

Н.Е. Ткаченко¹, М.А. Панкрашкина^{1,2,3}, О.Ю. Виноградова^{1,2,4},
М.В. Черников^{2,3}, В.В. Птушкин^{1,2,4}

ТЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКОЙ ПУРПУРЫ У ПАЦИЕНТОВ С ДЕБЮТОМ ЗАБОЛЕВАНИЯ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ, ²ГБУЗ Городская клиническая больница им. С.П. Боткина ДЗМ,

³Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента ДЗМ,

⁴кафедра гематологии, онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, РФ



Иммунная тромбоцитопения (ИТП) – редкое хроническое аутоиммунное заболевание, сопровождающееся изолированным снижением содержания тромбоцитов (Тр) крови с пропорциональным повышением риска кровотечений. Стандартные методы лечения (кортикостероиды, иммуноглобулины и спленэктомия) эффективны у 70–90%. Высокодозовый ВВИГ – «золотой стандарт» терапии ИТП. В ходе исследования Т. Robak и его коллеги (2010) оценивали безопасность и эффективность препарата Октагам® 10% в III фазе исследования у 116 взрослых пациентов с ИТП с изначальным числом Тр $\leq 20 \cdot 10^9$ /л. В исследование были включены пациенты как с хронической, так и с острой ИТП. Пациенты получали Октагам® 10% в дозе 1 г/кг/сут 2 дня. У 80% из них отмечен лабораторный ответ в виде увеличения числа Тр $\geq 50 \cdot 10^9$ /л в срок до 6 дней от начала введения. Медиана времени ответа составила 2 дня, в среднем ответ сохранялся 24 дня. Ответ был одинаково значимым в группах пациентов с острой и хронической ИТП. Авторы провели клиническую оценку состояния пациентов. У 73,9% из них в начале исследования отмечали значимый геморрагический синдром, более выраженный у пациентов с острой ИТП, по сравнению с хронической (соответственно 28,6 и 7,6%). К 7-му дню от начала лечения разрешение геморрагического синдрома отмечено у 75% пациентов. Однако у 10% больных уровень Тр не повышается при указанных методах лечения. Новая группа препаратов – стимуляторы рецепторов тромбопоэтина (ТПО) – способна помочь этим больным. В ряде исследований показана высокая эффективность данного класса препаратов при хронической ИТП и хорошая переносимость, что делает препараты группы ТПО весьма привлекательными для лечения больных ИТП в педиатрии. В статье представлены обзор данных литературы по лечению ИТП и сравнительный анализ эффективности препаратов группы ТПО у пациентов, дебют заболевания у которых имел место в детском возрасте, по данным Московского регистра пациентов с ИТП. Результаты анализа свидетельствуют, что препараты класса ТПО занимают важное место в терапии ИТП, а эффективность применения ромиплостима и элтромбопага не зависит от длительности заболевания и времени постановки диагноза.

Ключевые слова: иммунная тромбоцитопения, стимуляторы рецепторов тромбопоэтина, ромиплостим, элтромбопаг, дети.

Цит.: Н.Е. Ткаченко, М.А. Панкрашкина, О.Ю. Виноградова, М.В. Черников, В.В. Птушкин. Течение хронической идиопатической тромбоцитопенической пурпуры у пациентов с дебютом заболевания в детском возрасте. Педиатрия. 2018; 97 (4): 78–85.

Контактная информация:

Ткаченко Наталья Евгеньевна – врач-гематолог, научный сотрудник отдела кооперированных исследований гематологических заболеваний у подростков и взрослых ФГБУ «Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ

Адрес: Россия, 117997, г. Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1

Тел.: (916) 326-40-41,

E-mail: natalia.tkachenko.home@gmail.com

Статья поступила 27.02.18,

принята к печати 6.06.18.

Contact Information:

Tkachenko Natalia Evgenievna – hematologist, researcher of the Department of Cooperative Studies of Hematological Diseases in Adolescents and Adults, National Scientific-Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev

Address: Russia, 117997, Moscow, Samora Mashel str., 1

Tel.: (916) 326-40-41,

E-mail: natalia.tkachenko.home@gmail.com

Received on Feb. 27, 2018,

submitted for publication on Jun. 6, 2018.

THE COURSE OF CHRONIC IDIOPATHIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA IN PATIENTS WITH DISEASE DEBUT IN CHILDHOOD

¹National Scientific-Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev; ²City Clinical Hospital n.a. S.P. Botkin; ³Hematology, Oncology and Radiation Therapy Department, Pirogov Russian National Research Medical University; ⁴Scientific Research Institute of Health Organization and Medical Management, Moscow, Russia

Immune thrombocytopenia (ITP) is a rare chronic autoimmune disease, accompanied by an isolated decrease in platelet (Pl) content in blood with a proportional increase in the risk of bleeding. Standard methods of treatment (corticosteroids, immunoglobulins and splenectomy) are effective in 70–90% of patients, however in 10% of patients the level of Pl does not increase with these methods of treatment. High dose IVIG is a «gold standart» of ITP therapy. In the study T. Robak and his colleagues (2010) assessed the safety and efficacy of Octagam® 10% in the phase III of the study in 116 adult patients with ITP with an initial platelet count of $\leq 20 \cdot 10^9/l$. The study included patients with both chronic and acute ITP. Patients received Octagam® 10% at a dose of 1 g/kg/day for 2 days. 80% of them had a laboratory response in the form of an increase in the number of platelets $\geq 50 \cdot 10^9/l$ in the period up to 6 days from the start of the injection. The median response time was 2 days, on average the response persisted for 24 days. The response was equally significant in the groups with acute and chronic ITP. Authors performed a clinical assessment of patients' condition. 73,9% of them, at the beginning of the study, had a significant hemorrhagic syndrome, more pronounced in patients with acute ITP, compared with chronic (28,6 and 7,6%, respectively). By the 7th day from the beginning of treatment, the resolution of hemorrhagic syndrome was noted in 75% of patients. However, in 10% of patients the level of Pl did not increase with these treatment methods. A new group of drugs, stimulants of thrombopoietin (TPO) receptors, is able to help these patients. A number of studies have shown the high efficacy of this class of drugs for chronic ITP and good tolerability makes TPO group drugs very attractive for the treatment of pediatric patients. The article presents an overview of literature data on the treatment of ITP and a comparative analysis of these drugs efficacy for patients, whose debut disease occurred in childhood, based on data of the Moscow register of patients with ITP. The analysis shows that this class of drugs occupies an important place in the therapy of ITP, and the efficacy of romiplostim and eltrombopag does not depend on the duration of the disease and the time of diagnosis..

Keywords: immune thrombocytopenia, stimulators of thrombopoietin receptors, romiplostim, eltrombopag, children.

Quote: N.E. Tkachenko, M.A. Pankrashkina, O.Yu. Vinogradova, M.V. Chernikov, V.V. Ptushkin. The course of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with disease debut in childhood. *Pediatrics*. 2018; 97 (4): 78–85.

Первичная иммунная тромбоцитопения (идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, ИТП) – редкое приобретенное аутоиммунное заболевание, в основе которого лежит изолированное снижение уровня тромбоцитов (Тр) в периферической крови ниже $100 \cdot 10^9/l$ при отсутствии иных определяемых причин, способных индуцировать данное состояние [1].

По длительности течения ИТП классифицируют на впервые диагностированную (продолжительность заболевания <3 мес), персистирующую (3–12 мес) и хроническую формы (>12 мес). По степени тяжести выделяют тяжелое течение ИТП, к которому относятся формы, проявляющиеся геморрагическим синдромом III–IV степени тяжести по классификации ВОЗ, кровоточивостью в дебюте ИТП, потребовавшей назначения терапии, и кровоточивостью, возникшей на фоне проводимого лечения, требующей изменения дозирования или применения альтернативных терапевтических подходов.

По ответу на лечение определяют: полный ответ (количество Тр $\geq 100 \cdot 10^9/l$ при отсутствии кровоточивости), ответ или объективный ответ (количество Тр $\geq 30 \cdot 10^9/l$ или двукратное их повышение от начального уровня при отсутствии кровоточивости), отсутствие ответа (количество Тр $< 30 \cdot 10^9/l$ или менее чем двукратное

их повышение от начального уровня или наличие кровоточивости). Выделяют резистентную ИТП (отсутствие ответа на более чем 2-й линии терапии) и рефрактерную ИТП (тяжелая резистентная ИТП у спленэктомизированного пациента) [1, 16].

Достаточно длительное время основным патогенетическим механизмом снижения общего количества Тр при ИТП было принято считать усиленное разрушение пластинок аутоантителами (АТ). Позднее стало известно, что, помимо этого, задействованы также Т-клеточные «механизмы» их разрушения [2] и неадекватно низкая продукция новых Тр в костном мозге [3].

В настоящее время установлено, что основным цитокином, принимающим участие в ряде механизмов тромбоцитопоэза у человека и млекопитающих, является тромбопоэтин (ТПО), являющийся важным регуляторным фактором поддержания безопасного уровня Тр в организме. Данный белок связывается со специфическим рецептором (ТРО-R), запускает ряд молекулярных процессов, определяющих жизненный цикл, адаптивные возможности и пролиферацию как предшественников мегакариоцитов, так и унипотентных стволовых кроветворных клеток [4]. До последнего времени большинство исследователей склонялось к теории, гла-

сящей, что уровень ТПО определяется уровнем тромбоцитопении, однако данная зависимость может изменяться у пациентов с ИТП. Так, если снижение уровня Тр крови при апластической анемии сопровождается существенным ростом уровня ТПО, то аналогичная степень тромбоцитопении при ИТП не приводит к сопоставимому росту ТПО крови [5]. Отсутствие подобной корреляции, вероятно, могло быть связано с особенностями продукции ТПО. Однако исследователи пришли к выводу, что в отличие от эритропоэтина и гранулоцитарного колоние-стимулирующего фактора, продукция основной фракции ТПО конституциональна [6], т.е. продуцируется клетками печени в относительно постоянном количестве и утилизируется при взаимодействии с рецепторами на макрофагах и Тр. При ИТП на первом этапе заболевания наблюдается гиперпродукция Тр при одновременной активации их разрушения макрофагами вместе с образовавшимся соединением с ТПО. При апластических состояниях, характеризующихся значительным снижением костномозговой активности, как следствие, снижением количества форменных элементов крови, в т.ч. и Тр, связывание ТПО с соответствующим рецептором снижается, уровень его концентрации в крови возрастает. Увеличение потребления ТПО при стабильной продукции может приводить к снижению его концентрации и снижению стимуляции мегакариоцитов – фабрики кровяных пластинок. Подобная концепция позволяет предполагать возможное позитивное действие назначения экзогенного ТПО у пациентов с хронической резистентной иммунной тромбоцитопенией. Производство рекомбинантных молекул ТПО на первых этапах встретило трудности в связи с выработкой нейтрализующих АТ. Сохранявшаяся потребность в стимуляторах тромбоцитарного звена гемопоэза подталкивала разработку альтернативных по молекулярной структуре агонистов рецепторов ТПО (агонисты II поколения).

Внедрение в клиническую практику агонистов тромбопоэтиновых рецепторов (АТР), стимулирующих рецепторы к ТПО на мембране мегакариоцитов и Тр, оказывающих антиапоптотическое и стимулирующее действие, способствующее увеличению продукции Тр, стало важным событием в терапии ИТП, поскольку появился способ эффективного контроля тромбоцитопении.

Условно данные препараты можно разделить на 2 группы: альтернативные молекулы, взаимодействующие с внеклеточным участком рецептора аналогично природному ТПО, и малые молекулы, взаимодействующие с трансмембранным участком рецептора. К первой группе относится ромиплостим (AMG531), ко второй – элтромбопаг (SB49711) и АКР-501 (YM 477). Ромиплостим применяется подкожно 1 раз в неделю, а препарат второй группы – ежедневно перорально [6, 7]. В настоящий момент нарастает потребность в обеспечении пациентов, страдающих ИТП, препаратами группы АТР.

Особенно актуальным становится рациональное использование АТР, которые относятся к дорогостоящим препаратам, и оценка эффективности проводимой терапии в соответствии с современными рекомендациями. В этих условиях система учета и наблюдения, позволяющая регистрировать данные по терапии и мониторингу пациентов, особенно важна. Опыт работы с Московским регистром пациентов с ИТП позволил интегрировать имеющиеся сведения в единую систему и получить информацию, характеризующую популяцию пациентов с ИТП и эффективность проводимой терапии. Ведение данного регистра осуществляется в ходе рутинной практической деятельности и не является каким-либо клиническим исследованием.

Цель настоящей публикации – предоставить информацию о долговременной эффективности применения препаратов группы АТР у пациентов с ИТП, дебют заболевания у которых имел место в детском возрасте. Полученные результаты анализа, безусловно, не могут быть использованы для сравнительной оценки эффективности отдельных препаратов из-за клинической и количественной разнородности групп пациентов. Тем не менее, наши результаты в целом отражают данные литературы по эффективности различных терапевтических подходов. Достаточно гетерогенная картина складывается при анализе зарубежных публикаций, касающихся особенностей клинического течения, исходов и ответов на терапию первичной ИТП [7, 16].

По данным клинических исследований, в основе которых лежат данные двух базовых параллельных клинических плацебоконтролируемых рандомизированных исследований III фазы по изучению эффективности и безопасности ромиплостима, были включены пациенты с резистентной формой ИТП, стратифицированные по признаку ранее проводимой терапии заболевания: 63 пациента, ранее перенесших спленэктомию, и 62 пациента без предшествующей спленэктомии. По данным клинических исследований, 79% и 88% пациентам удалось достичь ответа на фоне терапии ромиплостимом в группе перенесших спленэктомию и без спленэктомии соответственно [7, 8]. Ответом на терапию считались повышение и удержание уровня Тр выше $50 \cdot 10^9/\text{л}$ в течение не менее 4 недель. В группах плацебо вне зависимости от проведения спленэктомии у большинства пациентов стойкая тромбоцитопения сохранялась, лишь у 14% пациентов, ранее перенесших спленэктомию, наблюдалось повышение уровня Тр выше $50 \cdot 10^9/\text{л}$. Сопоставимые результаты были получены и в исследованиях эффективности элтромбопага, однако длительность периода наблюдения была несколько короче [7, 9].

По данным клинических исследований, ТПО обладали хорошим профилем безопасности и переносимости, не было отмечено развитие каких-либо серьезных побочных действий за исключением развития редкого состояния – ретикулинового фиброза костного мозга. Данное состояние

не сопровождалось нарушением гемопоэтической функции костного мозга и имело тенденцию к обратному развитию после отмены ТПО [7, 10].

Важно отметить, что основным механизмом ТПО первого поколения было усиление АДФ-индуцированной агрегации Тр, в то время как у ромиплостима и элтромбопага подобного действия *in vitro* выявлено не было [7, 10]. В ряде клинических исследований у пациентов с ИТП частота развития тромботических осложнений в группе плацебо и ромиплостима была сопоставимой (2,4%). Для элтромбопага описано несколько случаев развития или прогрессирования катаракты, а также транзиторное повышение уровня печеночных ферментов и непрямого билирубина [7, 11].

Наиболее крупное и хорошо прослеженное с точки зрения долговременной эффективности и токсичности, исследование эффективности агонистов рецепторов ТПО включило 234 пациента с диагнозом ИТП [7, 12]. Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1, большая часть больных ($n=157$) получала терапию ромиплостимом, остальные ($n=77$) – терапию второй линии по выбору исследователей. Период наблюдения в исследовании составил 52 недели. Первичными конечными точками были частота недостижения ответа на терапию, определяемая как уровень Тр в крови менее $20 \cdot 10^9/\text{л}$ на протяжении 4 недель при введении максимальной дозы ромиплостима, и частота проведенных спленэктомий [7, 12]. Также оценивались время проведения спленэктомии, частота тромбоцитарного ответа и качество жизни пациентов, определяемое по специальному опроснику для пациентов с ИТП (ITP-RAQ). По основным показателям (пол, возраст, предшествующая длительность заболевания и характер начальной терапии) сравниваемые группы были однородны. По основным показателям, оцениваемым в данном клиническом исследовании, ромиплостим показал существенное и достоверное преимущество. Частота развития тромбоцитарного ответа (содержание Тр более $50 \cdot 10^9/\text{л}$ в течение всего времени наблюдения) оказалась в 2,3 раза выше в группе ромиплостима (95% ДИ, 2–2,6; $p<0,001$). Частота развития неудачи терапии составила 11% vs 30% соответственно, частота спленэктомий (9% vs 36%) оказалась существенно ниже в группе пациентов, получавших терапию исследуемым препаратом [11, 16]. Кроме того, необходимость назначения терапии резерва (азатиоприн: 1% vs 9%, ритуксимаб: 1% vs 20%, даназол: 2% vs 9%) у пациентов, получавших ромиплостим, возникла значительно реже. Потребность в терапии глюкокортикостероидами и иммуноглобулинами также была ниже в группе пациентов, принимавших ромиплостим (37% vs 63% и 7% vs 33% соответственно) [7, 12]. При существенно более высокой эффективности применение ромиплостима сопровождалось развитием меньшего числа серьезных нежелательных явлений (23% и 37% соответственно) [7, 12]. На фоне применения ромиплостима у пациентов кровотечения возникали гораздо реже ($p=0,001$).

Тромботические осложнения развились у 4% больных в группе ромиплостима и у 3% в группе сравнения [7, 12]. Развитие гематологических новообразований (миелодиспластический синдром и лимфома) зафиксировано у 2 пациентов (3%) в группе контроля и не наблюдалось в группе пациентов, применяющих терапию стимулятором ТПО. Контроль состояния костного мозга, формирования ретикулина, осуществляемый путем мониторинга трепанобиоптатов, показал, что только у одного пациента из 152, не имеющих отложений ретикулина исходно, отмечено его появление. При этом отложения ретикулина не носили патологического характера (II степень) [7, 12]. Показатели качества жизни принципиально не различались между группами к моменту начала исследования, однако в процессе лечения отмечено их улучшение у больных, получавших ромиплостим. По большинству из исследуемых параметров (общие симптомы, физическая активность, социальная активность, чувство страха, общее качество жизни) выявлено значимое преимущество в группе пациентов, получавших стимулятор рецепторов к ТПО [7, 12]. Всего за время лечения (1 год) и последующего наблюдения (6 месяцев) умерли: один пациент в группе исследуемого препарата (0,7%) и 5 пациентов в группе контроля (7%) [7]. Однако важно помнить, что данные различия выявлены на относительно малочисленной когорте и за достаточно короткое время наблюдения.

В работе Terry Gernsheimer, опубликованной в виде тезисов в 2010 г. [7, 13], проведен анализ общей выживаемости пациентов с ИТП, включенных в несколько исследований. 354 больных наблюдались от 87 до 215 недель. Большая часть из них ($n=238$) получала ромиплостим, 116 были включены в группу плацебо ($n=41$) или стандартной терапии второй линии ($n=75$) [7, 13]. Группы пациентов во всех исследованиях были однородны по клиническим характеристикам. Смертность в группе ромиплостима оказалась в 5 раз ниже, чем в группе плацебо/поддерживающей терапии (HR 0,187; 95% CI 0,048–0,931; $p=0,04$). Учитывая различную продолжительность наблюдения (пациенты, получавшие ромиплостим, наблюдались дольше), был проведен дополнительный анализ с компенсацией этих различий, показавший даже большее позитивное влияние агониста ТПО на показатели выживаемости [7] (HR 0,12; 95% CI 0,035–0,41; $p=0,0007$) [14].

Представленные данные клинических исследований стали основой широкого применения препарата в рутинной клинической практике у взрослых пациентов, однако важно не забывать, что ИТП встречается и у детей [7]. Течение этого заболевания в детском возрасте имеет свои особенности: у детей чаще встречается острая форма ИТП с самопроизвольным выздоровлением, как на фоне терапии, так и без нее. Разрешение тромбоцитопении наступает, как правило, в течение 3–6 месяцев. У взрослых самопроизвольное выздоровление встречается в

7–10 раз реже, и в 90% случаев заболевание становится хроническим или наблюдаются его рецидивы. В то же время и у детей, особенно заболевших после 10 лет, болезнь нередко возвращается после курса успешного лечения иммуноглобулинами или кортикостероидами [11]. Применение у данной группы пациентов таких подходов, как спленэктомия или применение иммуносупрессивной терапии (ритуксимаб, азатиоприн), встречает много возражений в связи с длительными негативными эффектами: склонностью к возникновению инфекций, тромбозов и легочной гипертензии. Применение АТР в этом случае представляется более перспективным. Исследований по применению АТР у детей пока немного [11]. Одно из наиболее объемных из них было опубликовано в 2016 г. В это двойное слепое контролируемое исследование 3 фазы были включены дети с ИТП в возрасте от 1 года до 17 лет. Медиана содержания Тр крови у них составила $30 \cdot 10^9/\text{л}$. Пациенты были рандомизированы (2:1) на получение ромиплостима или плацебо еженедельно в течение 24 недель [7]. Учитывая большую частоту спонтанных выздоровлений у младших детей, имела место стратификация по возрасту (от 1 года до 6 лет, от 6 до 12 лет, от 12 до 18 лет). Доза подбиралась еженедельно, варьируя от 1 до 10 мкг/кг, с целью поддерживать целевое содержание Тр крови в диапазоне $50\text{--}200 \cdot 10^9/\text{л}$. Основным критерием эффективности считалось достижение содержания Тр крови $\geq 50 \cdot 10^9/\text{л}$ без использования дополнительных препаратов для лечения ИТП в предшествующие 4 недели. В 27 центрах в исследование были включены 62 пациента: 42 в группу ромиплостима и 20 в группу плацебо [7]. Стабильный тромбоцитарный ответ наблюдался у 22 (52%) пациентов в группе ромиплостима и у 2 (10%) в группе плацебо ($p=0,002$, соотношение рисков 9:1 [95% CI 1,9–43,2]). Эффект ромиплостима наблюдался в 38% случаев (3/8) у детей в возрасте от 1 года до 6 лет, в 56% (10/18) – в возрасте от 6 до 12 лет и у 56% (9/16) детей старше 12 лет. Побочные эффекты были отмечены у одного (5%) из 19 пациентов в группе плацебо и у 10 (24%) из 42 пациентов в группе получающих ромиплостим. Из серьезных неблагоприятных событий: головная боль и тромбоцитоз – у одного (2%) из 42 пациентов в группе ромиплостима рассматривались как связанные с лечением [7]. Ни у одного больного не было отмены ромиплостима из-за нежелательных явлений [15].

Аналогичное рандомизированное многоцентровое плацебо-контролируемое исследование с применением элтромбопага было проведено в 38 центрах 12 стран. Педиатрические пациенты в возрасте от 1 до 17 лет с хронической ИТП и содержанием Тр менее $30 \cdot 10^9/\text{л}$ были рандомизированы в соотношении 2:1 в группы терапии элтромбопагом или плацебо [7]. Также пациенты были стратифицированы на 3 возрастные когорты (12–17, 6–11 и 1–5 лет). Начальные дозы для пациентов в возрасте 6–17 лет были основаны на показателях веса тела и варьировали от 50

до 25 мг/день (начальная доза для пациентов в возрасте 1–5 лет составляла 1–2 мг/кг/день) [7]. Первичным критерием эффективности также была доля пациентов, достигших уровня Тр не менее $50 \cdot 10^9/\text{л}$ в отсутствие терапии спасения в течение 6 или более недель. В исследование были включены 92 пациента: в группу элтромбопага – 63 и плацебо – 29. 3 пациента прекратили лечение из-за неблагоприятных событий: у 2 из них (в группе получающих элтромбопаг) имело место значимое увеличение содержания аминотрансфераз крови, у одного из группы плацебо по причине развития кровоизлияния в брюшную полость. 25 (40%) пациентов, получавших элтромбопаг, и лишь один (3%) пациент, получивший плацебо, достигли уровня Тр более $50 \cdot 10^9/\text{л}$ за 6 недель ($p=0,0004$) [7]. Ответы были сходными во всех возрастных когортах (соответственно 39% vs 10% для пациентов в возрасте 12–17 лет, 42% vs 0% для пациентов в возрасте 6–11 лет и 36% vs 0% для пациентов в возрасте 1–5 лет). Неблагоприятные события, которые чаще встречались в группе получавших элтромбопаг, по сравнению с плацебо, включали назофарингит у 11 (17%), ринит у 10 (16%), инфекции верхних дыхательных путей у 7 (11%) и кашель у 7 (11%) пациентов. Серьезные побочные эффекты имели место у 5 (8%) больных, получавших элтромбопаг, и у 4 (14%) получавших плацебо. Не наблюдалось случаев смерти, злокачественных новообразований или тромбозов [7].

Высокая эффективность и хорошая (в отличие от большинства препаратов резерва) переносимость делает препараты группы агонистов ТПО весьма привлекательными для лечения больных с резистентной ИТП в педиатрической практике. В то же время общая эффективность этих препаратов в группе взрослых (70–80%) и детей (40–50%) несколько различается. Может ли это определяться различным характером патогенеза ИТП у взрослых и детей или различием эффекта агонистов ИТП в этих группах, неясно.

Мы поставили перед собой задачу проанализировать эффективность данной группы препаратов у взрослых, у которых дебют заболевания имел место в детском возрасте. Второй задачей стало сравнение эффективности этих препаратов у взрослых с диагнозом, поставленным после 18 лет. Ниже на основании данных Московского регистра пациентов с ИТП представлен анализ результатов терапии агонистами ТПО больных с данным диагнозом, установленным до 18 лет. Исходные и демографические характеристики пациентов представлены в таблице.

В анализ включены 10 пациентов с диагнозом ИТП, получавших терапию агонистами ТПО-рецепторов: 7 получали лечение ромиплостимом, 3 – элтромбопагом. Одна больная была переведена с терапии элтромбопагом на лечение ромиплостимом по причине отсутствия терапевтического эффекта.

Среди анализируемых 10 пациентов 3 (30%) женщины, 7 (70%) мужчины. Медиана возраста

**Исходные и демографические характеристики пациентов с ИТП,
получавших терапию агонистами ТПО**

Показатели	Все (n=10)	Ромиплостим (n=8)	Элтромбопаг (n=3)
Мужчины, n (%)	3 (30%)	3 (38%)	0 (0%)
Женщины, n (%)	7 (70%)	5 (62%)	3 (100%)
Медиана возраста на дату начала терапии, годы	27 (18–58)	29 (18–58)	19 (19–27)
Медиана времени с момента диагностики ИТП до начала терапии, мес	216 (54–590)	241 (54–590)	132 (60–191)
Медиана количества Тр на момент начала терапии, $\cdot 10^9$ /л	20 (2–35)	24 (7–35)	2 (2–11)
Количество ранее полученных линий терапии, n (%)	10 (100%)	8 (100%)	3 (100%)
1	7 (70%)	5 (63%)	2 (67%)
2–3	3 (30%)	3 (37%)	1 (33%)
Ранее проводившаяся терапия ИТП, n (%)			
Кортикостероиды	10 (100%)	8 (100%)	3 (100%)
Внутривенный Ig	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Ритуксимаб	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Иммунодепрессанты	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Другой аТПО-р (элтромбопаг/ромиплостим)	0 (0%)	1 (13%)	0 (0%)
Спленэктомия, n (%)	3 (33%)	2 (25%)	1 (33%)
Сопутствующие заболевания, n (%)	5 (50%)	4 (50%)	2 (66%)

больных составила 27 (18–58) лет. На момент назначения агонистов ТПО пациенты, получавшие ромиплостим, были старше (медиана возраста 29 (18–58) лет), чем получавшие элтромбопаг (медиана возраста 19 (19–27) лет).

Медиана времени с момента установки диагноза до начала терапии агонистов ТПО 18 лет (216 мес): до начала лечения ромиплостимом – 20,08 (4,5–49,2) лет, элтромбопагом – 11 (5–15,9) лет.

Все пациенты во всех группах получали предшествующую терапию 1-й линии кортикостероидами. 3 пациентам (33%) в общей группе больных до начала терапии агонистами ТПО была выполнена спленэктомия, 2 из них получили лечение ромиплостимом, один – элтромбопагом.

Сопутствующие заболевания были обнаружены у 5 (50%) пациентов. В группе получавших ромиплостим у одного больного диагностирована дермоидная киста шеи, у одной пациентки – диффузный аденомиоз и эндометриоидная киста, еще у одной – кистозные образования яичников, гиперплазия эндометрия и желчекаменная болезнь. Среди пациентов, получавших элтромбопаг, в одном случае имела место вторичная эпилепсия. У пациентки, получавшей два агониста ТПО, диагностирована хроническая почечная недостаточность.

Показатели исходного количества Тр на момент начала терапии стимуляторами тромбопоэза в общей группе составили $20 (2–35) \cdot 10^9$ /л (медиана), среди больных, получавших ромиплостим – $24 (7–35) \cdot 10^9$ /л и элтромбопаг – $2 (2–11) \cdot 10^9$ /л.

Для оценки эффективности применения стимуляторов тромбопоэза проведен анализ динамики изменения количества Тр у пациентов, получавших ромиплостим и элтромбопаг. Эффективная доза ромиплостима у 6 (75%) пациентов составила 3 мкг/кг, у 2 (25%) – 5 мкг/кг. При использовании дозы 3 мкг/кг наблюдалось повышение среднего уровня Тр с $21 \cdot 10^9$ /л до $68 \cdot 10^9$ /л в течение первых 2 недель терапии. У всех пациентов, получивших дозу ромиплостима 5 мкг/кг, наблюдалось повышение средне-

го уровня Тр более $50 \cdot 10^9$ /л после первого введения. Медиана уровня Тр через 2 недели после первого введения препарата составила $83 \cdot 10^9$ /л.

В группе получающих элтромбопаг стартовая доза была стандартной у всех 3 пациентов и составила 50 мг. Увеличение среднего содержания Тр крови наблюдалось в диапазоне от $5 \cdot 10^9$ /л до $78 \cdot 10^9$ /л через 2 недели после приема первой дозы препарата.

Таким образом, медиана повышения количества Тр в течение первого месяца терапии составила $73 \cdot 10^9$ /л и $52 \cdot 10^9$ /л в группе ромиплостима и элтромбопага соответственно. Впоследствии данный показатель оставался стабильным. При этом количество Тр возрастало как у пациентов, перенесших спленэктомию, так и с отсутствием таковой в анамнезе.

В процессе терапии проводили коррекцию дозы ромиплостима с целью достижения и поддержания уровня Тр на уровне $50–200 \cdot 10^9$ /л. В целом, медиана длительности лечения составила 28 (5–70) месяцев, средняя недельная доза ромиплостима варьировала в диапазоне от 1 до 10 мкг/л (медиана 5 мкг/кг). Медиана длительности лечения пациентов в группе элтромбопага составила 49 месяцев (48–59); медиана средней ежедневной дозы препарата составила 50 мг.

В общей группе пациентов, включенных в анализ и получавших агонисты ТПО, медиана

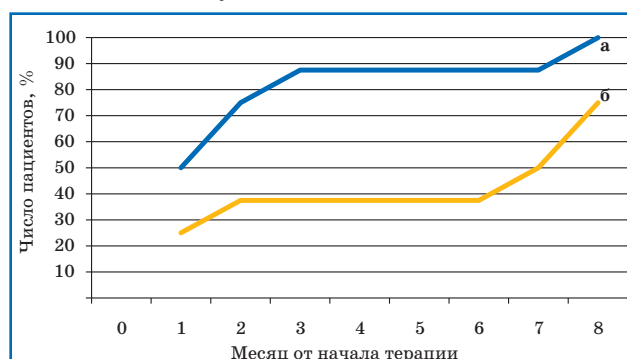


Рис. 1. Динамика ответа при терапии ромиплостимом (n=8). Здесь и на рис. 2: а – нарастание ЧО (Тр > $50 \cdot 10^9$ /л), %; б – нарастание ПО (Тр > $100 \cdot 10^9$ /л), %.

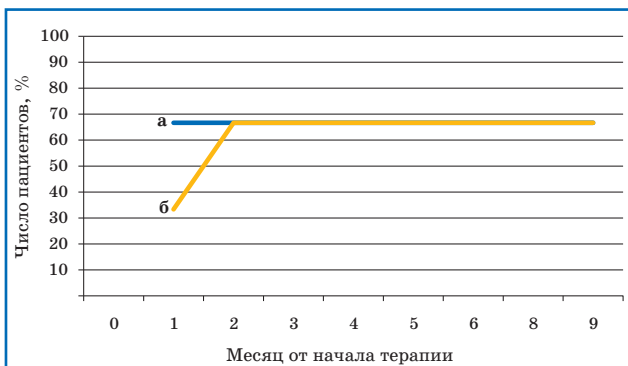


Рис. 2. Динамика ответа при терапии элтромбопагом (n=3).

на достижения частичного ответа (ЧО) (уровень $Tr > 50 \cdot 10^9/л$) составила 1 месяц. На терапию ромиплостимом в течение 1 месяца после введения первой дозы у 50% пациентов был зафиксирован ЧО с тенденцией к последующему увеличению количества Tr и глубины ответа соответственно. Медиана достижения полного ответа (ПО) (уровень $Tr > 100 \cdot 10^9/л$) составила 7 месяцев в группе пациентов, получающих терапию ромиплостимом, и 2 месяца в группе пациентов на терапии элтромбопагом. Таким образом, кривая, описывающая динамику углубления ответа на фоне приема ромиплостима, в рассматриваемой группе пациентов имеет ступенчатый характер с интервалом достижения ответа 1–8 месяцев (рис. 1). Кривая динамики ответа у пациентов, получавших терапию элтромбопагом, характеризуется быстрым достижением ПО и последующим его удержанием (рис. 2). Однако данное наблюдение основывается на ограниченной выборке пациентов.

В целом, ЧО достигли 8 (100%) пациентов, получавших терапию ромиплостимом, 6 (75%) из них удалось достичь ПО. Среди пациентов, получавших элтромбопаг, ЧО был зарегистрирован у 2 (67%) пациентов, в дальнейшем ответ улучшился до ПО. У одного пациента из 3 терапии элтромбопагом пришлось прервать по причине потери эффективности. В дальнейшем этот пациент был переведен на терапию ромиплостимом. Терапию ромиплостимом в настоящий момент продолжают 65% пациентов. Это свидетельствует о том, что пациенты способны поддерживать приемлемое количество Tr , не требуя использования дополнительных лекарственных препаратов для терапии ИТП. 2 пациента (25%), в т.ч. переведенные с терапии элтромбопагом, завершили прием ромиплостима, не

достигнув ремиссии. Все пациенты, получавшие терапию агонистами ТПО, остаются живы на момент проведения анализа. Результаты, полученные в исследовании, в целом, соответствуют данным Московского регистра больных ИТП, касающихся применения агонистов ТПО у больных, диагностированных в возрасте после 18 лет (взрослых). Однако скорость ответа на терапию агонистами ТПО у этой группы пациентов была выше при применении ромиплостима, нежели элтромбопага. Вероятно, данные различия связаны с крайне небольшой выборкой пациентов с ИТП, диагностируемой в детском возрасте.

Заключение

Проведенный анализ данных продемонстрировал возможность долголетнего (6 лет) применения агонистов ТПО и эффективность их использования у больных ИТП вне зависимости от возраста манифестации заболевания. У большинства пациентов, получавших агонисты рецептора ТПО, на фоне их применения поддерживались стабильные значения уровня Tr в диапазоне $50-200 \cdot 10^9/л$. Важно отметить, что большинство пациентов были способны сохранять хорошие клинические результаты, вводя ромиплостим самостоятельно на дому, что значительно расширяет возможности получения данной группы препаратов для пациентов. Полученные результаты, безусловно, не могут быть использованы для проведения сравнительной оценки эффективности данных препаратов в виду значительной разнородности групп пациентов, однако наши результаты в целом отражают данные литературы по эффективности применения агонистов ТПО [16]. Результаты анализа свидетельствуют, что данный класс препаратов занимает важное место в терапии ИТП и эффективность применения ромиплостима и элтромбопага не зависит от длительности заболевания и времени постановки диагноза.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования: данная работа не имела спонсорской поддержки.

Тkachenko N.E. 0000-0001-7114-3242

Pankrashkina M.M. 0000-0002-4819-4006

Vinogradova O.Y. 0000-0002-3669-0141

Chernikov M.V. 0000-0002-7869-209X

Ptushkin V.V. 0000-0002-9368-6050

Литература

- Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, Bussell JB, Cines DB, Chong BH, Cooper N, Godeau B, Lechner K, Mazzucconi MG, McMillan R, Sanz MA, Imbach P, Blanchette V, Kühne T, Ruggeri M, George JN. Standardization of Terminology, Definitions and Outcome Criteria in Immune Thrombocytopenic Purpura of Adults and Children: Report from an International Working Group. *Blood*. 2009; 113: 2386–2393. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2008-07-162503>
- Olsson B, Andersson PO, Jernäs M, Jacobsson S, Carlsson B, Carlsson LM, Wadenvik H. T-cell mediated cytotoxicity toward platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Nat. Med.* 2003; 9 (9): 1123–1124. PMID: 12937414 DOI: 10.1038/nm921
- 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 (4): 1364–1369.
- Kaushansky K. Thrombopoietin: the primary regulator of megakaryocyte and platelet production. *Thromb. Haemost.* 1995; 74 (1): 521–525. PMID: 8578518
- Nichol JL. Endogenous TPO (eTPO) levels in health and disease: possible clues for therapeutic intervention. *Stem. Cells*. 1998; 16 (Suppl. 2): 165–175. PMID: 11012188 DOI: 10.1002/stem.5530160719
- Fielder PJ, Gurney AL, Stefanich E, Marian M, Moore MW, Carver-Moore K, de Sauvage FJ. Regulation of thrombopoietin levels by c-mpl-mediated binding to platelets. *Blood*. 1996; 87: 2154–2161. DOI: <https://doi.org/>
- Птушкин В.В., Миненко С.В., Биячурев Э.Р., Пшонкин А.В., Шубина А.В. Лечение больных с резистентной иммун-

нойтромбоцитопенией: обзор литературы и клинические наблюдения. Онкогематология. 2011; 1: 56–63.

8. James B. Bussel, Gregory Cheng, Mansoor N. Saleh, Bethan Psaila, Lidia Kovaleva, Balkis Meddeb, Janusz Kloczko, Habib Hassani, Bhabita Mayer, Nicole L. Stone, Michael Arning, Drew Provan, Julian M. Jenkins. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. N. Engl. J. Med. 2007; 357 (22): 2237–2247. DOI: 10.1056/NEJMoa073275

9. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, Pullarkat V, Gernsheimer TB, Senecal FM, Aledort LM, George JN, Kessler CM, Sanz MA, Liebman HA, Slovick FT, de Wolf JT, Bourgeois E, Guthrie TH Jr, Newland A, Wasser JS, Hamburg SI, Grande C, Lefrère F, Lichtin AE, Tarantino MD, Terebello HR, Viillard JF, Cuevas FJ, Go RS, Henry DH, Redner RL, Rice L, Schipper MR, Guo DM, Nichol JL. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomized controlled trial. Lancet. 2008; 371 (9610): 395–403. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60203-2.

10. Cheng G, Saleh MN, Marcher C, Vasey S, Mayer B, Aivado M, Arning M, Stone NL, Bussel JB. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study Lancet. 2011; 377 (9763): 393–402. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60959-2.

11. Kuter DJ, Mufti GJ, Bain BJ, Hasserjian RP, Davis W, Rutstein M. Evaluation of bone marrow reticulin formation in chronic immune thrombocytopenia patients treated with romiplostim. Blood. 2009; 114: 3748–3756. doi: 10.1182/blood-2009-05-224766

12. Yuji Kumagai, Tomoe Fujita, Machiko Ozaki, Kunihiko Sahashi, Masayuki Ohkura, Tomoko Ohtsu, Yoshihiro Arai, Yusuke Sonehara, Janet L. Nichol Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of AMG 531, a Thrombopoiesis-Stimulating Peptibody, in Healthy Japanese Subjects: A Randomized, Placebo-Controlled Study. J. Clin. Pharmacol. 2007; 47: 1489–1497. <https://doi.org/10.1016/j.clpt.2004.08.010>

13. Kuter DJ, Rummel M, Boccia R, Macik BG, Pabinger I, Selleslag D, Rodeghiero F, Chong BH, Wang X, Berger DP. Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia. N. Engl. J. Med. 2010; 363 (20): 1889–1899. doi: 10.1056/NEJMoa1002625.

14. Grainger JD, Locatelli F, Chotsampancharoen T, Donyush E, Pongtanakul B, Komvilaisak P, Sosothikul D, Drelichman G, Sirachainan N, Holzhauser S, Lebedev V, Lemons R, Pospisilova D, Ramenghi U, Bussel JB, Bakshi KK, Iyengar M, Chan GW, Chagin KD, Theodore D, Marcello LM, Bailey CK. Eltrombopag for children with chronic immune thrombocytopenia (PETIT2): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. Lancet. 2015; 386 (10004): 1649–1658. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61107-2.

15. Tarantino MD, Bussel JB, Blanchette VS, Despotovic J, Bennett C, Raj A, Williams B, Beam D, Morales J, Rose MJ, Carpenter N, Nie K, Eisen M. Romiplostim in children with immune thrombocytopenia: a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. Lancet. 2016; 388 (10039): 45–54. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00279-8. Epub 2016 Apr 18.

16. Лисуков И.А., Масчан А.А., Шамардина А.В., Чагорова Т.В., Давыдкин И.Л., Сычева Т.М., Загоскина Т.П., Карягина Е.В., Салогуб Г.Н., Савинова М.Т., Шелехова Т.В., Ковалева Л.Г., Шнейдер Т.В., Унжекова А.Н., Кузнецова Е.Е., Шатохин Ю.В., Иванова М.О., Виноградова Е.Ю., Володичева Е.М., Маркова И.В., Канюкова О.В., Абдулкадыров К.М., Седлова Ю.А., Осюнихина С.М., Капланов К.Д., Цветаева Н.В., Ахмадеев А.Р., Успенская О.С., Кулагин А.Д., Медведева Н.В., Румянцев А.Г., Афанасьев Б.В. Иммунная тромбоцитопения: клинические проявления и ответ на терапию. Промежуточный анализ данных Российского регистра пациентов с первичной иммунной тромбоцитопенией и обзор литературы. Онкогематология. 2013; 2: 61–69.

© Коллектив авторов, 2018

DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-4-85-89
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-4-85-89>

Ж.А. Кузьминова¹, Е.Д. Пашанов¹, Н.С. Сметанина^{1,2}

ЛЕЧЕНИЕ АУТОИММУННОЙ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ У ДЕТЕЙ

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии, иммунологии им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ, ²ФГБОУ ВО Российский национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, г. Москва, РФ



Аутоиммунная гемолитическая анемия (АИГА) у детей представляет собой крайне редкое заболевание, вызывающее определенные трудности как с диагностикой, так и с выбором первой линии терапии. Мы приводим анализ серии случаев АИГА и синдрома Фишера–Эванса (СФЭ) у детей. Всего в анализ включены 30 пациентов, из них у 21 пациента (в возрасте 4 мес – 17 лет) был установлен диагноз АИГА и у 9 пациентов (в возрасте 5 мес – 4 года) – СФЭ. Положительная прямая проба Кумбса (ППК) была у 28,6% от всех пациентов с АИГА, опосредована IgG, 19% пациентов – опосредована IgG, субкласс IgG₁ и 9,5% случаев – опосредована IgG, субклассы IgG₁ и IgG₃. У одного пациента ППК оказалась опосредованной C3d компонентом комплемента. Остальные пациенты имели разные комбинации классов и субклассов IgG ± компоненты комплемента. Среди пациентов с СФЭ 33,4% пациентов имели ППК, опосредованную IgG, субкласс IgG₁, по 11,1% – опосредованную IgG и сочетанием IgG+IgA. При молекулярно-генетическом исследовании в 10% случаев было выявлено первичное иммунодефицитное заболевание как причина АИГА и СФЭ. В 43% случаев АИГА развилась у детей

Контактная информация:

Сметанина Наталия Сергеевна – врач гематолог, д.м.н., проф., зам. директора института гематологии, иммунологии и клеточных технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии, иммунологии им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ
Адрес: Россия, 117997, г. Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1
Тел.: (985) 647-62-63,
E-mail: nataliya.smetanina@fnkc.ru
Статья поступила 5.02.18,
принята к печати 6.06.18.

Contact Information:

Smetanina Natalia Sergeevna – MD., hematologist, prof., deputy director of Institute of Hematology, Immunology and Cell Technologies, National Scientific-Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev
Address: Russia, 117997, Moscow, Samora Mashel str., 1
Tel.: (985) 647-62-63,
E-mail: nataliya.smetanina@fnkc.ru
Received on Feb. 5, 2018,
submitted for publication on Jun. 6, 2018.