количества тромбоцитов на уровне или выше $30 \times 10^9 / \text{л}$ и / или, чтобы избежать кровотечения.
- Зависимость от кортикостероидов является показанием для проведения терапии второй линии.

III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА:

16. Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

- 1) Кемайкин Вадим Матвеевич – кандидат медицинских наук, АО "Национальный научный центр онкологии и трансплантологии", заведующий отделением онкогематологии и трансплантации костного мозга.
- 2) Клодзинский Антон Анатольевич – кандидат медицинских наук, АО "Национальный научный центр онкологии и трансплантологии", врач гематолог отделения онкогематологии и трансплантации костного мозга.
- 3) Рамазанова Райгуль Мухамбетовна – доктор медицинских наук, профессор АО "Казахский медицинский университет непрерывного образования", заведующая курсом гематологии.
- 4) Габбасова Сауле Телембаевна – РГП на ПХВ «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии» заведующая отделением гемобластозов.
- 5) Каракулов Роман Каракулович – доктор медицинских наук, профессор, Академик МАИ РГП на ПХВ «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии» главный научный сотрудник отделения гемобластозов.
- 6) Табаров Адлет Берикболович – Начальник отдела инновационного менеджмента РГП на ПХВ "Больница медицинского центра Управление делами Президента Республики Казахстан" клинический фармаколог.
- 7) Рапильбекова Гульмира Курбановна, доктор медицинских наук. АО «Национальный научный центр материнства и детства» - заведующая акушерским отделением №1.

17. Указание на отсутствие конфликта интересов: отсутствует.

18. Рецензенты:

- 1) Афанасьев Борис Владимирович – Доктор медицинских наук, директор Научно-Исследовательского Института Детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой, Заведующий кафедрой гематологии, трансфузиологии и трансплантологии Государственного бюджетного общеобразовательного учреждения высшего профессионального образования Первого Санкт-Петербургского Государственного Медицинского Университета им. И.П. Павлова.
- 2) Рахимбекова Гульнара Айбековна – доктор медицинских наук, профессор, АО «Национальный научный медицинский центр», руководитель отдела.
- 3) Пивоварова Ирина Алексеевна – Medicinæ Doctor, Master of Business Administration, Главный внештатный гематолог Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан.

19. Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 3 года и/или при появлении новых методов диагностики и/или лечения с более высоким уровнем доказательности.

20. Список использованной литературы:

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 50: a guideline developer's handbook. Edinburgh: SIGN; 2014. (SIGN publication no. 50). [October 2014]. Available from URL: <http://www.sign.ac.uk>.
2. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia Cindy Neunert, Wendy Lim, Mark Crowther, Alan Cohen, Lawrence Solberg, Jr and Mark A. Crowther 2011; 16:4198-4204
3. Гематология; Новейший справочник. Под общей редакцией доктора медицинских наук. Профессора К.М. Абдулкадырова. Москва: Издательство Эксмо; Санкт-Петербург: Издательство Сова, 2004; 414-422.
4. Mashhadi MA, Kaykhaei MA, Sepehri Z, Miri-Moghaddam E. Single course of high dose dexamethasone is more effective than conventional prednisolone therapy in the treatment of primary newly diagnosed immune thrombocytopenia. Daru. 2012 Aug 28;20(1):7. doi: 10.1186/2008-2231-20-7
5. Nakazaki K, Hosoi M, Hangaishi A, Ichikawa M, Nannya Y, Kurokawa M Comparison between pulsed high-dose dexamethasone and daily corticosteroid therapy for adult primary immune thrombocytopenia: a retrospective study. Intern Med. 2012;51(8):859-63. Epub 2012 Apr 15.
6. Van der Meer JW, van Beem RT, Robak T, Deptala A, Strengers PF Efficacy and safety of a nanofiltered liquid intravenous immunoglobulin product in patients with primary immunodeficiency and idiopathic thrombocytopenic purpura. Vox Sang. 2011 Aug;101(2):138-46. doi: 10.1111/j.1423-0410.2011.01476.x. Epub 2011 Mar 29.
7. Robak T, Mainau C, Pyringer B, Chojnowski K, Warzocha K, Dmoszynska A, Straub J, Imbach P. Efficacy and safety of a new intravenous immunoglobulin 10% formulation

(octagam® 10%) in patients with immune thrombocytopenia. Hematology. 2010 Oct;15(5):351-9. doi: 10.1179/102453310X12719010991867.

8. Montalvo J¹, Velazquez D, Pantoja JP, Sierra M, López-Karpovitch X, Herrera MF. Laparoscopic splenectomy for primary immune thrombocytopenia: clinical outcome and prognostic factors. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2014 Jul;24(7):466-70. doi: 10.1089/lap.2013.0267. Epub 2014 Jun 6.

9. Moulis G¹, Lapeyre-Mestre M, Mahévas M, Montastruc JL, Sailler L. Need for an improved vaccination rate in primary immune thrombocytopenia patients exposed to rituximab or splenectomy. A nationwide population-based study in France. Am J Hematol. 2015 Apr;90(4):301-5. doi: 10.1002/ajh.23930. Epub 2015 Mar 2.

10. Carpenedo M, Cantoni S, Coccini V, Fedele M, Morra E, Pogliani EM. Feasibility of romiplostim discontinuation in adult thrombopoietin-receptor agonist responsive patients with primary immune thrombocytopenia: an observational retrospective report in real life clinical practice. Hematol Rep. 2015 Feb 24;7(1):5673. doi: 10.4081/hr.2015.5673. eCollection 2015.

11. Mahévas M¹, Fain O, Ebbo M, Roudot-Thoraval F, Limal N, Khellaf M, Schleinitz N, Bierling P, Languille L, Godeau B, Michel M. The temporary use of thrombopoietin-receptor agonists may induce a prolonged remission in adult chronic immune thrombocytopenia. Results of a French observational study. Br J Haematol. 2014 Jun;165(6):865-9. doi: 10.1111/bjh.12888. Epub 2014 Apr 12.

12. Decroocq J¹, Marcellin L, Le Ray C, Willems L. Rescue therapy with romiplostim for refractory primary immune thrombocytopenia during pregnancy. Obstet Gynecol. 2014 Aug;124(2 Pt 2 Suppl 1):481-3. doi: 10.1097/AOG.0000000000000371

13. Song T.B. et al. // Fetal Diagn Ther.- 1999.- Vol.14(4).-P. 216-219.