



Муха Л.А.¹, Панкрашкина М.М.¹✉, Виноградова О.Ю.¹⁻³

¹ Московский городской гематологический центр Городской клинической больницы имени С.П. Боткина, Москва, Россия

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

³ Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, Москва, Россия

Диагностика и терапия первичной иммунной тромбоцитопении у взрослых пациентов. Обзор литературы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн – Муха Л.А., Панкрашкина М.М., Виноградова О.Ю.; сбор данных (литературных источников) – Муха Л.А., Панкрашкина М.М.; анализ и интерпретация данных – Муха Л.А., Панкрашкина М.М., Виноградова О.Ю.; подготовка рукописи – Муха Л.А., Панкрашкина М.М., Виноградова О.Ю.; окончательное одобрение рукописи – Виноградова О.Ю.; административная поддержка – Виноградова О.Ю.

Финансирование. Исследование не имело внешних источников финансирования.

Подана: 25.03.2024

Принята: 29.04.2024

Контакты: bobkova.hematol@mail.ru

Резюме

В работе представлен обзор международных и отечественных данных, касающихся диагностики и терапии первичной иммунной тромбоцитопении.

Ключевые слова: иммунная тромбоцитопения, ИТП, агонисты тромбопоэтиновых рецепторов, ромиплостим, элтромбопаг



Muha L.¹, Pankrashkina M.¹, Vinogradova O.¹⁻³

¹ Moscow City Hematology Center of Botkin Hospital, Moscow, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³ Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia

Diagnosis and Treatment of Primary Immune Thrombocytopenia. Literature Review

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design – Muha L., Pankrashkina M., Vinogradova O.; collection of data (literary sources) – Muha L., Pankrashkina M.; data analysis and interpretation – Muha L., Pankrashkina M., Vinogradova O.; manuscript preparation – Muha L., Pankrashkina M., Vinogradova O.; final approval of the manuscript – Vinogradova O.; administrative support – Vinogradova O.

Funding. The study had no external funding sources.

Submitted: 25.03.2024

Accepted: 29.04.2024

Contacts: bobkova.hematol@mail.ru

Abstract

The paper presents an overview of international and national data concerning the diagnosis and treatment of primary immune thrombocytopenia.

Keywords: immune thrombocytopenia, ITP, thrombopoietin receptor agonists, romiplostim, eltrombopag

Первичная иммунная тромбоцитопения, или идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП), представляет собой гетерогенное аутоиммунное заболевание, сопровождающееся изолированной тромбоцитопенией (снижение количества тромбоцитов в периферической крови менее $100 \times 10^9/\text{л}$) и характеризующееся отсутствием диагностических маркеров [1].

Патогенез развития ИТП

Иммунопатогенез ИТП сложен и до конца не изучен. Считается, что одним из основных механизмов развития заболевания является срыв периферической толерантности Т- и В-лимфоцитов, при этом происходит активация выработки антитромбоцитарных антител, направленных на собственные тромбоциты и мегакариоциты, в результате чего повышается клиренс тромбоцитов. Другим аутоиммунным механизмом ИТП может быть антитело-независимый механизм, который обусловлен образованием аутореактивных цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8^+ Т-клетки / Т-киллеры), способных непосредственно разрушать тромбоциты, а также, накапливаясь в костном мозге, ингибировать тромбопоэз [2].

Антитромбоцитарные антитела представлены главным образом иммуноглобулинами класса G (IgG). Основной мишенью для аутоантител являются гликопротеины (ГП) на поверхности мембраны тромбоцитов, в основном гликопротеин ГП IIb/IIIa и ГП Ib/IX. Реже встречаются антитела, направленные против других антигенов

поверхности тромбоцитов (ГП Ia/Ia, ГП IV, ГП VI). У некоторых пациентов с ИТП могут выявляться антитромбоцитарные антитела множественной специфичности. ГП представлены не только на тромбоцитах, но и на мегакариоцитах (МКЦ), что также вызывает вовлечение их в аутоиммунный процесс и приводит к структурным изменениям со снижением продукции тромбоцитов [3].

Сформированный комплекс антиген – антитело фиксируется своим Fc-фрагментом иммуноглобулина к Fc γ -рецепторам макрофагов и дендритных клеток ретикулоэндотелиальной системы, которые поглощают и разрушают этот патологический комплекс путем его деструкции в основном в селезенке, реже в печени и лимфатических узлах. Также механизмом разрушения тромбоцитов может являться комплементзависимый лизис. По данным зарубежных исследований было показано, что усиленная активация системы комплемента коррелирует с тяжелым и рефрактерным течением заболевания [4].

ИТП, как и другие аутоиммунные заболевания, является следствием нарушения иммунной толерантности к собственным антигенам. Формирование/подавление иммунного ответа происходит с участием Т-клеток (Т-хелперы (Th) и Т-регуляторы (Treg)), антигенпредставляющих клеток и при их взаимодействии. Основная функция Th заключается в активации выработки антител В-лимфоцитами (гуморальный иммунный ответ), а также осуществлении клеточно-опосредованной реакции адаптивного иммунного ответа (клеточный иммунный ответ). Treg ограничивают иммунный ответ и предупреждают развитие иммунного ответа к собственным антигенам. При ИТП наблюдается дисбаланс Т-клеток. Снижение уровня и функциональные нарушения Treg приводят к недостаточному контролю аутоиммунного ответа, нарушению соотношения подгрупп Т-хелперных клеток. Происходит дисбаланс Th1/Th2 в сторону увеличения числа Th1, повышение Th17, изменение цитокинового профиля в сторону провоспалительного ответа, который включает повышенный уровень интерлейкина (IL) 17, интерферона гамма (INF- γ), IL-2 и сниженный уровень иммуносупрессивных IL-10, фактора роста- β 1 (TGF- β 1) и IL-4, способствующих выработке аутоантител. Кроме того, у пациентов с ИТП отмечается увеличение количества CD8⁺ Т-лимфоцитов, обладающих цитотоксическим действием на тромбоциты и МКЦ. Аутоиммунный механизм, опосредованный CD8⁺ Т-лимфоцитами, может быть независимым от патогенетического механизма, обусловленного аутоантителами. Так, в исследовании Malik A. и коллег были получены данные о выявленной клональной экспансии определенного количества CD8⁺ Т-клеток, известных как терминально дифференцированные эффекторные Т-клетки памяти, которые могут сохраняться годами у пациентов с хронической ИТП. Это характерно для рефрактерной ИТП с более низким количеством тромбоцитов. Кроме того, CD8⁺ Т-клетки индуцируют активацию тромбоцитов и апоптоз в рамках антитело-независимого механизма рефрактерной тромбоцитопении [5]. При ИТП также наблюдается нарушение функции и снижение количества регуляторных В-клеток, что влияет на взаимодействия Т- и В-лимфоцитов и иммунной модуляции, которая приводит к разрушению тромбоцитов антителами и Т-лимфоцитами при хронической ИТП [2].

Важную роль в патогенезе ИТП играет селезенка, которая является основным анатомическим органом выработки В-лимфоцитов, продуцирующих анти-ГП-антитела, и главным анатомическим резервуаром элиминации тромбоцитов, «нагруженных» антителами [2].



Основным цитокином, который обладает специфичным действием в отношении мегакариоцитарной линии (начиная с ранних предшественников мегакариоцито-поэза) и регулирует активность МКЦ и уровень продукции тромбоцитов, является тромбопоэтин (ТПО), впервые описанный в 1958 году. В 1994 году фундаментальные исследования выявили ген, кодирующий рецептор c-Mpl [6]. ТПО – это гликопротеин, который синтезируется главным образом в печени, влияет на гемопоэтические клетки-предшественники и мегакариоциты посредством связывания с c-Mpl рецепторами тромбопоэтина (ТПО_r) на их поверхности [7]. Взаимодействие ТПО с рецептором приводит к запуску сигнального каскада активации семейства янус-киназ и передаче сигнала в МКЦ посредством эффекторов STAT и MAPK, что вызывает экспрессию генов, увеличивающих выживаемость клеток, предотвращающих апоптоз, ускоряющих рост клеток-предшественников [2].

У пациентов с ИТП не наблюдается компенсаторного увеличения ТПО в ответ на выраженную иммуноопосредованную тромбоцитопению (примерно у двух третей пациентов с ИТП определяется нормальный или сниженный уровень ТПО в плазме крови), что может являться также одним из принципиальных патофизиологических механизмов развития заболевания [2].

Таким образом, ИТП представляет собой аутоиммунное заболевание, в основе патогенеза которого участвуют все звенья иммунного ответа (как гуморального, так и клеточного). Оно характеризуется повышенным разрушением тромбоцитов, опосредованным как аутоантителами, так и (или) Т-клетками, а также сниженной/неадекватной продукцией тромбоцитов вследствие повреждения мегакариоцитов аутоантителами и нарушением их функции.

Клинически ИТП проявляется геморрагическим синдромом разной степени выраженности – от минимальных геморрагических проявлений до клинически значимых, угрожающих жизни, кровотечений. Геморрагический синдром, как правило, сопоставим со степенью снижения количества тромбоцитов. Но у некоторых пациентов с ИТП геморрагический синдром отсутствует даже при значительном снижении числа тромбоцитов [8].

Следовательно, ИТП является гетерогенным заболеванием как по патофизиологическим механизмам, так и по клиническим проявлениям.

Диагностика ИТП

Несмотря на достигнутые успехи в изучении патофизиологии ИТП, достоверного диагностического маркера ИТП по сей день не найдено и данный диагноз остается диагнозом исключения, что диктует необходимость проведения широкого многопланового дифференциального диагностического обследования.

По данным литературы, соотношение диагностированных первичных и вторичных иммунных тромбоцитопений составляет 80%:20%. Однако зачастую при дальнейшем наблюдении и обследовании пациентов выявляют другие причины тромбоцитопении, что влечет за собой изменение диагноза первичной ИТП на вторичную, или наоборот. Поэтому необходимо проведение дифференциальной диагностики заболевания не только в его дебюте, но и в динамике [9, 10].

В статье Arnold D.M. и соавторов представлены результаты проспективного исследования (2010–2016 гг.) пациентов с тромбоцитопенией, обследованных и получавших лечение в клинике McMaster в Канаде. Проведена оценка 614 пациентов

с тромбоцитопенией. У 295 из них была первоначально диагностирована первичная ИТП, однако в ходе наблюдения и продолжения обследования пациентов диагноз был изменен в 36 (12,2%) случаях. У 319 пациентов, наоборот, первоначально была диагностирована вторичная тромбоцитопения, а в последующем у 10 (3,1%) диагноз был изменен на первичную ИТП [9].

В статье Меликян А.Л. и соавторов представлены результаты исследования, проведенного в 2014–2016 гг. в Гематологическом научном центре Минздрава России. Проанализированы пациенты ($n=301$), как впервые обратившиеся с тромбоцитопенией неуточненного генеза, так и с многолетним анамнезом ИТП. Из 183 первично обратившихся пациентов диагноз первичной ИТП был установлен у 48% пациентов, в 52% случаев тромбоцитопения являлась симптомом другого заболевания. Из 118 пациентов с ранее установленным диагнозом ИТП и рецидивирующим течением заболевания диагноз был пересмотрен в пользу вторичной тромбоцитопении, ассоциированной с другой патологией, в 15% случаев [10].

Таким образом, как первоначальная, так и динамическая диагностическая оценка пациента с ИТП включает подробное обследование согласно международным и национальным рекомендациям [8, 11].

Терапия ИТП

Основной целью терапии ИТП, независимо от продолжительности заболевания, является предотвращение эпизодов тяжелых кровотечений, достижение и поддержание безопасного уровня количества тромбоцитов (число тромбоцитов не менее $20-30 \times 10^9/\text{л}$) и обеспечение хорошего качества жизни пациентов.

Несмотря на появление новых возможностей терапии за последнее десятилетие, в настоящее время, как и в последние 70 лет, в качестве первой линии лечения используются глюкокортикостероиды (ГКС). Однако в современных клинических рекомендациях, учитывая побочное действие этих препаратов, сокращен период приема преднизолона (среднесуточная доза 1 мг/кг, максимальная – 80 мг) до 2, максимум 3 недель и дексаметазона (введение 40 мг с интервалом 2–4 недели) до 3–4 курсов. При получении ответа на терапию рекомендуется быстро снижать дозу преднизолона и отменять его к 6-й, максимум 8-й неделе. При отсутствии ответа на терапию в течение 2 недель рекомендовано быстрое снижение дозы в течение недели и прекращение терапии [11]. Порой предметом дискуссий является выбор варианта инициальной ГКС-терапии – преднизолон в стандартных дозах или высокие дозы дексаметазона. Исследования показали, что эффективность этих двух методов сопоставима, но использование дексаметазона предпочтительнее в случае необходимости быстрого увеличения количества тромбоцитов у пациентов с тяжелой формой ИТП [12]. Эффективность терапии первой линии ГКС составляет 50–90%, и только 10–30% пациентов удается сохранить долгосрочную ремиссию [8].

В ситуациях, когда имеются противопоказания к лечению ГКС, в случаях urgentных ситуаций (массивные маточные, желудочно-кишечные кровотечения, угроза кровоизлияния в мозг, органы зрения, неотложные хирургические вмешательства), при лечении и родоразрешении беременных женщин с ИТП в качестве первой линии терапии показаны высокие дозы нормального человеческого иммуноглобулина G (ВИГ). Использование ВИГ в urgentных ситуациях обусловлено быстрым воздействием препарата, но непродолжительной длительностью клинического ответа на введение IgG [8, 11].



При первичной резистентности к 1-й линии терапии ИТП или при развитии рецидива, на фоне снижения или прекращения приема ГКС, пациентам показано назначение второй линии лечения.

В последнее десятилетие произошли изменения в концепции терапии 2-й линии при ИТП. Ранее после неудачи первой линии лечения ГКС выполняли спленэктомию. Частота ответа на проведение спленэктомии, по данным различных исследований, – до 80%. Однако проведение спленэктомии ассоциировано с высоким риском послеоперационных осложнений (кровотечения, тромбозы) и в последующем риском развития тяжелых бактериальных инфекций вплоть до сепсиса. Частота осложнений, связанных с оперативным вмешательством, составляет около 12,8%, чаще они встречаются у пациентов старше 60 лет [13].

Достоверные предикторы эффективности спленэктомии до настоящего времени не установлены. Так, в работе Sarpatwari A. и соавторов было показано, что пациенты с преимущественно селезеночной секвестрацией лучше реагируют на спленэктомию, чем пациенты с печеночной или смешанной секвестрацией. Поэтому исследователи предлагают до операции проводить сканирование меченных индием-111 аутологичных тромбоцитов, что позволяет определить место секвестрации и выведения тромбоцитов у конкретного пациента [14]. Данный метод обследования также был рекомендован Международным консенсусом экспертов по ИТП в 2019 году, но не нашел широкого применения в клинической практике [8].

Таким образом, учитывая достаточно высокий процент не ответивших на спленэктомию пациентов, высокую частоту рецидивов и процент осложнений, а также возможность спонтанного выздоровления [8, 13], в настоящее время спленэктомию рекомендовано проводить не ранее чем через 12–24 месяца от момента диагностики ИТП, только после применения медикаментозных методов лечения.

На современном этапе и Российским национальным гематологическим обществом, и международными рекомендациями в качестве второй линии лечения ИТП рекомендовано применение агонистов рецептора тромбопоэтина (аТПО_r) [8, 11]. Действие аТПО_r основано на принципиально ином патогенетическом механизме, отличном от всего, что было до появления этих препаратов, а именно стимуляции мегакариоцитопоэза посредством воздействия на рецепторы тромбопоэтина, модулируя биологический эффект эндогенного тромбопоэтина. Препараты аТПО_r структурно отличаются от нативного ТПО, однако они способны связывать и активировать рецептор подобно эндогенному ТПО, стимулируя мегакариоцитопоэз с увеличением продукции тромбоцитов и компенсируя повышенное разрушение тромбоцитов. Также аТПО_r обладают иммуномодулирующим действием, изменяя активность Т- и В-регуляторных клеток с восстановлением утраченной иммунной толерантности [2].

Сегодня в мире зарегистрированы и рекомендованы к применению в клинической практике три аТПО_r – ромиплостим, элтромбопаг и аватромбопаг. Эти препараты различаются между собой по структуре, региону взаимодействия с рецептором ТПО и способу применения. Ромиплостим (рекомбинантный белок, пептитело) – препарат для подкожного введения, элтромбопаг и аватромбопаг (низкомолекулярные синтетические небелковые агонисты рецептора) – для приема внутрь.

В рецепторе ТПО выделяют цитоплазматический, трансмембранный и внеклеточный домены. Элтромбопаг и аватромбопаг связываются с трансмембранной частью ТПО_r, ромиплостим – с его внеклеточным доменом, подобно эндогенному ТПО,

активируя сигнальные пути передачи, приводящие к увеличению продукции тромбоцитов.

Ромиплостим и элтромбопаг используются в клинической практике для лечения пациентов с ИТП более 10 лет и характеризуются высокой эффективностью. Они обеспечивают высокую частоту ответа (от 74% до 96% по данным разных авторов) как у спленэктомированных, так и у несplenэктомированных пациентов с сохранением тромбоцитарного ответа до 6–8 лет, что позволяет сократить или прекратить другую терапию ИТП. Эти препараты имеют приемлемый профиль безопасности и хорошо переносятся даже при длительном применении и улучшают качество жизни пациентов [8, 15].

Однако некоторые исследователи сообщали о более низких ответах у пациентов со splenэктомией в анамнезе. Так, в 2017 году Cines D.B. и соавторы опубликовали исследование, в котором был произведен анализ 13 клинических исследований по безопасности и эффективности ромиплостима у splenэктомированных и несplenэктомированных взрослых с ИТП за период 2002–2014 гг. Оценивали 1111 пациентов, получавших ромиплостим, при этом выделяли 2 подгруппы: 395 пациентов – после splenэктомии, 716 – без splenэктомии в анамнезе. Частота ответа со стороны тромбоцитов ($\geq 50 \times 10^9/\text{л}$) составила 82% у splenэктомированных и 91% у несplenэктомированных пациентов. Однако исходно у пациентов, перенесших в анамнезе splenэктомию, средняя длительность заболевания была больше и медиана количества тромбоцитов ниже, а также часть splenэктомированных пациентов получили более 3 линий лечения. Устойчивый тромбоцитарный ответ в течение 9–12 недель сохранялся у 68% splenэктомированных и 80% несplenэктомированных пациентов, получавших ромиплостим. Авторами сделан вывод о том, что ромиплостим эффективен как у splenэктомированных пациентов с ИТП, так и у пациентов с сохраненной селезенкой, однако более целесообразно его назначать в ситуациях отсутствия ответа на стандартное лечение 1-й линии, а не при рецидиве заболевания после splenэктомии [16].

По данным исследования EXTEND, в котором оценивалась долгосрочная безопасность и эффективность элтромбопага у 302 взрослых пациентов с ИТП, среднее количество тромбоцитов ко 2-й неделе лечения достигало $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ и сохранялось в течение всего периода лечения (медиана 2,37 года). Ответ был достигнут у 85,8% пациентов, у 52% – стойкий (≥ 25 недель). Исходно низкое количество тромбоцитов ($< 15 \times 10^9/\text{л}$), большое количество линий предшествующей терапии, splenэктомия в анамнезе коррелировали со снижением ответа. Серьезные побочные явления, такие как тромбоз гепатобилиарной системы и фиброз костного мозга, были редкими [17]. Частота тромбоцитарного ответа на терапию элтромбопагом при стартовой дозе 50 мг/сутки, по результатам других публикаций, варьировала от 50 до 88,8% [8, 15]. По данным González-López T.J. и соавторов, медиана тромбоцитарного ответа в течение 15 месяцев составила 75,2%. Такие параметры, как splenэктомия в анамнезе, исходное количество тромбоцитов, сопутствующее лечение ИТП, количество предыдущих курсов лечения, не оказали влияния на частоту достижения ответа [18].

Исследований по прямому сравнению эффективности ромиплостима и элтромбопага не проводилось. Соорер K.L. и соавторы представили результаты непрямого сравнительного исследования этих двух препаратов (2012–2014 гг.). В результате



исследования сделаны выводы о том, что при терапии ромиплостимом выявлено достоверное преимущество в получении общего тромбоцитарного ответа (83%) как при первичном анализе в 2012 году, так и в течение последующих 2 лет наблюдения (83%), в сравнении с элтромбопагом (83% и 67% соответственно) [19].

Подобные результаты были получены в отечественной работе, опубликованной в 2018 году. В данном исследовании проанализированы результаты длительного применения аТПОр с 2009 по 2018 год в реальной клинической практике у 138 пациентов (ромиплостим – 100 пациентов и элтромбопаг – 38 пациентов). Частота полных ответов (тромбоциты в крови более $100 \times 10^9/\text{л}$) была выше при терапии ромиплостимом (69%) по сравнению с таковой при лечении элтромбопагом (47%).

Авторы делают вывод, что различия результатов, возможно, связаны со снижением приверженности пациентов лечению при неконтролируемом приеме препарата внутрь [20].

В публикации Zhang J. и соавторов 2018 года представлен систематический обзор, включающий метаанализ девяти рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (786 участников) непрямого сравнения эффективности ромиплостима и элтромбопага при лечении взрослых пациентов с ИТП. Анализ показал, что частота общего тромбоцитарного ответа на терапию аТПОр, стойких ответов, нежелательных явлений, случаев кровотечений, в том числе клинически значимых, а также доля пациентов, получавших экстренную терапию «спасения», были одинаковыми при применении обоих аТПОр [21]. Данные рандомизированных клинических исследований отдельно по каждому из 2 аТПОр и результаты не прямых сравнительных исследований позволяют сделать заключение об отсутствии принципиальных различий в эффективности ромиплостима и элтромбопага.

В последние годы стала использоваться практика переключения с одного аТПОр на другой. По данным литературы, причинами переключения были неэффективность одного из препаратов, потеря ответа или значительные колебания количества тромбоцитов в процессе терапии, наличие побочных явлений, предпочтения пациентов. В публикации Cantoni S. и соавторов 2018 года представлен статистический анализ результатов обследования 106 пациентов, которые в период 2009–2015 гг. были переведены на другой аТПОр в 17 гематологических центрах Италии. Причиной переключения с одного аТПОр на другой в 67% случаев была неэффективность терапии первым аТПОр. После смены аТПОр 65% пациентов ответили на переключение. Оба варианта последовательности переключения аТПОр (с ромиплостима на элтромбопаг и с элтромбопага на ромиплостим) оказались одинаково эффективны. Пациенты, которые переключились по причинам, не связанным с отсутствием эффекта на лечение, были более склонны поддерживать ответ, чем те, кто переключился по причинам, связанным с неэффективностью предыдущего препарата (80% против 57,8%). Достоверной связи между такими факторами, как возраст, пол, спленэктомия в анамнезе и достижение/удержание ответа при переключении аТПОр, выявлено не было. При этом большая длительность заболевания и большее количество линий предшествующей терапии отрицательно повлияли на достижение ответа на терапию. Авторы отметили, что переход с одного аТПОр на альтернативный аТПОр может быть эффективным, даже если пациент не ответил или потерял ответ на первый аТПОр [22].

Еще один пероральный аТПОр – аватромбопаг – недавно был одобрен для лечения хронической ИТП у взрослых пациентов. Подобно элтромбопагу, аватромбопаг

связывается с трансмембранной областью рецептора ТПО и активирует пути передачи сигнала, приводящие к увеличению выработки тромбоцитов. Было проведено несколько клинических исследований, в том числе исследование 3-й фазы, в котором в течение 24 недель 32 взрослых пациента с хронической ИТП получали в качестве терапии аватромбопаг и 17 – плацебо. На 8-й день терапии наблюдалась более высокая частота тромбоцитарного ответа у пациентов, получавших аватромбопаг, по сравнению с получавшими плацебо (65–63% против 0–0%; $p < 0,0001$). Сопутствующие препараты для лечения ИТП в случае приема аватромбопага применялись значительно реже [23].

Также как и при использовании других аТПОр, проводятся исследования по переключению пациентов с ИТП с ромиплостима или элтромбопага на аватромбопаг. Такое ретроспективное обсервационное исследование взрослых с ИТП было проведено Hanny Al-Samkari и соавторами в четырех медицинских центрах США. В исследование были включены 44 пациента со средней продолжительностью ИТП 8,3 года. После переключения на аватромбопаг с других аТПОр в 93% случаев был достигнут тромбоцитарный ответ ($\geq 50 \times 10^9/\text{л}$), 86% пациентов достигли полного ответа ($\geq 100 \times 10^9/\text{л}$). Аватромбопаг оказался эффективным в том числе у пациентов с резистентностью к предшествующей терапии аТПОр [24].

Агонисты тромбопоэтиновых рецепторов сегодня являются стандартом второй линии лечения пациентов с ИТП в персистирующей и хронической стадии заболевания. Однако возможно их успешное применение и на более ранних этапах заболевания, причем результаты терапии более ранних стадий превосходят результаты более поздних [8]. Так, в работе Mingot-Castellano M.E. 2018 года при впервые выявленной ИТП тромбоцитарный ответ составил 93,3%, в то время как при персистирующей – 83,3%, при хронической – 79,4% [25].

В настоящее время наилучшим достижением терапии первичной ИТП являются ситуации, когда возможна отмена аТПОр с сохранением долгосрочной ремиссии. Публикации, посвященные возможности отмены аТПОр у пациентов, достигших тромбоцитарного ответа, появились начиная с 2011 года.

Делались попытки прекращения лечения при получении минимального или частичного тромбоцитарного ответа на терапию после предварительного постепенного снижения дозы аТПОр. В дальнейшем отмену аТПОр осуществляли, когда уровень тромбоцитов превышал $100 \times 10^9/\text{л}$ или хотя бы $50 \times 10^9/\text{л}$. В 2016 году Newland A. и соавторы опубликовали анализ 13 исследований, из которого следует, что независимым предиктором ремиссии без лечения, после отмены ромиплостима, является более короткая исходная продолжительность ИТП (≤ 12 месяцев). Такие факторы, как спленэктомия, кровотечения в анамнезе, оказались прогностически незначимыми [26]. В отечественной работе 2023 года были представлены результаты одноцентрового проспективного клинического исследования возможности отмены лечения аТПОр у пациентов с ИТП при достижении стабильного полного тромбоцитарного ответа. Терапия аТПОр отменена у 116 пациентов со стойким полным тромбоцитарным ответом (количество тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$). Ко времени оценки результатов ремиссия сохранялась у 68 (59%) пациентов, при этом полный ТО – у 51 (44%). Наиболее ранняя потеря тромбоцитарного ответа была зафиксирована на 12-й неделе наблюдения без терапии, а наиболее поздняя – через 6 лет, максимальный срок сохранения ответа составил 9,5 года. Стойкий ТО



статистически значимо коррелировал с количеством линий предшествующей назначению аТПОр терапии [27].

На сегодняшний день отсутствуют рандомизированные исследования по снижению дозы и прекращению терапии аТПОр. В феврале 2023 г. был опубликован общеевропейский консенсус, в котором принимали участие специалисты из девяти европейских стран, по вопросу снижения дозы и прекращения терапии аТПОр у пациентов с ИТП, достигших тромбоцитарного ответа. Отмечена целесообразность снижения дозы аТПОр при достижении и сохранении оптимального ответа (тромбоциты $\geq 50-100 \times 10^9/\text{л}$) на терапию, независимо от дозы аТПОр у пациентов, получающих аТПОр не менее 6 месяцев, мотивированных к дальнейшему прекращению лечения, за 2–3 месяца до возможной отмены терапии. Также был достигнут консенсус по вопросу о возможности более медленного снижения дозы (от 6 до 12 месяцев) у пациентов с субоптимальным ответом на терапию аТПОр (количество тромбоцитов $> 50 \times 10^9/\text{л}$, отсутствие геморрагического синдрома) [28].

В качестве 3-й линии терапии первичной ИТП в персистирующей и хронической стадии в настоящее время применяется ритуксимаб. Он представляет собой моноклональное химерное антитело к CD20-антигену, которое экспрессируется на В-лимфоцитах. Препарат неселективно элиминирует весь В-клеточный пул, в том числе и клоны В-лимфоцитов, продуцирующие антитромбоцитарные антитела. По данным исследования Chugh S. и соавторов, которые провели систематический обзор и метаанализ 5 рандомизированных контролируемых исследований, оценивающих эффективность и безопасность ритуксимаба для лечения взрослых пациентов с первичной ИТП, сообщалось о получении общего ответа на ритуксимаб 57% (полный – 38%, частичный – 19%). У 38% пациентов ремиссия сохранялась в течение 1 года, у 21% – 5 лет [29].

В обновленном международном консенсусном отчете сообщалось о том, что возраст, пол и продолжительность периода от постановки диагноза до начала лечения могут являться предикторами ответа на ритуксимаб у взрослых пациентов с ИТП. Препарат более эффективен у пациентов в возрасте до 40 лет и женщин с длительностью ИТП менее года [8]. В настоящее время ритуксимаб не зарегистрирован для лечения ИТП. Однако по решению врачебной комиссии при наличии жизненных показаний и информированного согласия пациента может использоваться в обычной клинической практике [11]. Эффективность и безопасность применения препарата продолжают изучаться.

За рубежом для лечения взрослых пациентов с хронической ИТП, у которых был недостаточный ответ на предыдущее лечение, включая ГКС, аТПОр, спленэктомию, применяют пероральный лекарственный препарат фостаматиниб, который представляет собой селективный низкомолекулярный ингибитор селезеночной тирозинкиназы (Syk). Ингибируя активацию Syk в макрофагах, фостаматиниб блокирует опосредованный аутоантителами фагоцитоз тромбоцитов. По данным литературы, частота ответа составляет порядка 43% случаев, но стабильные ответы наблюдались только у 18% пациентов [30].

Достижение ответа на терапию у части пациентов с ИТП возможно при использовании в качестве третьей и последующих линий лечения таких лекарственных препаратов, как азатиоприн, даназол, дапсон, циклоспорин А, циклофосфамид, винкристин, винбластин. Все исследования по применению данной терапии

проводились на небольших и неоднородных группах пациентов, что не дает возможности объективной оценки эффективности, однако они могут рассматриваться в качестве возможной опции при рецидивирующих тяжелых формах ИТП [8, 11].

Для лечения пациентов с хронической рефрактерной иммунной тромбоцитопенической пурпурой возможно применение комбинированной терапии двумя и более препаратами [8, 11].

Таким образом, в настоящее время основная модель лечения взрослых пациентов с ИТП – использование в качестве первой линии терапии ГКС в ограниченные сроки, ВИГ – при острых ситуациях; назначение в качестве второй линии лечения аТПОр, при их неэффективности или непереносимости – смена терапии на другой аТПОр, при достижении стабильного тромбоцитарного ответа – постепенное снижение дозы с последующей отменой аТПОр. Применение препаратов этого класса позволяет добиваться стойких, длительных ремиссий и возможности прекращения терапии. Спленэктомия, а также использование ритуксимаба, иммунодепрессантов показаны только в качестве третьей и последующих линий лечения при неудаче на предыдущих этапах терапии.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Provan D., Stasi R., Newland A.C. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010;115:168–186. doi: 10.1182/blood-2009-06-225565
- Provan D., Semple J.W. Recent advances in the mechanisms and treatment of immune thrombocytopenia. *EBioMedicine*. 2022;76:103820.
- Rabbolini D.J., Gardiner E.E., Morel-Kopp M.C. Anti-glycoprotein VI mediated immune thrombocytopenia: an under-recognized and significant entity? *Res Pract Thromb Haemost*. 2017;1:291–5.
- Cheloff A.Z., Kuter D.J., Al-Samkari H. Serum complement levels in immune thrombocytopenia: characterization and relation to clinical features. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020;4(5):807–812. doi: 10.1002/rth2.12388
- Malik A., Anwar A. The role of CD8+ T-cell clones in immune thrombocytopenia. *Blood*. 2023;141(20):2417–2429.
- Kaushansky K. Thrombopoietin: the primary regulator of megakaryocyte and platelet production. *Thromb Haemost*. 1995;74(1):521–5.
- Kaushansky K., Drachman J.G. The molecular and cellular biology of thrombopoietin: the primary regulator of platelet production. *Oncogene*. 2002;21(21):3359–67. doi: 10.1038/sj.onc.1205323
- Provan D., Arnold D.V., Bussell J.B. Updated International Consensus Report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood advances*. 2019;3(22):3780–3817.
- Arnold D.M., Nazy I., Clare R. Misdiagnosis of primary immune thrombocytopenia and frequency of bleeding: lessons from the McMaster ITP registry. *Blood Adv*. 2017;1(25):2414–2420.
- Melikyan A.L., Pustovaya E.I., Egorova E.K. Differential diagnosis of thrombocytopenia. *Onkogematologiya*. 2017;12(1):78–87. doi: 10.17650/1818-8346-2017-12-1-78-87. (in Russian)
- Russian clinical guidelines. Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) in adults. (Internet). Available at: [https:// npng.ru/uploads/media document/631/4a7a26c4-0f1b-4588-b2db-4b99d54d72e5.pdf](https://npng.ru/uploads/media/document/631/4a7a26c4-0f1b-4588-b2db-4b99d54d72e5.pdf). (accessed 30.06.2023).
- Mithoowani S., Gregory-Miller K. High-dose dexamethasone compared with prednisone for previously untreated primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol*. 2016;3(10):e489–e496. doi: 10.1016/S2352-3026(16)30109-0
- Todd S., Sardo Infirri S., Miah H. Splenectomy in immune thrombocytopenia: do changing treatment patterns for ITP affect outcome? data from the UK ITP registry. *Br J Haematol*. 2020;189(51):11–12.
- Sarpatwari A., Provan D., Erqou S. Autologous 111 in-labelled platelet sequestration studies in patients with primary immune thrombocytopenia (ITP) prior to splenectomy: a report from the United Kingdom ITP registry. *Br J Haematol*. 2010;151(5):477–487.
- Wang L. Efficacy and safety of thrombopoietin receptor agonists in patients with primary immune thrombocytopenia: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2016;6:39003.
- Cines D.B., Wasser J., Rodeghiero F. Safety and efficacy of Romiplostim in splenectomized and nonsplenectomized patients with primary Immune thrombocytopenia. *Haematologica*. 2017;102(8):1342–1351.
- Wong R.S.M., Saleh M.N., Khelif A. Safety and efficacy of long-term treatment of chronic/persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study. *Blood*. 2017;130(23):2527–2536.
- González-López T.J., Alvarez-Román M.T., Pascual C. Eltrombopag safety and efficacy for primary chronic immune thrombocytopenia in clinical practice. *Eur J Haematol*. 2016;97(3):297–302.
- Cooper K., Matcham J., Helme K. Update on romiplostim and eltrombopag indirect comparison. *Int J Technol Assess Health Care*. 2014;30(1):129–130.
- Ptushkin V.V., Vinogradova O.Yu., Pankrashkina M.M. Thrombopoietin receptor agonists in the treatment of chronic resistant primary immune thrombocytopenia: efficacy and safety in daily clinical practice. Available at: <https://doi.org/10.26442/terarkh201890770-76>. (in Russian)
- Zhang J., Liang Y., Ai Y., Li X. Eltrombopag versus romiplostim in treatment of adult patients with immune thrombocytopenia: a systematic review incorporating an indirect-comparison meta-analysis. *PLoS One*. 2018;13(6):e0198504. doi: 10.1371/journal.pone.0198504



22. Cantoni S., Carpenedo M., Mazzucconi M.G. Alternate use of thrombopoietin receptor agonists in adult primary immune thrombocytopenia patients: a retrospective collaborative survey from Italian hematology centers. *Am J Hematol.* 2018;93(1):58–64. doi: 10.1002/ajh.24935
23. Jurczak W., Chojnowski K., Mayer J. Phase 3 randomised study of avatrombopag, a novel thrombopoietin receptor agonist for the treatment of chronic immune thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2018;183(3):479–490.
24. Al-Samkari H., Jiang D., Gernsheimer T. Adults with immune thrombocytopenia who switched to avatrombopag following prior treatment with eltrombopag or romiplostim: A multicentre US study. *Br J Haematol.* 2022;197(3):359–366. doi: 10.1111/bjh.18081
25. Mingot-Castellano M.E., Caparrós I.S., Fernández F. Treatment characteristics, efficacy and safety of thrombopoietin analogues in routine management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2018;29(4):374–380. doi: 10.1097/mbc.0000000000000726
26. Newland A., Godeau B., Priego V. Remission and platelet responses with romiplostim in primary immune thrombocytopenia: final results from a phase 2 study. *Br J Haematol.* 2016;172(2):262–273.
27. Vinogradova O.Yu., Pankrashkina M.M., Neverova A.L. Primary immune thrombocytopenia and thrombopoietin receptor agonist: the possibility of discontinuation of treatment when a stable complete platelet response is achieved. *Klinicheskaya onkologematologiya.* 2023;16(4):413–25. (in Russian)
28. Barlassina A., González-López T.J. *European Delphi panel to build consensus on tapering and discontinuing thrombopoietin receptor agonists in immune thrombocytopenia.* Article: 2170999.
29. Chugh S., Darvish-Kazem S., Lim W. Rituximab plus standard of care for treatment of primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol.* 2015;2(2):e75–e81.
30. Bussel J., Arnold D.M., Grossbard E. Fostamatinib for the treatment of adult persistent and chronic immune thrombocytopenia: results of two phase 3, randomized, placebo-controlled trials. *Am J Hematol.* 2018;93(7):921–930.