



Захаров С.Г.¹, Митина Т.А.¹✉, Захарова А.В.¹, Демакова Н.А.², Чуксина Ю.Ю.¹

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

² Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия

Ритуксимаб как потенциальная терапия первой линии при иммунной тромбоцитопении

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование, сбор материала, обработка, написание текста – Захаров С.Г.; концепция и дизайн исследования, редактирование, обработка, написание текста – Митина Т.А., Демакова Н.А.; концепция и дизайн исследования, редактирование, сбор материала, написание текста – Захарова А.В., Чуксина Ю.Ю.

Подана: 02.04.2026

Принята: 29.05.2026

Контакты: hematologymoniki@mail.ru

Резюме

Введение. Первичная иммунная тромбоцитопения (ИТП) представляет собой редкое орфанное аутоиммунное заболевание, которое характеризуется изолированной тромбоцитопенией различной степени выраженности. Одним из клинически обоснованных вариантов терапии ИТП в настоящее время является применение ритуксимаба. С учетом гетерогенности патогенетических механизмов ИТП и индивидуальной вариабельности ответа на терапию существует необходимость в проведении исследований, направленных на уточнение оптимального позиционирования ритуксимаба в терапевтических схемах.

Цель. Провести анализ эффективности терапии ритуксимабом у пациентов с ИТП.

Материалы и методы. Проведен анализ эффективности лечения ритуксимабом 30 пациентов с ИТП, у которых была зафиксирована потеря ответа на предшествующую терапию. Статистическую обработку проводили с помощью GraphPad Prism 9. Значимость различий до и после терапии оценивали с использованием критерия Вилкоксона. Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$. Оценивали двусторонний уровень значимости.

Результаты. Анализ эффективности ритуксимаба среди пациентов с ИТП показал объективный ответ у 70% пациентов. Исследование характера ответа среди пациентов с ИТП с различным уровнем тромбоцитов продемонстрировало достоверное повышение уровня тромбоцитов ($p < 0,0001$). Анализ ответа на терапию ритуксимабом показал, что среди пациентов с ИТП без антител к тромбоцитам не наблюдается ответа на проводимую терапию, тогда как у пациентов с антителами к тромбоцитам выявлен ответ на проводимую терапию. Это подтверждает патогенетическую роль В-клеточного звена иммунитета в развитии ИТП и обоснованность применения анти-В-клеточной терапии.

Заключение. Ритуксимаб может быть эффективен в качестве терапии первой линии у пациентов с высоким титром антитромбоцитарных антител.

Ключевые слова: первичная иммунная тромбоцитопения, ритуксимаб, моноклональные антитела



Zakharov S.¹, Mitina T.¹✉, Zakharova A.¹, Demakova N.², Chuksina Y.¹

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

² Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

Rituximab as a Potential First-Line Therapy for Immune Thrombocytopenia

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: study concept and design, editing, data collection, processing, and writing – Zakharov S.; study concept and design, editing, processing, and writing – Mitina T., Demakova N.; study concept and design, editing, data collection, and writing – Zakharova A., Chuksina Y.

Submitted: 02.04.2026

Accepted: 29.05.2026

Contact: hematologymoniki@mail.ru

Abstract

Introduction. Primary immune thrombocytopenia (ITP) is a rare, orphan autoimmune disease characterized by isolated thrombocytopenia of varying severity. Currently, the use of rituximab represents one of the clinically validated therapeutic options for ITP. Given the heterogeneity of the pathogenetic mechanisms underlying ITP and the individual variability in therapeutic response, there is a need for research aimed at refining the optimal positioning of rituximab within therapeutic regimens.

Purpose. To analyze the efficacy of rituximab therapy in patients with ITP.

Materials and methods. An analysis was conducted on the efficacy of rituximab treatment in 30 patients with ITP who had experienced a loss of response to prior therapy. Statistical analysis was performed using GraphPad Prism 9. The significance of differences before and after therapy was assessed using the Wilcoxon signed-rank test. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$. A two-sided level of significance was evaluated.

Results. An analysis of the efficacy of rituximab among patients with ITP demonstrated an objective response in 70% of cases. An investigation into the nature of the response among ITP patients with varying platelet counts demonstrated a statistically significant increase in platelet levels ($p < 0.0001$). An analysis of the response to rituximab therapy revealed that, among ITP patients lacking anti-platelet antibodies, no response to the administered treatment was observed; conversely, patients possessing anti-platelet antibodies demonstrated a response to the therapy. This supports the pathogenetic role of B-cell immunity in ITP development and the rationale for anti-B-cell therapy.

Conclusion. Rituximab may be effective as first-line therapy in patients with high titers of antiplatelet antibodies.

Keywords: primary immune thrombocytopenia, rituximab, monoclonal antibodies

■ ВВЕДЕНИЕ

Первичная иммунная тромбоцитопения (ИТП) характеризуется как заболевание с аутоиммунным патогенезом, манифестирующим как изолированная тромбоцитопения различной степени выраженности, которая ассоциирована с геморрагическим

синдромом, как правило, коррелирующим с количеством тромбоцитов [1, 2]. Патофизиологические механизмы ИТП включают продукцию аутоантител к тромбоцитарным и мегакариоцитарным гликопротеинам, активацию Т-лимфоцитов, нарушение толерантности Т- и В-клеток [3, 4]. С учетом полученных данных по активации В-клеточного звена иммунитета у пациентов с ИТП выявлены выраженные нарушения количественных параметров клеточного адаптивного иммунитета и функциональной активности лимфоцитов и моноцитов периферической крови, играющие важную роль в иммунопатогенезе заболевания [5]. Представляется обоснованным применение ритуксимаба в качестве препарата, вызывающего деплецию В-лимфоцитов при значимом уровне антитромбоцитарных антител [6–8]. В нашей работе мы применяли ритуксимаб согласно действующим клиническим рекомендациям в качестве третьей линии терапии у резистентных пациентов [9]. Однако обосновано применение этого препарата и на более ранних этапах терапии [10]. С целью обоснования такого предположения мы провели анализ эффективности терапии ритуксимабом, применявшимся у наших пациентов в зависимости от уровня антитромбоцитарных антител.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести сравнительный анализ эффективности терапии ритуксимабом среди пациентов с ИТП.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом для исследования послужили данные 30 пациентов (12 мужчин и 18 женщин) в возрастном диапазоне от 18 до 85 лет, медиана возраста составила 57,5 года.

В исследуемую группу вошли пациенты с иммунной тромбоцитопенией, которые потеряли ответ на предшествующую терапию второй линии с применением агонистов тромбопоэтиновых рецепторов первого поколения и были переведены на третью линию лечения – терапию моноклональным антителом ритуксимабом.

Схема терапии ритуксимабом предусматривала внутривенное капельное введение препарата в стандартной дозе 375 мг/м^2 один раз в неделю; общий курс лечения составил четыре недели введения препарата. Оценивали уровень тромбоцитов периферической крови у пациентов до и после лечения ритуксимабом в зависимости от их исходного уровня, а также от наличия либо отсутствия антитромбоцитарных антител.

Статистическую обработку проводили с помощью GraphPad Prism 9. Значимость различий до и после терапии оценивали с использованием критерия Вилкоксона. Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$. Оценивали двусторонний уровень значимости.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

На первом этапе исследования был проведен анализ изменений уровня тромбоцитов у пациентов до и после терапии препаратом ритуксимаб (табл. 1). Так, анализ показал, что медиана уровня тромбоцитов до начала терапии ритуксимабом составила $20 \times 10^9/\text{л}$ [Q25–Q75: $7\text{--}40 \times 10^9/\text{л}$], $p < 0,0001$. Медиана уровня тромбоцитов после терапии ритуксимабом составила $56 \times 10^9/\text{л}$ [Q25–Q75: $26\text{--}90 \times 10^9/\text{л}$], $p < 0,0001$.



В ходе исследования были проанализированы результаты терапии ритуксимабом у 30 пациентов с низким уровнем тромбоцитов, которые не отвечали на предыдущую терапию первой линии преднизолоном и второй линии ромиплостимом или элтромбопагом.

После лечения 9 пациентов (30%) не достигли желаемого уровня тромбоцитов, который составлял менее $30 \times 10^9/\text{л}$. У 16 пациентов (53,3%) был зафиксирован ответ на терапию, т. е. уровень тромбоцитов повысился до значения выше $50 \times 10^9/\text{л}$, но не достиг $100 \times 10^9/\text{л}$, у 5 пациентов (16,7%) был достигнут полный ответ на лечение, уровень тромбоцитов повысился до $100 \times 10^9/\text{л}$ и выше (табл. 2).

Таким образом, нами отмечена высокая эффективность препарата ритуксимаб у всех пациентов.

Далее вторым этапом исследования стало разделение пациентов на группы в зависимости от их исходного уровня тромбоцитов до лечения. В каждой группе была подсчитана медиана уровня тромбоцитов.

Пациенты были разделены на две группы:

- 1) первая группа: уровень тромбоцитов составлял от 0 до $29 \times 10^9/\text{л}$;
- 2) вторая группа: уровень тромбоцитов находился в пределах от 30 до $49 \times 10^9/\text{л}$.

Установлено, что до лечения ритуксимабом у 23 пациентов (76,667%) в 1-й группе уровень тромбоцитов находился в диапазоне от 0 до $29 \times 10^9/\text{л}$, медиана уровня тромбоцитов составила 19 [17–23] $\times 10^9/\text{л}$, у 7 пациентов (23,333%) (2-я группа) уровень тромбоцитов находился в диапазоне от 30 до $49 \times 10^9/\text{л}$, медиана уровня тромбоцитов соответствовала 33,5 [31,75–36,25] $\times 10^9/\text{л}$, что выявило высокую степень статистических различий между группами ($p < 0,0001$) (табл. 3).

Таким образом, в группе исследуемых преобладали пациенты с очень низкими количественными показателями тромбоцитов.

Третий этап исследования включал оценку изменений уровня тромбоцитов у пациентов из указанных групп по сравнению с их исходным уровнем после лечения ритуксимабом. Для этого была рассчитана медиана уровня тромбоцитов (табл. 4).

Таблица 1
Сравнительная оценка уровня тромбоцитов периферической крови у 30 пациентов до и после терапии ритуксимабом, Me [Q25–Q75]

Table 1
Comparative assessment of peripheral blood platelet levels in 30 patients before and after therapy with rituximab, Me [Q25–Q75]

Уровень тромбоцитов до начала терапии ритуксимабом, $\times 10^9/\text{л}$	Уровень тромбоцитов после терапии ритуксимабом, $\times 10^9/\text{л}$	p-value
22 [17–29]	56 [26–90]	<0,0001

Таблица 2
Частота ответов на терапию ритуксимабом
Table 2
Response rates to rituximab therapy

Характеристика ответа	Количество пациентов	Процент ответа
Нет ответа (тромбоциты ниже $50 \times 10^9/\text{л}$)	9	30%
Ответ (тромбоциты выше $50 \times 10^9/\text{л}$)	16	53,3%
Полный ответ (тромбоциты выше $100 \times 10^9/\text{л}$)	5	16,7%

Таблица 3
Оценка уровня тромбоцитов периферической крови у пациентов с ИТП до начала терапии ритуксимабом, Ме [Q25–Q75]
Table 3
Peripheral blood platelet count in patients with ITP before initiation of rituximab therapy, Me [Q25–Q75]

Диапазон исходного уровня тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	Количество пациентов	%	Me [Q25–Q75]
0–29	23	76,667	19 [17–23]
30–49	7	23,333	33,5 [31,75–36,25]

Таблица 4
Оценка уровня тромбоцитов периферической крови у пациентов с ИТП до и после терапии ритуксимабом, Ме [Q25–Q75]
Table 4
Peripheral blood platelet counts in patients with ITP before and after rituximab therapy, Me [Q25–Q75]

Диапазон исходного уровня тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	До терапии ритуксимабом	После терапии ритуксимабом	P-value
0–29	19 [17–23]	45 [24–67]	<0,0001
30–49	33,5 [31,75–36,25]	109 [106–112,5]	<0,0001

У пациентов обеих групп, независимо от диапазона исходного количества тромбоцитов, отмечено статистически значимое повышение уровня тромбоцитов ПК после лечения ритуксимабом (табл. 4).

У пациентов 1-й группы с диапазоном исходного уровня тромбоцитов от 0 до $29 \times 10^9/\text{л}$ после проведенного лечения медиана уровня тромбоцитов составила 45 [24–67] $\times 10^9/\text{л}$, что соответствовало достижению частичного ответа, близкого к критериям ответа (тромбоциты $50 \times 10^9/\text{л}$).

У пациентов 2-й группы (с более высоким диапазоном исходного числа тромбоцитов от 30 до $49 \times 10^9/\text{л}$) медиана уровня тромбоцитов после проведенного лечения составила 109 [106–112,5] $\times 10^9/\text{л}$, что соответствовало критериям полного ответа на терапию.

В ходе дальнейшего исследования пациентов разделили на группы в зависимости от наличия или отсутствия антител к антигенам тромбоцитов. У 9 пациентов из 30 (29,4%) не было выявлено антител к антигенам тромбоцитов в сыворотке крови, у остального 21 пациента (70,6%) были обнаружены антитела к тромбоцитам в титре выше 200%.

Таблица 5
Оценка уровня тромбоцитов периферической крови у пациентов с ИТП без антител к тромбоцитам до и после терапии ритуксимабом, Ме [Q25–Q75]
Table 5
Peripheral blood platelet counts in patients with ITP without platelet antibodies before and after rituximab therapy, Me [Q25–Q75]

Пациенты с ИТП без антител к антигенам тромбоцитов, n	Количество тромбоцитов до терапии ритуксимабом, $\times 10^9/\text{л}$	Количество тромбоцитов после терапии ритуксимабом, $\times 10^9/\text{л}$	p-value
9 (29,4%)	14 [12–17]	20 [17–24]	>0,005



Таблица 6
Оценка уровня тромбоцитов периферической крови у пациентов с ИТП с антителами к тромбоцитам до и после терапии ритуксимабом, Me [Q25–Q75]
Table 6
Peripheral blood platelet counts in patients with ITP and platelet antibodies before and after rituximab therapy, Me [Q25–Q75]

Пациенты с ИТП без антител к антигенам тромбоцитов, n	Количество тромбоцитов до терапии ритуксимабом, $\times 10^9/\text{л}$	Количество тромбоцитов после терапии ритуксимабом, $\times 10^9/\text{л}$	p-value
21 (70,6%)	27 [21,75–31,25]	79 [56–102]	<0,0001

При анализе влияния ритуксимаба на количество тромбоцитов ПК установлено, что в группе пациентов без антител к тромбоцитам не наблюдалось ответа на проводимую терапию (табл. 5). Медиана количества тромбоцитов после терапии у этих пациентов составила 20 [17–24] $\times 10^9/\text{л}$, тогда как в группе пациентов с антителами к тромбоцитам медиана уровня тромбоцитов составила 79 [56–102] $\times 10^9/\text{л}$, что соответствовало достижению ответа на проводимую терапию и свидетельствовало о хорошей эффективности препарата (табл. 6).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Наши результаты напрямую подтверждают аутоиммунную природу первичной иммунной тромбоцитопении. Наличие специфических антител против собственных тромбоцитов – это классический признак течения аутоиммунного заболевания. Отсутствие ответа на анти-В-клеточную терапию у пациентов без антител дополнительно подтверждает, что именно аутоиммунный механизм лежит в основе заболевания у большинства пациентов. Одним из аргументов в пользу нашей концепции назначения ритуксимаба в первую линию терапии иммунной тромбоцитопении является тот факт, что активированные тромбоциты экспрессируют повышенный уровень CD40L (лиганд к CD40 – CD154), при взаимодействии с CD40 на В-лимфоцитах может индуцироваться процесс образования антитромбоцитарных антител. Ритуксимаб демонстрирует клинически значимый ответ у 70% пациентов с ИТП, включая 16,7% полных ответов. Эти данные согласуются с результатами крупных метаанализов и международных исследований, где общий ответ на ритуксимаб варьировал от 60 до 80%, а полные ремиссии достигались у 15–25% пациентов. Наличие высокого титра антитромбоцитарных антител выше 200% на этапе диагностики может быть основанием для применения анти-В-клеточной терапии в первой линии у пациентов с ИТП.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При оценке эффективности ритуксимаба в исследуемой когорте пациентов с ИТП (n=30) общий ответ на терапию был зарегистрирован у 21 человека (70,0%). При этом частота достижения полного ответа составила 16,7% (n=5).

Качество ответа на терапию ритуксимабом зависит от исходного уровня тромбоцитопении: чем меньше исходное количество тромбоцитов, тем менее выражен ответ на терапию.

При отсутствии у пациентов с ИТП антитромбоцитарных антител не получено ответа на терапию ритуксимабом, в то время как пациенты с наличием выявляемого

титра антител к тромбоцитам демонстрировали хорошую эффективность этого препарата. Таким образом, наличие антитромбоцитарных антител является показанием для проведения терапии ритуксимабом. Данные исследования подчеркивают необходимость более глубокого изучения иммунопатогенеза данного заболевания и являются основой для индивидуализации терапевтических стратегий.

Определение уровня антитромбоцитарных антител мы рекомендуем проводить до начала какой-либо терапии, поскольку применение глюкокортикостероидов или внутривенных иммуноглобулинов может исказить результаты исследования за счет влияния на уровень и активность аутоантител.

Фактически титр антитромбоцитарных антител $\geq 200\%$ может выступать в качестве важного лабораторного и прогностического маркера, обосновывающего назначение ритуксимаба в качестве терапии первой линии у отдельной категории пациентов с иммунной тромбоцитопенией. Мы можем рекомендовать диагностику антитромбоцитарных антител до назначения лечения.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Zotova I.I., Gritsaev S.V., Shilova E.R., et al. Thrombopoietin receptor agonists in the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura (primary immune thrombocytopenia): efficacy and safety in daily clinical practice. *Clinical oncohematology*. 2017;10(1):93–100. DOI:10.21320/2500-2139-2017-10-1-93-100
2. Ptushkin V.V., Vinogradova O.Yu., Pankrashkina M.M., et al. Thrombopoietin receptor agonists in the treatment of chronic resistant primary immune thrombocytopenia: efficacy and safety in daily clinical practice. *Therapeutic archive*. 2018;90(7):70–76. DOI: 10.26442/terarkh201890770-76
3. Semple J.W., Rebetz J., Maouia A., et al. An update on the pathophysiology of immune thrombocytopenia. *Current Opinion in Hematology*. 2020;27(6):423–429. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000612
4. Ibragimova G.M., et al. Diagnosis and treatment of immune thrombocytopenia. An overview of current data. *Journal of Humanities and Natural Sciences*. 2023;5:157–163.
5. Chuksina Y.Y., Zakharov S.G., Mitina T.A. Features of the subpopulation composition and functional activity of peripheral blood lymphocytes and monocytes in patients with primary autoimmune thrombocytopenia. *Oncohematology*. 2025;20(3):76–83.
6. Gracie C., Zaidi A., Doobaree U., et al. *Comparison of standard and low-dose rituximab in primary immune thrombocytopenia (ITP): data from the UK ITP registry*. Presented at European Hematology Association (EHA) Stockholm 2018. Available from: <https://library.ehaweb.org/eha/2018/Stockholm/214599/caitlin>
7. Chen Y., et al. Long-term efficacy and safety of low-dose rituximab in immune thrombocytopenia: a multicentre, prospective, open-label, randomised controlled trial. *Annals of Hematology*. 2026;105(4):140.
8. Ni X., et al. Single-dose versus low-dose rituximab in corticosteroid-resistant or relapsed ITP: A multicenter, randomized, controlled study. *American Journal of Hematology*. 2022;97(4):440–447.
9. Vinogradova O.Y., et al. Primary immune thrombocytopenia and thrombopoietin receptor agonists: the possibility of discontinuation of treatment when a stable complete platelet response is achieved. *Clinical oncohematology. Basic research and clinical practice*. 2023;16(4):413–425.
10. Ruggeri M., et al. Rituximab in immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2023;21(7):1687–1700.