



Захаров С.Г.¹, Митина Т.А.¹✉, Варданян Р.В.¹, Захарова А.В.², Белоусов К.А.¹, Текеева З.Р.¹, Трифонова Е.В.¹, Иваницкий Л.В.¹, Контиевский И.Н.¹, Горгун Н.В.¹, Губарева А.А.¹

¹ Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

² Объединенная больница с поликлиникой Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия

Опыт терапии ромиплостимом у пациентов с иммунной тромбоцитопенией во второй линии

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: С.Г. Захаров – разработка концепции и дизайна статьи, сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи; Т.А. Митина – разработка концепции и дизайна статьи, обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания; А.В. Захарова, Р.В. Варданян – сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи; З.Р. Текеева, К.А. Белоусов, Е.В. Трифонова, Л.В. Иваницкий, Н.В. Горгун, А.А. Губарева – подготовка статьи; И.Н. Контиевский – сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных.

Подана: 15.08.2023

Принята: 10.10.2023

Контакты: mi_69@inbox.ru

Резюме

Иммунная тромбоцитопения – это заболевание крови иммунного генеза, характеризующееся изолированным снижением уровня тромбоцитов ниже $100 \times 10^9/\text{л}$ и проявляющееся геморрагическим синдромом разной степени выраженности. Этиология заболевания неизвестна. Патогенез связан с изменениями в Т-клеточном звене иммунитета и выработке антител к тромбоцитам с последующим их разрушением в селезенке.

Цель. Оценить эффективность второй линии терапии агониста тромбопоэтиновых рецепторов ромиплостима у пациентов с иммунной тромбоцитопенией.

Материалы и методы. В ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, в Центре орфанных заболеваний Московской области (ЦОЗМО) под наблюдением находится 67 пациентов, принимающих препарат ромиплостим.

В настоящее исследование включались мужчины и женщины с первичной иммунной тромбоцитопенической пурпурой после первой линии терапии глюкокортикостероидами. Статистическая обработка данных проводилась с помощью Graphpad Prism 9.

Результаты. Медиана повышения уровня тромбоцитов у 67 пациентов после терапии ромиплостимом [Q25–Q75] составила $128 \times 10^9/\text{л}$ [$97\text{--}190 \times 10^9/\text{л}$]. Терапию ромиплостимом в Московской области получают 67 пациентов с иммунной тромбоцитопенией. По полученным данным, полный ответ отмечается у 49 пациентов – 73,12%, частота ответа у 15 пациентов – 22,39%, не ответивших 3 пациента – 4,48%.

Выводы. Применение ромиплостима показало хороший результат у пациентов с иммунной тромбоцитопенией, не вызывая токсичности и улучшая качество жизни у пациентов с иммунной тромбоцитопенией.

Ключевые слова: иммунная тромбоцитопеническая пурпура, ромиплостим, элтромбопаг, геморрагический синдром, тромбоцитопения



Zakharov S.¹, Mitina T.¹, Vardanyan R.¹, Zakharova A.², Belousov K.¹, Tekeyeva Z.¹,
Trifonova E.¹, Ivanitskiy L.¹, Kontievsky I.¹, Gorgun N.¹, Gubareva A.¹

¹ Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky,
Moscow, Russia

² United Hospital with a Polyclinic of the Office of the President of the Russian
Federation, Moscow, Russia

Therapy Experience of Romiplostim in Patients with Immune Thrombocytopenia

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Zakharov S. – concept and design development, data collection, data analysis and interpretation, article writing; Mitina T. – concept and design development, verification of critical intellectual content; Zakharova A., Vardanyan R. – data collection, data analysis and interpretation, article writing; Tekeyeva Z., Belousov K., Trifonova E., Ivanitskiy L., Gorgun N., Gubareva A. – article writing; Kontievsky I. – data collection, data analysis and interpretation.

Submitted: 15.08.2023

Accepted: 10.10.2023

Contacts: mi_69@inbox.ru

Abstract

Immune thrombocytopenia is a blood disease of immune origin, characterized by an isolated decrease in the level of platelets below $100 \times 10^9/L$ and manifested by hemorrhagic syndrome of varying severity. The etiology of the disease is unknown. The pathogenesis is associated with changes in the T-cell link of immunity and the production of antibodies to platelets, followed by their destruction in the spleen.

Purpose. To evaluate the effectiveness of the second-line therapy of the thrombopoietin receptor agonist romiplostim in patients with immune thrombocytopenia.

Materials and methods. In GBUZ MO MONIKI them M.F. Vladimirsky, 67 patients taking Romiplostim are under observation at the Center for Orphan Diseases of the Moscow Region (TsOZMO).

The present study included men and women with primary immune thrombocytopenic purpura after first-line corticosteroid therapy. Statistical processing: data was carried out using Graphpad Prism 9.

Results. The median increase in platelet levels in 67 patients after treatment with romiplostim [Q25–Q75] was $128 \times 10^9/L$ [$97–190 \times 10^9/L$].

Discussion. 67 patients with immune thrombocytopenia receive romiplostim therapy in the Moscow region. According to the data obtained, a complete response was noted in 49 patients – 73.12%, the response rate in 15 patients was 22.39%, 3 patients did not respond – 4.48%.

Conclusions. The use of romiplostim showed a good result in patients with immune thrombocytopenia, without causing toxicity and improving the quality of life in patients with immune thrombocytopenia.

Keywords: immune thrombocytopenic purpura, romiplostim, eltrombopag, hemorrhagic syndrome, thrombocytopenia

■ ВВЕДЕНИЕ

Иммунная тромбоцитопения (ИТП) – аутоиммунное заболевание, характеризующееся изолированной тромбоцитопенией (тромбоциты $\leq 100 \times 10^9/\text{л}$), при этом тяжелые кровотечения наблюдаются только у 5% пациентов [1]. Как правило, пациенты не предъявляют жалоб на массивные кровотечения, обычно у них наблюдаются петехии на коже и слизистых. Несмотря на это, примерно в 15% случаев в течение 5 лет после установления диагноза снижение уровня тромбоцитов ниже $20 \times 10^9/\text{л}$ может привести к развитию угрожающих жизни кровотечений и госпитализации [2]. Помимо наличия геморрагического синдрома, пациенты предъявляют жалобы на слабость, быструю утомляемость, головные боли и, как следствие, ухудшение качества жизни [3].

ИТП может быть первичной, этиология заболевания неизвестна. Вторичная ИТП вызвана другими заболеваниями.

Дифференциальный диагноз иммунной тромбоцитопении и потенциальных вторичных причин тромбоцитопении требует уточнения и дополнительного обследования.

Так, дифференциальный диагноз проводят с псевдотромбоцитопенией, заболеванием почек или печени, миелодиспластическим синдромом, острым лейкозом, апластической анемией, тромботической тромбоцитопенической пурпурой, гепарин-индуцированной тромбоцитопенией, генетическими заболеваниями, вызывающими тромбоцитопению, например синдром Бернара – Сулье и расстройствами, связанными с MYH9 [4].

Одна из форм наследственной тромбоцитопении (НТ) – тромбоцитопения, ассоциированная с мутацией в гене MYH9, кодирующем синтез тяжелой цепи немышечного миозина IIA. Она объединяет группу заболеваний: аномалия Мея – Хегглина, синдром Эпштейна, синдром Фехтнера, синдром Себастьяна, которые характеризуются изолированной тромбоцитопенией с большими или гигантскими формами тромбоцитов, проявляются геморрагическим синдромом различной степени выраженности и развитием негематологических проявлений в виде повышенного риска развития нейросенсорной тугоухости, ранней катаракты и прогрессирующей нефропатии [5].

Другими причинами снижения тромбоцитов являются: использование некоторых лекарств, лимфопролиферативные заболевания, например, хронический лимфолейкоз, лимфома Ходжкина и другие лимфомы, синдром иммунодефицита, инфекции, например, ВИЧ и СПИД, вирус гепатита В, вирус гепатита С, цитомегаловирус, ВЭБ и хеликобактер пилори, другие аутоиммунные заболевания, например, системная красная волчанка, ревматоидный артрит и антифосфолипидный синдром, синдром Эванса [6].

В целом частота ИТП колеблется от 2 до 4 случаев на 100 000 тысяч населения, с двумя пиками: один – в возрасте от 20 до 30 лет с незначительным преобладанием женского пола, второй – после 60 лет при равном распределении по полу [7, 8].

У некоторых взрослых пациентов наблюдается один эпизод снижения тромбоцитов, за которым следует спонтанная ремиссия, однако в большинстве случаев развивается хроническая ИТП у 80% пациентов. Как спонтанная, так и вызванная лечением ремиссия может наступить в течение нескольких лет после установления диагноза или начала терапии [9].



Патофизиология ИТП сложна и до конца не изучена. Традиционная концепция состоит в том, что тромбоциты, покрытые антителами, преждевременно разрушаются. Разрушение происходит в селезенке, печени или в обоих органах посредством взаимодействия с рецепторами Fcγ [10]. Аутоантитела также могут индуцировать опосредованное комплементом или десИАлированием разрушение тромбоцитов [11, 12], а также ингибировать мегакариоциты, нарушая мегакариоцитопоэз и тромбоцитопоэз [13]. Так как антитромбоцитарные антитела не обнаруживаются, у 50% пациентов возможны и альтернативные механизмы разрушения тромбоцитов. Описаны аномалии Т-клеток, в том числе перекоС Т-хелперных (Th) клеток в сторону хелперов типа Т1 (Th1) и хелперов типа Т17 (Th17) [14], а также снижение числа и изменение функции Т-регуляторных клеток [11, 15], которые могут запустить аутоиммунный процесс. В некоторых исследованиях говорится о вовлечении CD8-клеток, которые, обнаружив тромбоциты, выделяют ферменты (перфорины и гранзимы) и уничтожают их за счет лизиса и активации апоптоза [16].

У пациентов с бессимптомным или легким течением заболевания решение о начале терапии следует принимать с учетом риска развития будущего кровотечения и предпочтений пациентов в выборе лекарственной формы препарата. Как бы то ни было, прогнозирование риска будущих кровотечений среди пациентов с ИТП является трудновыполнимой задачей. Количество тромбоцитов менее $20\text{--}30 \times 10^9/\text{л}$ часто используется в качестве критерия для начала терапии [17]. Вместе с тем в принятии решения о терапии также должны учитываться и другие факторы риска, влияющие на кровотечение, такие как пожилой возраст (старше 65 лет), кровотечения в анамнезе, одновременное применение антикоагулянтов и антиагрегантов, наличие сопутствующих состояний, таких как почечная недостаточность, риск травм в повседневной деятельности [1, 2].

Лечение глюкокортикостероидами (ГКС) является общепризнанным в мире стандартном первой линии терапии пациентов с ИТП. Обычно используемые режимы терапии включают курсовые введения высоких доз дексаметазона или более длительный курс перорального приема преднизолона в течение 6 недель в максимальной дозе 1 мг/кг, но не более 80 мг/сут с последующей отменой к 9-й неделе. Медикаментозное лечение пациентов с ИТП, у которых отсутствует первоначальный ответ на ГКС или у которых наблюдается периодическое снижение количества тромбоцитов после отмены ГКС, включает агонисты тромбопоэтиновых рецепторов – ромиплостим и элтромбопаг. Элтромбопаг назначают в виде ежедневных таблеток с диетическими ограничениями, тогда как ромиплостим вводят еженедельно подкожно. Выбор между двумя препаратами определяется предпочтительной формой введения и предполагаемой приверженностью пациентов к проводимой терапии. Первоначальный ответ на терапию агонистами рецепторов тромбопоэтина обычно возникает в течение 1–2 недель. После достижения ответа дальнейшее лечение обычно требуется для поддержания эффекта. Хотя ретроспективные и проспективные когортные исследования показали, что от 10 до 30% пациентов в течение многих месяцев или лет, получающие терапию агонистами рецепторов тромбопоэтина, могут прекратить лечение, и болезнь остается в стадии ремиссии, однако в дальнейшем могут возникать поздние рецидивы [18, 19].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность второй линии терапии агониста тромбопоэтиновых рецепторов ромиплостима у пациентов с иммунной тромбоцитопенией.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, в Центре орфанных заболеваний Московской области (ЦОЗМО) под наблюдением находится около 500 пациентов с иммунной тромбоцитопенией.

В настоящее исследование включались мужчины и женщины с первичной иммунной тромбоцитопенической пурпурой после первой линии терапии ГКС.

В исследование включены 67 пациентов, принимающих препарат ромиплостим. Мужчин было 27, женщин – 40, возраст от 18 до 85 лет, медиана возраста – 59 лет.

Пациентам в первую линию терапии назначали терапию ГКС преднизолон 1 мг/кг, но не более 80 мг в течение 6 недель с последующими снижением дозы и отменой препарата к 9-й неделе. В качестве гастропротектора пациенты принимали омепразол по 20 мг перорально утром 1 раз в день за 30 минут до еды в течение всего периода ГКС-терапии. Уровень тромбоцитов оценивали 1 раз в неделю в течение всего периода приема ГКС.

Далее у пациентов оценивался еженедельно уровень тромбоцитов и по показаниям к терапии – последующее назначение агониста тромбопоэтиновых рецепторов ромиплостима 1 раз в неделю в виде подкожной инъекции.

Начальная доза препарата составляла 1 мкг/кг фактической массы в неделю. При расчете дозы ромиплостима в начале лечения использовался расчет относительно массы тела. При последующей коррекции дозу увеличивали на 1 мкг в неделю, основываясь исключительно на изменениях количества тромбоцитов.

Еженедельную дозу ромиплостима повышали с шагом 1 мкг/кг массы тела до тех пор, пока количество тромбоцитов у пациента не достигало $50 \times 10^9/\text{л}$.

При количестве тромбоцитов ниже $50 \times 10^9/\text{л}$ увеличивали еженедельную дозу на 1 мкг/кг. При повышении тромбоцитов выше $200 \times 10^9/\text{л}$ уменьшали еженедельную дозу на 1 мкг/кг. При повышении тромбоцитов выше $400 \times 10^9/\text{л}$ не назначали препарат и продолжали еженедельно оценивать количество тромбоцитов. После снижения тромбоцитов ниже $200 \times 10^9/\text{л}$ продолжали лечение еженедельной дозой, сниженной на 1 мкг/кг.

Количество тромбоцитов оценивали еженедельно до тех пор, пока не было достигнуто стабильное количество – $50 \times 10^9/\text{л}$, по крайней мере в течение 4 недель без коррекции дозы.

В дальнейшем оценивали количество тромбоцитов ежемесячно. Не превышали максимальную еженедельную дозу 10 мкг/кг.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью Graphpad Prism 9. Значимость различий до и после терапии оценивали при помощи критерия Вилкоксона. Статистически значимыми считали $p < 0,05$. Оценивался двусторонний уровень значимости.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Первым этапом исследования был подсчет изменений уровня тромбоцитов у всех пациентов до и после терапии ромиплостимом. Медиана уровня тромбоцитов до



начала терапии ромиплостимом составила $20 \times 10^9/\text{л}$ (Q25–Q75; $7\text{--}40 \times 10^9/\text{л}$), $p < 0,0001$ (табл. 1). Медиана уровня тромбоцитов после терапии ромиплостимом составила $128 \times 10^9/\text{л}$ (Q25–Q75; $97\text{--}190 \times 10^9/\text{л}$), $p < 0,0001$ (табл. 1).

Количество не ответивших пациентов после терапии ромиплостимом – уровень тромбоцитов ниже $30 \times 10^9/\text{л}$ – было 3 (4,48%).

Частота ответа – уровень тромбоцитов выше $30 \times 10^9/\text{л}$, но ниже $100 \times 10^9/\text{л}$ – 15 пациентов (22,39%).

Полный ответ на терапию – тромбоциты $100 \times 10^9/\text{л}$ и выше – наблюдался у 49 пациентов (73,13%) (табл. 2).

Вторым этапом исследования было разделение пациентов на группы относительно исходного уровня тромбоцитов после терапии ГК с подсчетом медианы уровня тромбоцитов в указанных группах.

Пациенты до лечения были разделены на 3 группы в зависимости от уровня тромбоцитов: 1-я группа – уровень тромбоцитов находился в диапазоне от 0 до $29 \times 10^9/\text{л}$; 2-я группа – уровень тромбоцитов от 30 до $49 \times 10^9/\text{л}$; 3-я группа – уровень тромбоцитов до проводимой терапии $50\text{--}99 \times 10^9/\text{л}$ (табл. 3).

Таблица 1
Медиана повышения уровня тромбоцитов у 67 пациентов до и после терапии ромиплостимом
Table 1
Median increase in platelet levels in 67 patients before and after therapy Romiplostim

Медиана уровня тромбоцитов у 67 пациентов до начала терапии ромиплостимом [Q25–Q75]	Медиана повышения уровня тромбоцитов у 67 пациентов после терапии ромиплостимом [Q25–Q75]
$20 \times 10^9/\text{л}$ [$7\text{--}40 \times 10^9/\text{л}$]	$128 \times 10^9/\text{л}$ [$97\text{--}190 \times 10^9/\text{л}$]

Примечание: $p < 0,0001$.

Таблица 2
Частота ответов на терапии ромиплостимом
Table 2
Romiplostim treatment response rates

Характеристика ответа	Количество пациентов	Процент ответа
Нет ответа (тромбоциты ниже $30 \times 10^9/\text{л}$)	3	4,48%
Ответ (тромбоциты выше $30 \times 10^9/\text{л}$)	15	22,39%
Полный ответ (тромбоциты выше $100 \times 10^9/\text{л}$)	49	73,13%

Таблица 3
Оценка уровня тромбоцитов до начала терапии ромиплостимом
Table 3
Assessment of platelet levels prior to initiation of Romiplostim therapy

Уровень тромбоцитов	Количество пациентов	%	Медиана уровня тромбоцитов до начала приема элтромбопага [Q25–Q75]
$0\text{--}29 \times 10^9/\text{л}$	38	56,72	$9 \times 10^9/\text{л}$ ($4\text{--}18,25 \times 10^9/\text{л}$)
$30\text{--}49 \times 10^9/\text{л}$	19	28,356	$37 \times 10^9/\text{л}$ ($30\text{--}46 \times 10^9/\text{л}$)
$50\text{--}99 \times 10^9/\text{л}$	10	14,924	$59 \times 10^9/\text{л}$ ($52,75\text{--}62,25 \times 10^9/\text{л}$)

Примечание: $p < 0,0001$.

Таблица 4
Оценка уровня тромбоцитов после терапии ромиплостимом
Table 4
Assessment of platelet levels after Romiplostim therapy

Уровень тромбоцитов	Медиана уровня тромбоцитов до терапии ромиплостимом (Q25; Q75)	Медиана повышения уровня тромбоцитов после терапии ромиплостимом (Q25; Q75)
0–29×10 ⁹ /л	9 [4; 18,25]	120 [82,75; 168]
30–49×10 ⁹ /л	37 [30; 46]	147 [76; 229]
50–99×10 ⁹ /л	59 [52,75; 62,25]	168 [132,3; 266,5]

Примечание: $p < 0,0001$.

До лечения ромиплостимом (табл. 3): у 38 пациентов в 1-й группе (56,72%) уровень тромбоцитов находился в диапазоне от 0 до 29×10⁹/л, медиана уровня тромбоцитов – 9×10⁹/л (Q25–Q75 4–18,25×10⁹/л); у 19 пациентов во 2-й группе (28,356%) уровень тромбоцитов находился в диапазоне от 30 до 49×10⁹/л, медиана уровня тромбоцитов – 37×10⁹/л (Q25–Q75 30–46×10⁹/л); у 10 пациентов в 3-й группе (14,924%) уровень тромбоцитов находился в диапазоне от 50 до 99×10⁹/л, медиана уровня тромбоцитов до начала терапии элтромбопагом – 59×10⁹/л (Q25–Q75 52,75–62,25×10⁹/л) ($p < 0,0001$).

Третьим этапом исследования была оценка изменения уровня тромбоцитов у пациентов в указанных группах относительно уровня тромбоцитов после терапии ромиплостимом с подсчетом медианы уровня тромбоцитов.

После лечения у пациентов указанных групп отмечено повышение уровня тромбоцитов в следующих диапазонах (табл. 4):

- 1-я группа – уровень тромбоцитов находился в диапазоне от 0 до 29×10⁹/л после проведенного лечения, медиана повышения уровня тромбоцитов 120×10⁹/л; (Q25–Q75 82,75–168×10⁹/л);
- 2-я группа – уровень тромбоцитов в данной группе находился в диапазоне от 30 до 49×10⁹/л, медиана повышения уровня тромбоцитов после проведенного лечения – 147×10⁹/л (Q25–Q75 76–229×10⁹/л);
- 3-я группа – уровень тромбоцитов до проводимой терапии колебался от 50 до 99×10⁹/л, медиана повышения уровня тромбоцитов – 168×10⁹/л (Q25–Q75 132,3–266,5×10⁹/л).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Тромбопоэтин участвует в нескольких этапах созревания тромбоцитов – от стволовых кроветворных клеток до развития зрелых мегакариоцитов, высвобождения тромбоцитов и, как следствие, увеличения их количества. Повышение количества тромбоцитов снижает потребность в переливании тромбоцитов и уменьшает частоту кровотечений. Ромиплостим связывается и активирует ТРО-а на предшественниках мегакариоцитов, запуская множественные клеточные сигнальные пути, что приводит к усилению клеточного роста и жизнеспособности клеток, приводя к увеличению активации мегакариоцитов и продукции тромбоцитов.

В настоящее время в Московской области лечение ромиплостимом получают 67 пациентов с иммунной тромбоцитопенией. Исходя из результатов нашего наблюдения и оценивая его эффективность в реальной клинической практике, хочется



обратить внимание на полный ответ и купирование геморрагических проявлений при применении препарата у 49 пациентов – 73,12%, частота ответа у 15 пациентов – 22,39%, не ответивших 3 пациента – 4,48% в вышеприведенных группах, что показало высокую эффективность ромиплостима в нашем исследовании.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Терапия ромиплостимом показала хороший результат у пациентов с иммунной тромбоцитопенией. Длительное применение препарата не увеличивает частоту развития побочных эффектов. Ромиплостим может применяться у пациентов с иммунной тромбоцитопенией, не вызывая токсичности, и ведет к улучшению качества жизни.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Piel-Julian ML, Mahévas M, Germain J, et al. Risk factors for bleeding, including platelet count threshold, in newly diagnosed immune thrombocytopenia adults. *J Thromb Haemost.* 2018;16:1830–42. DOI: 10.1111/jth.14227.
2. Adelborg K, Kristensen NR, Nørgaard M, et al. Cardiovascular and bleeding outcomes in a population-based cohort of patients with chronic immune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost.* 2019;17:912–24. DOI: 10.1111/jth.14446.
3. Efficace F, Mandelli F, Fazi P, et al. Health-related quality of life and burden of fatigue in patients with primary immune thrombocytopenia by phase of disease. *Am J Hematol.* 2016;91:995–1001. DOI: 10.1002/ajh.24463.
4. Melikyan A.L., Pustovaya E.I., Egorova E.K., Kalinina M.V. et al. Differential diagnosis of thrombocytopenia. *Oncohematology.* 2017;1:78–87. DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-1-78-87.
5. Grigor'eva O.P., Savenkova N.D., Papayan K.A., Natochina N.Yu., Sidorenko V.M. Myh9-associated Epstein syndrome: macrothrombocytopenia, sensorineural hearing loss, nephropathy in children (literature review and clinical observation). *Nephrology.* 2018;22,3:88–94. DOI: 10.24884/1561-6274-2018-22-3-88-94.
6. Vojcekhovskij V.V., Zabolotskiy T.V., Celujko S.S. Thrombocytopenia. *Amur Medical Journal.* 2017;2(18):7–25. DOI: 10.22448/AMJ.2017.2.7-25.
7. Schoonen W.M., Kucera G., Coalsen J., et al. Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database [published correction appears in *Br J Haematol.* 2009 Sep;147(1):157]. *Br J Haematol.* 2009;145(2):235–244. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.07615.x.
8. Frederiksen H., Schmidt K. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. *Blood.* 1999;94:909–13. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.07615.x.
9. Бессмельцев С.С. Primary immune thrombocytopenic purpura: approaches to therapy according to the new clinical guidelines of the American Hematology Association and the international consensus report. *Newsletter of Hematology.* 2020;16(2):4–29.
10. Zufferey A., Kapur R., Semple J.W. Pathogenesis and therapeutic mechanisms in immune thrombocytopenia (ITP). *J Clin Med.* 2017;6(2): E16. DOI: 10.3390/jcm6020016.
11. Stasi R., Cooper N., Del Poeta G., et al. Analysis of regulatory T-cell changes in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura receiving B cell-depleting therapy with rituximab. *Blood.* 2008;112:1147–50. DOI: 10.1182/blood-2007-12-129262.
12. Najaoui A., Bakchoul T., Stoy J., et al. Autoantibody-mediated complement activation on platelets is a common finding in patients with immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Eur J Haematol.* 2012;88:167–74. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2011.01718.x.
13. McMillan R., Wang L., Tomer A., Nichol J., Pistillo J. Suppression of in vitro megakaryocyte production by antiplatelet autoantibodies from adult patients with chronic ITP. *Blood.* 2004;103:1364–9. DOI: 10.1182/blood-2003-08-2672.
14. Rocha A.M., Souza C., Rocha G.A., et al. The levels of IL-17A and of the cytokines involved in Th17 cell commitment are increased in patients with chronic immune thrombocytopenia. *Haematologica.* 2011;96:1560–4. DOI: 10.3324/haematol.2011.046417.
15. Bao W., Bussell J.B., Heck S., et al. Improved regulatory T-cell activity in patients with chronic immune thrombocytopenia treated with thrombopoietic agents. *Blood* 2010;116:4639–45. DOI: 10.1182/blood-2010-04-281717.
16. Olsson B., Andersson P.O., Jernäs M., et al. T-cell-mediated cytotoxicity toward platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Nat Med.* 2003;9:1123–4. DOI: 10.1038/nm921.
17. Neunert C., Lim W., Crowther M., Cohen A., Solberg L. Jr., Crowther M.A. The American Society of Hematology 2011 evidencebased practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood.* 2011;117:4190–207. DOI: 10.1182/blood-2010-08-302984.
18. Newland A., Godeau B., Priego V., et al. Remission and platelet responses with romiplostim in primary immune thrombocytopenia: results from a phase 2 study. *Br J Haematol.* 2016;172:262–73. DOI: 10.1111/bjh.13827.
19. González-López T.J., Pascual C., Álvarez Román M.T., et al. Successful discontinuation of eltrombopag after complete remission in patients with primary immune thrombocytopenia. *Am J Hematol.* 2015;90(3):E40–E43. DOI: 10.1002/ajh.23900.