

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-2-05>

Цитирование: Рыков И.В., Фатеева А.В., Феоктистова П.С. и соавт. Тромбоцитопения. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):74–88.

ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ

Коллектив авторов: Рыков И.В., Фатеева А.В., Феоктистова П.С., Зуков Р.А., Кузин С.О.

Ключевые слова: тромбоцитопения, лечение тромбоцитопении, постхимиотерапевтическая тромбоцитопения, гепарининдуцированная тромбоцитопения, трансфузии тромбоцитарных сред, агонисты тромбопоэтина

Тромбоцитопения — патологическое состояние, характеризующееся снижением числа тромбоцитов ниже $150 \times 10^9/\text{л}$. Тромбоцитопения является одним из частых осложнений у онкологических пациентов и одним из наиболее сложных с точки зрения коррекции ввиду ограниченного количества исследований, посвященных этой проблеме. Однако тромбоцитопения у онкологических больных имеет множество причин возникновения. Наиболее частой проблемой, с которой сталкиваются онкологи, является тромбоцитопения, индуцированная противоопухолевой лекарственной терапией.

Частота и распространенность тромбоцитопении, вызванной химиотерапией, сильно варьируют в зависимости от типа опухоли и схемы химиотерапии, например, от 16% при раке головы и шеи до 68% при онкогематологическом процессе, от 8% при схемах на основе таксанов до 37% при схемах на основе гемцитабина и 82% — при монотерапии карбоплатином.

В этих рекомендациях рассмотрены наиболее частые причины тромбоцитопении и возможные способы их коррекции.

1. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ

Основные причины тромбоцитопении у онкологических пациентов

- Прямое повреждение тромбоцитарного ростка опухолью:
 - поражение костного мозга (лимфомы, лейкозы, солидные опухоли);
 - спленомегалия, связанная с опухолевым поражением, тромбозом портальной или селезеночной вены.
- Осложнения противоопухолевой терапии:
 - химиотерапия;
 - лучевая терапия;
 - иммунотерапия (ИТ).

- Микроангиопатии (ДВС-синдром, васкулит, сепсис, гемолитико-уремический синдром (ГУС) и т. д.):
 - гепарининдуцированная тромбоцитопения (ГИТ).

Реже встречающиеся причины

- Миелодиспластический синдром (МДС)
- Апластическая анемия
- Посттрансплантационная тромбоцитопения
- Антифосфолипидный синдром
- Инфекции (ВИЧ, гепатит С, вирус Эпштейна – Барр, *Helicobacter pylori* и т. д.)
- Дефицит питательных веществ (фолиевая кислота, витамин В12, медь)
- Иммунные нарушения (идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП), лекарственно-индуцированная иммунная тромбоцитопения):
 - хинин;
 - сульфаниламиды, ампициллин, ванкомицин, пиперациллин;
 - ацетаминофен, ибупрофен, напроксен;
 - циметидин;
 - ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa.

Согласно Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v. 5.0 выделяют 4 степени тяжести тромбоцитопении (табл. 1).

Таблица 1. Классификация тромбоцитопении по критериям CTCAE v. 5.0

Степень тяжести (Grade)	Количество тромбоцитов ($\times 10^9$)
I	НГН1–75
II	< 75–50
III	< 50–25
IV	< 25

¹ Нижняя граница нормы.

Ключевой проблемой тромбоцитопении является повышенный риск кровотечений. Риски кровотечения зависят от ее выраженности и причины развития. В большинстве случаев спонтанные кровотечения возможны при снижении тромбоцитов менее $10 \times 10^9/\text{л}$, но также возможны при более высоких цифрах и при наличии потенциального источника кровотечения, например, при опухолевом распаде, опухолях мочевого пузыря или при нарушении функции тромбоцитов. Как правило, в таких ситуациях риски спонтанного кровотечения возникают при снижении уровня тромбоцитов менее $20 \times 10^9/\text{л}$. При снижении уровня тромбоцитов менее указанных уровней целесообразно рассмотрение вопроса о проведении профилактической трансфузии тромбоцитарных сред (за исклю-

чением ГИТ и ИТП). Риски кровотечения при инвазивных процедурах также зависят от количества тромбоцитов (табл. 2).

Таблица 2. Риски кровотечения

	Количество тромбоцитов $\times 10^9/\text{л}$
Спонтанные кровотечения	Менее 10 (менее 20 при распаде опухоли)
Центральные порты, стенты, биопсии, и др. хирургия	Менее 50
«Большая хирургия»(кардио-, нейро)	Менее 100

В случае необходимости выполнения манипуляций при более низких значениях тромбоцитов целесообразно рассмотрение вопроса о проведении профилактической трансфузии тромбоцитарных сред, за исключением ГИТ и ИТП.

Принципы трансфузии тромбоцитарных сред рассмотрены в разделе лечения.

2. ДИАГНОСТИКА

2.1. Анамнез

Сбор анамнеза помогает выявить этиологию тромбоцитопении. Пациенты с уровнем тромбоцитов более $50 \times 10^9/\text{л}$ редко имеют симптомы. У пациентов с тромбоцитопенией менее $20 \times 10^9/\text{л}$ наиболее вероятно может возникнуть спонтанное кровотечение.

При сборе анамнеза важно уточнить:

- наличие признаков кровотечения в анамнезе (петехии, геморрагические кровотечения, кровотечения из десен, носовое кровотечение);
- характер и продолжительность предшествующей противоопухолевой терапии (лучевая терапия или вид лекарственной терапии, количество курсов, дата последнего курса, наименование противоопухолевых препаратов);
- наличие в анамнезе инфекционного заболевания (в том числе ВИЧ) или потенциального контакта с инфекционными больными;
- список лекарственных препаратов, кроме противоопухолевых, которые пациент получает по назначению других специалистов или самостоятельно;
- наличие в анамнезе терапии гепарином;
- вероятность дефицита питательных веществ;
- наличие в семейном анамнезе тромбоцитопении или нарушений свертываемости крови;
- наличие аутоиммунных заболеваний в анамнезе, ранее проведенных хирургических вмешательств, гемотрансфузий, трансплантации костного мозга.

2.2. Лабораторные показатели

- Развернутый общий анализ крови (с определением уровня гемоглобина, количества эритроцитов, количества ретикулоцитов, количества тромбоцитов, количества лейкоцитов с дифференциальным подсчетом лейкоцитарной формулы и СОЭ).
- При первичном исследовании и дифференциальной диагностике обязательен оптический подсчет в мазках крови: лейкоцитарной формулы для оценки числа нейтрофилов и исключения наличия патологических клеток, количества ретикулоцитов для дифференцировки анемий вследствие недостаточного образования или повышенного разрушения эритроцитов, количества тромбоцитов (при необходимости исключения агрегатов тромбоцитов и псевдотромбоцитопении исследование проводят с использованием пробирок с цитратом натрия). При развитии тяжелой тромбоцитопении (менее $20 \times 10^9/\text{л}$) ручной подсчет тромбоцитов имеет критическое значение для определения тактики лечения, т. к. корреляция с автоматическим анализатором по данным нескольких исследований составляет менее 0,5. Повышенные значения среднего объема тромбоцитов (MPV) и ширины распределения тромбоцитов по объему (PDW), наблюдаемы при тромбоцитопении до 75% случаев, также ведут к занижению количества тромбоцитов при автоматическом подсчете. Различия в количестве тромбоцитов при тромбоцитопении 2 степени в среднем составляет около $10 \times 10^9/\text{л}$ в сторону увеличения при оптическом подсчете, что может стать решающим для начала системной терапии.
- Дополнительно возможно проведение морфологического исследования эритроцитов (шизоциты при ТМА), лейкоцитов (патологическая зернистость нейтрофилов при инфекциях, МДС, лейкозах и специфические включения в лейкоцитах при МУН9-синдроме), тромбоцитов.
- Коагулограмма (фибриноген, АЧТВ, ПВ, тромбиновое время).
- D-димер.
- Биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, мочевины, креатинин, билирубин общий, связанный (конъюгированный) и свободный (неконъюгированный), щелочная фосфатаза, АСТ, АЛТ, ЛДГ, сывороточное железо, ферритин, глюкоза).
- Общий анализ мочи.
- Исследование в крови фолиевой кислоты и содержания В12 (по показаниям).
- Биопсия костного мозга не является рутинным методом диагностики тромбоцитопении и должна выполняться при исключении прочих причин тромбоцитопении.
- Показаниями к проведению биопсии костного мозга являются: подозрение на первичную гематологическую патологию (лейкоз, миелодиспластический синдром, тромботические микроангиопатии), предполагаемую инфильтрацию опухолевыми клетками при необходимости верификации поражения, сочетание тромбоцитопении с анемией и/или нейтропенией у пациентов без противоопухолевого лечения.

2.3. Физикальный осмотр

- Осмотр кожи и других участков кровотечения, а также пальпация печени, селезенки и лимфатических узлов.
- Для кровотечения, вызванного тромбоцитопенией, характерно появление петехий, непальпируемой пурпуры и экхимоза.

2.4. Принципы диагностики гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ)

ГИТ — редкое жизнеугрожающее осложнение, сочетающее в себе тяжелую тромбоцитопению и парадоксальные тромбозы. ГИТ — иммунное нарушение, при котором происходит образование высокоиммуногенного комплекса гепарин + фактор тромбоцитов-4, что приводит к образованию антител и быстрой элиминации тромбоцитов с высвобождением их содержимого в кровоток. Иногда ГИТ может носить молниеносный характер. Существуют данные, что онкологические пациенты имеют повышенный риск развития ГИТ в сравнении с кардиоваскулярной патологией.

В большинстве случаев ГИТ развивается после 5–10 дней гепаринотерапии и до 50% случаев сопровождается острыми тромботическими осложнениями, у 6% пациентов возможны спонтанные кровотечения.

Учитывая риски быстрого развития тяжелых осложнений, диагностика ГИТ основывается на получении анамнестических данных и результатов быстро выполняемых анализов. Для первичной диагностики возможно использование калькулятора "4Т" (табл. 3).

Таблица 3. Калькулятор "4Т"

	2 балла	1 балл	0 баллов
Уровень тромбоцитов	Падение тромбоцитов более 50% или $Tr \geq 20\ 000$	Падение тромбоцитов на 30–50% или $Tr \geq 10\ 000$	Падение тромбоцитов менее 30% или $Tr \leq 10\ 000$
Время манифестации	5–10 сутки	≥ 10 сутки или ≥ 1 дня (с анамнезом инфузии гепарина за последние 30 дней)	≤ 1 дней без анамнеза инфузии гепарина
Тромбоз или другие осложнения	Доказанный тромбоз, некроз кожи, или системная реакция после болюсного гепарина	Тромбоз	Отсутствие доказанного тромбоза
Другие причины тромбоцитопении	Нет	Возможны	Есть

0–3 балла — риск ГИТ < 1%

4–5 баллов — риск ГИТ ~ 10%

6–8 баллов — риск ГИТ > 50%

При значении "4Т" 0–3 баллов дальнейший диагностический поиск ГИТ нецелесообразен. При наличии высоких показателей "4Т" (4–8 баллов), необходимо немедленно отменить гепарин (включая низкомолекулярные гепарины) и назначить НЕгепаринсодержащую антикоагулянтную терапию (см. раздел 3). Также, при возможности, показано выполнение лабораторного подтверждения ГИТ.

Любые изменения в состоянии пациента (появление тромбоза, кровотечение и т. д.) и в лабораторных показателях (дальнейшее снижение показателей тромбоцитов) должны приводить к пересчету "4Т".

2.5. Лабораторная диагностика ГИТ

Лабораторная диагностика ГИТ может включать:

- Лабораторный тест ELISA — высокий уровень ложноположительных результатов, но без ложноотрицательных результатов. Может использоваться как тест для исключения ГИТ.
- Тест высвобождения серотонина.
- Тест агрегации тромбоцитов гепарином — визуальный подсчет агрегации тромбоцитов донора в присутствии сыворотки пациента с добавлением гепарина. Недорогой и быстрый метод, результат получают в течение 2–4 часов. Чувствительность 90%, специфичность 30–50%.

3. ЛЕЧЕНИЕ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ

Способы коррекции тромбоцитопении определяются причиной ее возникновения. Прежде чем приступить к лечению тромбоцитопении, необходимо исключить любые другие её причины. Основным фокусом внимания для онкологов является тромбоцитопения, индуцированная противоопухолевой лекарственной терапией (постцитостатическая тромбоцитопения) и поражение костного мозга. В иных случаях пациентов рекомендуется направлять на консультации к смежным специалистам.

В данном разделе дополнительно рассмотрены принципы лечения ГИТ и тромбоцитопении, связанной с поражением костного мозга. Лечение миелодиспластического синдрома, ИТП, а также иных дефицитных состояний (В12-дефицитная анемия) изложены в соответствующих Клинических рекомендациях Минздрава РФ.

3.1. Постцитостатическая тромбоцитопения

Постцитостатическая тромбоцитопения (ПЦТ) — частое осложнение лекарственной терапии солидных опухолей и лимфопролиферативных заболеваний. Как правило, возникает в течение 6–14 дней после лечения, чаще при дозоуплотненных режимах, лимфо- и миелолипролиферациях, метастатическом поражении костей, 2-й

и последующих линиях терапии. До 15 % пациентов могут иметь кровотечение на фоне тромбоцитопении. Основными способами коррекции ПЦТ является редукция доз препаратов и при критических снижениях — трансфузии тромбоцитарных сред (см. раздел «Общие принципы»). Также возможно использование агонистов рецептора тромбопоэтина.

Основные принципы лечения тромбоцитопении, индуцированной противоопухолевой лекарственной терапией

1. Трансфузии тромбоцитарных сред при тяжелой тромбоцитопении (см. табл. 4)
2. Применение агонистов рецепторов ТПО
3. Редукции доз цитостатиков, замена препаратов или удлинение интервалов между курсами
4. Парциальная эмболизация селезеночной артерии или спленэктомия.

3.1.1. Трансфузии тромбоцитарных сред

Переливание тромбоцитов в настоящее время является основным методом лечения ПЦТ. Однако переливание тромбоцитов обеспечивает лишь кратковременное улучшение. Оно сопряжено с риском инфицирования и других трансфузионных реакций, и у некоторых пациентов может развиваться рефрактерность к этой процедуре. Несмотря на отсутствие проспективных исследований, профилактическое переливание тромбоцитов непрактично для рутинного поддержания количества тромбоцитов при проведении курсов химиотерапии.

Среди основных показаний к переливанию тромбоцитов можно выделить:

- необходимость инвазивных процедур (установка центрального венозного катетера, люмбальная пункция, объемное хирургическое вмешательство);
- наличие геморрагического синдрома 3 степени или выше по классификации ВОЗ (табл. 4), в том числе у пациентов с тромбоцитопенией $< 50 \times 10^9/\text{л}$ и/или тяжелой тромбоцитопении ($< 10 \times 10^9/\text{л}$).

Таблица 4. Шкала кровотечений по ВОЗ

1 степень (трансфузии не требуются)
<ul style="list-style-type: none"> • Кровоточивость кожи и слизистых, включая полость рта • Петехии менее 2 мм • Пурпура менее 2,54 см в диаметре • Экхимозы (очаги менее 10 см в диаметре) • Ротоглоточные кровотечения • Кровоизлияния в конъюнктиву • Носовые кровотечения продолжительностью менее 1 часа, не требующие вмешательства • Аномальные ациклические маточные кровотечения (менее двух прокладок в сутки)

2 степень (трансфузии, в основном, не требуются)

- Экхимозы (более 10 см в диаметре)
- Гематомы
- Носовые кровотечения продолжительностью более 1 часа или требующие тампоны
- Кровоизлияния в сетчатку без ухудшения зрения
- Аномальные ациклические маточные кровотечения (более двух прокладок в сутки)
- Мелена, рвота с кровью, кровохарканье, гематурия, стул с кровью
- Кровотечения после инвазивных вмешательств, мышечно-суставные кровоизлияния

3 степень (трансфузия требуется)

- Мелена
- Рвота с кровью
- Кровохарканье
- Гематурия, включая непрекращающееся кровотечение без свертывания
- Аномальные маточные кровотечения
- Стул с кровью
- Носовое кровотечение
- Ротоглоточное кровотечение
- Кровотечения после инвазивных вмешательств, мышечно-суставные кровоизлияния или кровоизлияния в мягкие ткани

4 степень (трансфузия требуется)

- Кровоизлияния в сетчатку с нарушением зрения
- Нефатальные кровоизлияния в ЦНС с неврологической симптоматикой
- Фатальные кровотечения вне зависимости от источника

В случае необходимости профилактической трансфузии тромбоцитарных сред при планируемой хирургической манипуляции оптимальным сроком переливания является период в течение 1 часа перед операцией с возможной оценкой уровня тромбоцитов через 15–40 минут после трансфузии. В таблице 5 представлены основные рекомендации по проведению профилактической трансфузии тромбоцитарных сред (за исключением ГИТ и ИТП).

Таблица 5. Рекомендации по проведению профилактической трансфузии тромбоцитарных сред

Количество тромбоцитов/х 10 ⁹	Профилактические трансфузии
< 10	Всем пациентам, за исключением гепарин индуцированной тромбоцитопении (ГИТ) и иммунной тромбоцитопении (ИТП)
< 20	При распаде опухоли Выраженный геморрагический синдром Перед малой хирургией
< 50	Биопсия печени или спинальная пункция
< 100	Нейро-/кардиохирургия

Переливания тромбоцитов не показаны:

- при тромбоцитопении иммунного генеза, включая ГИТ, за исключением случаев, когда оно необходимо по жизненным показаниям при развившемся кровотечении;
- при тромбоцитопатиях трансфузия тромбоцитов также рутинно не показана, и осуществляется только в неотложных ситуациях: при массивных кровотечениях, операциях, родах;
- для поддержания количества тромбоцитов с целью проведения химиотерапии без редукции доз.

Принципы трансфузии тромбоцитарных сред

- После получения тромбоцитарной среды трансфузия должна быть проведена как можно быстрее.
- Допускается хранение тромбоцитарного концентрата при комнатной температуре при постоянном помешивании согласно сроку годности.
- Врач проводит определение группы крови реципиента, сравнивает с маркировкой на тромбоцитарной среде. Совместимые варианты представлены в приложении 1.
- Совместимость по резус-принадлежности и антигенам эритроцитов С, с, Е, е, К не учитывается при трансфузии тромбоконцентрата.
- Проба на индивидуальную совместимость методом исследования на плоскости при комнатной температуре не проводится.
- Биологическая проба обязательна.
- Скорость проведения трансфузии 1 аферезной дозы 20–30 минут.
- После окончания трансфузии дважды в течение 2 часов осуществляется контроль температуры тела, артериального давления, пульса, диуреза и цвета мочи реципиента, о чем вносится информация в протокол трансфузии.
- Обязательный контроль клинического анализа крови и мочи не требуется при отсутствии признаков трансфузионных осложнений.

Объем трансфузии тромбоцитарных сред определяется индивидуально врачом и чаще всего соответствует 1 аферезной дозе за одну трансфузию. Рекомендуемая доза составляет $50\text{--}70 \times 10^9$ тромбоцитов на каждые 10 кг массы тела реципиента или $200\text{--}250 \times 10^9$ тромбоцитов на 1 м^2 поверхности тела реципиента, что соответствует 1 аферезной дозе тромбоцитов. Средняя доза составляет $3\text{--}4 \times 10^{11}$ тромбоцитов.

В проспективных исследованиях переливание большей дозы не приводило к уменьшению количества кровотечений. Уменьшение стандартной дозы было связано с более высокой необходимостью трансфузии тромбоцитов и высоким риском развития кровотечения.

В клинической практике доступно несколько видов тромбоцитарных сред:

- тромбоконцентрат, полученный методом афереза (ТКаф) от одного донора;
- тромбоконцентрат, полученный из дозы крови (ТКдк) от нескольких доноров.

Клиническая эффективность в виде прироста уровня тромбоцитов и остановки кровотечения данных сред сопоставимы.

ТКаф потенциально снижает риск инфицирования и аллоиммунизации, так как получены от одного донора. Однако в систематическом обзоре показано, что при проведении лейкоредукции частота прочих осложнений ТКДк и ТКаф сопоставимы.

Критерии эффективности трансфузий концентрата тромбоцитов

- Клиническими критериями эффективности трансфузии концентрата тромбоцитов являются прекращение или уменьшение выраженности спонтанной кровоточивости, отсутствие свежих геморрагий на коже и видимых слизистых.
- Лабораторными критериями эффективности переливания тромбоцитов являются увеличение количества циркулирующих тромбоцитов — абсолютный прирост тромбоцитов (АПТ) или скорректированный прирост тромбоцитов (СПТ) через 1 час и 18–24 ч после окончания трансфузии.
- Трансфузию считают эффективной, если абсолютный прирост тромбоцитов через 1 час составил 10×10^9 /л от исходного уровня. Для стандартизации оценки эффективности трансфузий скорректированный прирост тромбоцитов рассчитывается по формуле и выражается в расчетных единицах (РЕ): $СПТ = (\text{АПТ площадь поверхности тела, м}^2) / \text{количество перелитых тромбоцитов} \times 10^{11}$.
- Трансфузию считают эффективной, если СПТ через 1 час составил $> 7,5$ РЕ, а СПТ через 24 ч $> 4,5$ РЕ. В случае неэффективности трансфузий необходимо определить возможные причины. При возникновении рефрактерности к трансфузиям или наличия в анамнезе посттрансфузионных реакций и осложнений рекомендовано рассмотреть возможность консультации трансфузиолога и индивидуальный подбор тромбоцитов донора.

3.1.2. Агонисты рецепторов ТПО (АР-ТПО)

В настоящее время существует несколько исследований которые показали потенциальное значение использования ромиплостима, элтромбопага и аватромбопага в коррекции постцитостатической тромбоцитопении.

Ключевое исследование 3 фазы по оценке эффективности ромиплостима продемонстрировало, что ромиплостим снижает необходимость редукции доз, связанной с тромбоцитопенией, у 84% пациентов по сравнению с 36% в группе плацебо, $p < 0,001$. При этом, осложнений 3–4 ст., связанных с применением препарата, не было отмечено.

Потенциальная эффективность других агонистов рецепторов тромбоэтина — элтромбопага и аватромбопага, также показана в менее крупных исследованиях. Основные задачи применения АР-ТПО заключаются в поддержании дозовой интенсивности терапии и межкурсовых интервалов.

Общие принципы назначения АР-ТПО

- Не рекомендуется использовать АР-ТПО при остром миелоидном лейкозе или миелодиспластическом синдроме вне клинического исследования.
- Возможно рассмотреть использование АР-ТПО при важности поддержания дозоинтенсивности для достижения клинически значимого результата (при этом использование АР-ТПО не изучалось в адъювантных условиях).
- После начала приема АР-ТПО следует продолжать в течение всего периода химиотерапии, с титрованием до самой низкой дозы для поддержания целевого количества тромбоцитов.

Возможно назначение агонистов рецепторов тромбопоэтина в следующих вариантах:

- Элтромбопаг назначается в дозе 50 мг/сутки. При отсутствии эффекта в течение 2 недель, возможно увеличение дозы до 75 мг/сутки.
 - При достижении количества тромбоцитов от $\geq 200 \times 10^9/\text{л}$ до $\leq 400 \times 10^9/\text{л}$ суточную дозу следует уменьшить на 25 мг и применять эту уменьшенную дозу в течение 2 недель до развития эффекта.
 - При достижении количества тромбоцитов более $400 \times 10^9/\text{л}$ следует прекратить прием элтромбопага, контролировать количество тромбоцитов 2 раза/нед. При достижении количества тромбоцитов $< 150 \times 10^9/\text{л}$ следует возобновить терапию в дозе, уменьшенной на 25 мг.
 - При достижении количества тромбоцитов более $400 \times 10^9/\text{л}$ через 2 недели терапии элтромбопагом в минимальной эффективной дозе следует отменить элтромбопаг.
- Ромиплостим п/к, в начальной дозе — 1 мкг/кг реальной массы тела, еженедельно до восстановления уровня тромбоцитов.
 - Еженедельную дозу ромиплостима следует повышать с шагом 1 мкг/кг массы тела до тех пор, пока количество тромбоцитов у пациента не достигнет $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$.
 - Количество тромбоцитов следует оценивать еженедельно до тех пор, пока не будет достигнуто стабильное количество в течение 4 недель без коррекции дозы. В дальнейшем следует оценивать количество тромбоцитов ежемесячно. Не следует превышать максимальную еженедельную дозу 10 мкг/кг.
 - Дозу следует корректировать следующим образом:

Количество тромбоцитов ($\times 10^9/\text{л}$)	Коррекция дозы
< 50	Увеличить еженедельную дозу на 1 мкг/кг
> 200 2 недели подряд	Уменьшить еженедельную дозу на 1 мкг/кг

Количество тромбоцитов ($\times 10^9/\text{л}$)	Коррекция дозы
> 400	Не назначать пациенту препарат, продолжать еженедельно оценивать количество тромбоцитов. После того, как количество тромбоцитов снизится до $< 200 \times 10^9/\text{л}$, продолжить лечение еженедельной дозой, сниженной на 1 мкг/кг

- Аватромбопаг

Исходное число тромбоцитов ($\times 10^9/\text{л}$)	Суточная доза	Длительность терапии ¹
< 40	60 мг (3 \times 20 мг)	5 дней
≥ 40 до < 50	40 мг (2 \times 20 мг)	5 дней

¹ В связи с ограниченной информацией аватромбопаг не следует принимать более 5 дней.

3.1.3. Редукции доз цитостатиков, замена препаратов или удлинение интервалов между курсами

Наиболее часто используемым и эффективным способом коррекции тромбоцитопении является редукция доз цитостатиков или увеличения интервала между циклами терапии. Уровень тромбоцитов, допустимый для начала противоопухолевой терапии, зависит от проводимого лечения и представлен по ссылке ниже. Степень редукции и рекомендуемые сроки удлинения интервалов зависят от используемых препаратов и схем лечения.

Основные рекомендации по редукции доз в зависимости от варианта терапии представлены на сайте rosoncoweb.ru в разделе «Рекомендации» — «Протоколы противоопухолевой лекарственной терапии RUSSCO» <https://rosoncoweb.ru/standarts/protocols/>.

3.1.4. Парциальная эмболизация селезеночной артерии и спленэктомия.

Несколько исследований были посвящены возможности парциальной эмболизации селезеночной артерии.

Селезенка является депо для форменных элементов крови, в том числе для тромбоцитов. Избыточная активность паренхимы, например, при портальной гипертензии и тромбозе селезеночной вены, может приводить к тромбоцитопении у онкологических пациентов. Спленэктомия является нежелательной операцией в этой группе больных, т. к. повышает риски инфекционных и других осложнений. Парциальная эмболизация селезеночной артерии позволяет снизить разрушение и депонирование тромбоцитов в селезенке, таким образом, повышая уровень тромбоцитов без спленэктомии. Однако, принимая во внимание риски развития абсцедирования селезенки с последующей спленэктомией, данный подход требует дальнейших исследований.

В настоящий момент парциальная эмболизация селезеночной артерии не может рассматриваться как стандартный подход и требует обсуждения на МДК (при отсутствии других опций коррекции тромбоцитопении или при гиперспленизме).

3.2. Лечение тромбоцитопении, связанной с поражением костного мозга опухолевым процессом

Основным способом лечения тромбоцитопении при поражении костного мозга является проведение противоопухолевого лечения. Большинство таргетных препаратов, гормонотерапия, иммунотерапия могут быть безопасно назначены вне зависимости от уровня тромбоцитов. В ситуации тяжелой тромбоцитопении и необходимости проведения химиотерапии решение должно приниматься на основании МДК и должно быть рассмотрено при потенциальной химиочувствительности опухоли.

Принципы трансфузии тромбоцитарных сред в ситуации поражения костного мозга не отличаются от аналогичных при постцитостатической тромбоцитопении.

3.3. Лечение гепарин-индуцированной тромбоцитопении

Основным принципом лечения ГИТ является применение антикоагулянтной терапии, не содержащей гепарин:

- Фондапаринукс натрия 5 мг п/к 1 раз в сутки до восстановления уровня тромбоцитов.
- Апиксабан 10 мг 2 раза в день, 7 дней, далее 5 мг x 2 раза в день до восстановления уровня тромбоцитов.
- Ривароксабан 15 мг 2 раза в день, 3 недели, далее 20 мг 1 раз в день до восстановления уровня тромбоцитов.

При наличии тромбозов длительность терапии определяется согласно рекомендациям по лечению тромботических осложнений.

- Бивалирудин (согласно инструкции).

Для решения вопроса о начале терапии ГИТ получение результатов лабораторного подтверждения не требуется. Переливание тромбоцитарных сред в случае ГИТ в целом противопоказано и возможно только по жизненным показаниям.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1. Совместимость тромбоцитарных сред

ABO принадлежность реципиента	Концентрата тромбоцитов	Концентрата тромбоцитов в добавочном растворе
0	0, AB ¹	0, A, B, AB
A, экстр-агглютинины анти-A1 не выявляются	A, AB ¹ , O ²	0, A, B, AB
A, выявляются экстр-агглютинины анти-A1	A, AB ¹ , O ²	0, A, B, AB

ABO принадлежность реципиента	Концентрата тромбоцитов	Концентрата тромбоцитов в добавочном растворе
B	B, AB ¹ , O ²	O, A, B, AB
AB, экстр-агглютинины анти-A1 не выявляются	AB, O ²	O, A, B, AB
AB, выявляются экстр-агглютинины анти-A1	AB, O ²	O, A, B, AB

¹ Полученные методом афереза.

² Из единицы крови.

Применение антикоагулянтов у пациентов с тромбоцитопенией

Ведение ВТЭ, ассоциированной с раком, у пациентов с тромбоцитопенией является сложной задачей, поскольку высок риск как рецидива ВТЭ, так и осложнений, связанных с кровотечением. Более того, зависящий от времени характер тромбоцитопении на протяжении курса противоопухолевой терапии еще больше усложняет ведение пациентов в клинической практике. При отсутствии доказательств, полученных в результате высококачественных исследований, проведение антикоагулянтной терапии ВТЭ должно быть персонализированным, уравнивающим индивидуальным риск прогрессирования ВТЭ и рецидива с риском кровотечения.

Нефармакологическая профилактика ВТЭ (т. е. переносимая ходьба, градуированные компрессионные чулки, прерывистые пневматические компрессионные устройства) показана при уровне тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$. Когда количество тромбоцитов составляет $> 50 \times 10^9/\text{л}$, следует рассмотреть возможность фармакологической профилактики ВТЭ, низкомолекулярными гепаринами или пероральными антикоагулянтами (ПОАК).

Для лечения ВТЭ у пациентов с тромбоцитопенией рекомендуем использовать следующий алгоритм в зависимости от уровня тромбоцитопении:

Легкая или умеренная тромбоцитопения ($> 50 \text{ Г/л}$)	Тяжелая тромбоцитопения ($25\text{--}50 \text{ Г/л}$)	Очень тяжелая тромбоцитопения ($< 25 \text{ Г/л}$)
<p>Возможно применение полных доз антикоагулянтов, как ПОАК, так и НМГ.</p> <p>Риск кровотечения незначительно повышен по сравнению с нормальным количеством тромбоцитов</p> <p>В процессе применения профилактики ВТЭ необходимо учитывать дополнительные факторы риска кровотечения².</p> <p>Требуется тщательный мониторинг дальнейшего снижения количества тромбоцитов.</p>	<p>Требуется тщательная, индивидуальная оценка соотношения пользы и риска ВТЭ и кровотечений.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. При острой ВТЭ и высоком риске прогрессирования/рецидива ВТЭ¹ — полная доза НМГ/НФГ + трансфузия тромбоцитов. 2. Острая ВТЭ и низкий риск прогрессирования/рецидива ВТЭ¹ — половина дозы НМГ/профилактическая доза, тщательный мониторинг тромбоцитов. 	<p>Прекращение фармакологической антикоагулянтной терапии.</p> <p>Тщательный мониторинг количества тромбоцитов.</p> <p>Тщательный мониторинг признаков рецидива/прогрессирования ВТЭ.</p> <p>Кава-фильтры: только в отдельных случаях (тяжелая/угрожающая жизни ВТЭ с абсолютными противопоказаниями к антикоагулянтной терапии) на основе индивидуального обсуждения.</p>

Легкая или умеренная тромбоцитопения (> 50 Г/л)	Тяжелая тромбоцитопения (25–50 Г/л)	Очень тяжелая тромбоцитопения (< 25 Г/л)
	3. Подострая или хроническая фаза (> 30 дней с момента ВТЭ) — половина дозы НМГ/профилактическая доза, тщательный мониторинг тромбоцитов.	

¹ Высокий риск прогрессирования/рецидива ВТЭ: острая ВТЭ (в течение 30 дней) и сегментарная или более проксимальная ТЭЛА, проксимальный ТГВ нижних конечностей, рецидивы ВТЭ в анамнезе. Низкий риск прогрессирования/рецидива ВТЭ: подострая/хроническая фаза (> 30 дней с момента ВТЭ), дистальный ТГВ, случайная субсегментарная ТЭЛА.

² Дополнительные факторы риска кровотечения: предыдущие эпизоды кровотечений, опухоли ЖКТ, плоскоклеточный рак головы и шеи, метастатическое заболевание, печеночная/почечная недостаточность, нарушения свертываемости крови или функции тромбоцитов, высокий риск падений.