

Иммунная тромбоцитопения: клинические проявления и ответ на терапию. Промежуточный анализ данных Российского регистра пациентов с первичной иммунной тромбоцитопенией и обзор литературы

И.А. Лисуков¹, А.А. Масчан², А.В. Шамардина³, Т.В. Чагорова⁴, И.Л. Давыдкин⁵, Т.М. Сычева⁶, Т.П. Загоскина⁷,
Е.В. Карягина⁸, Г.Н. Салогуб⁹, М.Т. Савинова¹⁰, Т.В. Шелехова¹¹, Л.Г. Ковалева¹², Т.В. Шнейдер¹³,
А.Н. Унжекова¹⁴, Е.Е. Кузнецова¹⁵, Ю.В. Шатохин¹⁶, М.О. Иванова¹⁷, Е.Ю. Виноградова¹⁸,
Е.М. Володичева¹⁹, И.В. Маркова¹, О.В. Канюкова²⁰, К.М. Абдулкадыров²¹, Ю.А. Седлова²²,
С.М. Осюнихина²³, К.Д. Капланов²⁴, Н.В. Цветаева¹², А.Р. Ахмадеев²⁵, О.С. Успенская¹, А.Д. Кулагин¹,
Н.В. Медведева²⁶, А.Г. Румянцев², Б.В. Афанасьев¹

¹Институт детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой

ГБОУ ВПО СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России;

²ФГБУ ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, Москва;

³ГУ «Нижегородская детская областная клиническая больница», Нижний Новгород;

⁴ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», Пенза;

⁵ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России;

⁶ГБУЗ АО «Александрово-Мариинская областная клиническая больница», Астрахань;

⁷ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови» ФМБА России;

⁸МУЗ «Городская клиническая больница № 15», Санкт-Петербург;

⁹кафедра факультетской терапии ГБОУ ВПО СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России;

¹⁰ГАОУЗ «Городская клиническая больница № 16», Казань;

¹¹клиника гематологии ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет
им. В.И. Разумовского» Минздрава России;

¹²ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, Москва;

¹³ГУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург;

¹⁴ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая больница»;

¹⁵ГБУЗ «Оренбургская областная клиническая больница»;

¹⁶ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России;

¹⁷консультационно-диагностический центр Клиники ГБОУ ВПО СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России;

¹⁸КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Красноярск;

¹⁹ГУЗ ТО «Тульская областная клиническая больница»;

²⁰МУЗ «Клиническая медико-санитарная часть № 1», Пермь;

²¹ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России, Санкт-Петербург;

²²БУ ХМАО-Югры «Сургутская окружная клиническая больница»;

²³МУЗ «Городская клиническая больница № 4», Саранск;

²⁴ГБУЗ «Волгоградский областной онкологический клинический диспансер № 1»;

²⁵ГУЗ «Республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Татарстан, Казань;

²⁶МУЗ «Городская клиническая больница № 31», Санкт-Петербург

Контакты: Игорь Андреевич Лисуков igor_lisukov@mail.ru

Первичная иммунная тромбоцитопения (ИТП) относится к редким (орфанным) заболеваниям. Наиболее частыми проявлениями ИТП являются пурпура, петехии и кровотечения, при этом многие пациенты не имеют клинических симптомов заболевания или отмечают минимальные проявления кровоточивости. В последние годы были опубликованы современные международные рекомендации по лечению ИТП, при этом подход к лечению каждого конкретного пациента всегда определяется на основе индивидуальной оценки течения заболевания. В данной статье представлены результаты промежуточного анализа особенностей клинического течения и терапевтических подходов к ИТП по данным Российского регистра пациентов с иммунной тромбоцитопенией, а также обзор данных литературы по лечению ИТП.

Ключевые слова: иммунная тромбоцитопения, регистр, клинические проявления, лечение

Immune thrombocytopenia: clinical manifestation and therapy response. The interim analysis of Russian register of patients with primary immune thrombocytopenia and literature review

I.A. Lisukov¹, A.A. Maschan², A.V. Shamardina³, T.V. Chagorova⁴, I.L. Davydkin⁵, T.M. Sycheva⁶, T.P. Zagoskina⁷, E.V. Karyagina⁸, G.N. Salogub⁹, M.T. Savinova¹⁰, T.V. Shelekhova¹¹, L.G. Kovaleva¹², T.V. Shneyder¹³, A.N. Unzhikova¹⁴, E.E. Kuznetsova¹⁵, Yu.V. Shatokhin¹⁶, M.O. Ivanova¹⁷, E.Yu. Vinogradova¹⁸, E.M. Volodicheva¹⁹, I.V. Markova¹, O.V. Kanyukova²⁰, K.M. Abdulkadyrov²¹, Yu.A. Sedlova²², S.M. Osyunikhina²³, K.D. Kaplanov²⁴, N.V. Tsvetaeva¹², A.R. Akhmadeev²⁵, O.S. Uspenskaya¹, A.D. Kulagin¹, N.V. Medvedeva²⁶, A.G. Rumyantsev², B.V. Afanasiev¹

¹Raisa Gorbacheva Memorial Institute of Children Hematology and Transplantation, St.-Petersburg I.P. Pavlov State Medical University, Ministry of Health of Russia;

²Dmitriy Rogachev Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Moscow;

³Regional Children Clinical Hospital, Nizhniy Novgorod;

⁴Regional Oncologic Dispensary, Penza;

⁵Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia;

⁶Alexander-and-Mary Regional Clinical Hospital, Astrakhan;

⁷Kirov Research Centre of Hematology and Transfusiology, Federal Medical Biological Agency;

⁸City Clinical Hospital № 15, St.-Petersburg;

⁹St.-Petersburg I.P. Pavlov State Medical University, Ministry of Health of Russia;

¹⁰City Clinical Hospital № 16, Kazan;

¹¹Hematology Clinic, V.I. Razumovskiy Saratov State Medical University;

¹²Hematological Research Centre, Ministry of Health of Russia, Moscow;

¹³Leningrad Regional Clinical Hospital, St.-Petersburg;

¹⁴Perm Territorial Clinical Hospital;

¹⁵Regional Clinical Hospital, Orenburg;

¹⁶Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia;

¹⁷Clinical Diagnostic Center "Clinics", St.-Petersburg I.P. Pavlov State Medical University, Ministry of Health of Russia;

¹⁸Territorial Clinical Hospital, Krasnoyarsk;

¹⁹Regional Clinical Hospital, Tula;

²⁰Clinical Medical Unit № 1, Perm;

²¹Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Russian Federal Medico-biological Agency, St.-Petersburg;

²²Regional Clinical Hospital, Surgut;

²³City Clinical Hospital № 4, Saransk;

²⁴Regional Oncologic Clinical Dispensary № 1, Volgograd;

²⁵Republic Clinical Hospital, Kazan;

²⁶City Hospital № 31, St.-Petersburg

Primary immune thrombocytopenia (ITP) is a rare (orphan) blood disease. Most frequent manifestations of ITP are purpura, petechiae and bleedings with many patients have either no symptoms or minimal bleedings manifestation. The management of ITP varies widely and must be based on current international recommendations and individual assessment of clinical course. The paper presents the results of interim analysis of clinical course and therapeutic approaches in the Russian register of ITP patients with immune thrombocytopenia and literature review about ITP treatment approaches.

Key words: immune thrombocytopenia, registry, clinical manifestation, treatment

Введение

Первичная иммунная тромбоцитопения (ИТП) является редким приобретенным аутоиммунным заболеванием, характеризующимся изолированной тромбоцитопенией в периферической крови $< 100 \times 10^9/\text{л}$ при отсутствии признаков других заболеваний или состояний, сопровождающихся снижением количества тромбоцитов (вторичные тромбоцитопении).

По длительности течения ИТП классифицируется на впервые диагностированную (продолжительность заболевания < 3 мес), персистирующую (3–12 мес) и хроническую форму (> 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 кровоте-

чивостью, возникшей на фоне проводимого лечения, требующей изменения дозирования или применения альтернативных терапевтических подходов.

По ответу на лечение определяют полный ответ (количество тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ при отсутствии кровоточивости), ответ или объективный ответ (количество тромбоцитов $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$ или двукратное их повышение от начального уровня при отсутствии кровоточивости), отсутствие ответа (количество тромбоцитов $< 30 \times 10^9/\text{л}$, менее чем двукратное их повышение от начального уровня или наличие кровоточивости). Выделяют резистентную ИТП (отсутствие ответа на $\geq$ чем 2-й линии терапии) и рефрактерную ИТП (тяжелая резистентная ИТП у спленэктомированного пациента).

Литературные данные о заболеваемости и распространенности первичной ИТП достаточно ограничены и основаны на популяционном анализе пациентов

в Западной Европе и США. Заболеваемость ИТП колеблется от 1,6 до 3,9 на 100 000 населения в год, в то время как показатели распространенности значительно варьируют в различных публикациях (от 4,5 до 20 на 100 000 населения), что связано с аккумуляцией пациентов с персистирующей и хронической формами заболевания. Достаточно гетерогенная картина складывается при анализе зарубежных публикаций, касающихся особенностей клинического течения, исходов и ответов на терапию первичной ИТП [1, 13].

В статье представлены результаты промежуточного анализа данных Российского регистра пациентов с первичной ИТП. Данный регистр является проспективным наблюдательным когортным исследованием особенностей клинического течения, ответов на терапию и исходов ИТП в Российской Федерации. Минимальный период наблюдения за каждым пациентом не менее 1 года, планируется набор 600 пациентов. В данном исследовании приняли участие 30 федеральных и региональных гематологических центров, представляющих все федеральные округа России.

Демографические данные и клинические проявления иммунной тромбоцитопении

В анализ включены данные 415 пациентов с первичной ИТП: 363 взрослых и 52 ребенка (< 18 лет). Средний возраст больных (медиана) составил 42,8 (1,1–90) года, 25,6 % в общей когорте составляли пациенты мужского пола. Среднее наименьшее количество тромбоцитов на момент включения в регистр было $22,06 \times 10^9/\text{л}$ (1–72) у детей и $22,2 \times 10^9/\text{л}$ (0–119) у взрослых пациентов.

Впервые диагностированная форма ИТП была у 34,6 % детей и 16,8 % взрослых пациентов, персистирующая — у 11,5 % и 19,8 % и хроническая форма ИТП — у 51,9 % и 63,4 % больных соответственно.

Длительность заболевания на момент включения в исследование в группе взрослых пациентов составила в среднем 5,59 года (медиана — 2,1 года), у детей — 2,29 года (медиана — 1,11 года).

У 37,7 % больных в общей когорте на момент включения в исследование отмечался геморрагический синдром. У 98,1 % детей и 92,9 % взрослых пациентов в анамнезе заболевания были проявления кровоточивости. Тяжелая форма ИТП диагностирована у 7,7 % больных детей и у 23,4 % взрослых пациентов. У 5,8 % детей и 13,8 % взрослых пациентов отмечалась тяжелая кровоточивость в дебюте заболевания, потребовавшая назначения терапии. У 1,9 % детей и 9,6 % взрослых больных отмечались проявления геморрагического синдрома в процессе лечения, что привело к изменению дозы препаратов или переходу на другую линию терапии.

Наиболее частыми клиническими проявлениями геморрагического синдрома в данной группе пациентов были кожные геморрагии (98,1 % детей и 89,8 % взрослых), кровоточивость слизистых обо-

лочек (88,5 % и 49,0 %) и носовые кровотечения (69,2 % и 34,4 %).

У 8,0 % взрослых больных в анамнезе заболевания была кровоточивость тяжелой степени (III–IV стадия по ВОЗ), при этом у 4,7 % пациентов отмечались кровотечения из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), у 2,8 % — гематурия и у 0,6 % больных — кровоизлияния в центральную нервную систему (ЦНС). В наблюдаемой когорте детей у 1 пациента в анамнезе было кровоизлияние в ЦНС.

В настоящее время средний период наблюдения за больными составил $5,47 \pm 2,7$ (1,3–9,64) мес у детей и $6,9 \pm 2,6$ (0,3–12,6) мес у взрослых пациентов.

Геморрагический синдром I–II стадии по ВОЗ в течение периода наблюдения сохраняется у 75 % детей и 30,2 % взрослых пациентов. У детей отмечаются кожные геморрагии, у 12,5 % пациентов — носовые кровотечения. У взрослых больных сохраняются кожные геморрагии (27,5 %), кровоточивость слизистых (8,1 %), носовые кровотечения (5,4 %). В наблюдаемой когорте за период наблюдения не было отмечено клинически значимой кровоточивости III–IV стадии по ВОЗ, а также кровотечений из ЖКТ, гематурии или кровоизлияний в ЦНС.

Ответ на терапию иммунной тромбоцитопении

В исследуемой нами когорте 63 (17,4 %) взрослых пациента наблюдались после спленэктомии. У детей спленэктомия не проводилась. Полный и объективный ответ на спленэктомию был получен соответственно у 39,7 % и 19 % больных, отсутствие ответа — у 3,2 % пациентов. Рецидивы после спленэктомии составили 36,5 %.

Терапию первой линии (глюкокортикоидные гормоны, внутривенные иммуноглобулины) получали 76,7 % детей и 72,3 % взрослых. Терапия ≥ 2 -й линии в нашей когорте была использована у 23,3 % детей и 31,7 % взрослых больных, при этом на момент первого визита получали лечение 46,2 % детей и 50,1 % взрослых.

Ответ на лекарственную терапию оценен у 235 взрослых больных и у 30 детей и суммирован в табл. 1.

В когорте взрослых пациентов истинная рефрактерная форма ИТП составила 15,9 %. Резистентность к первой и 2-й линиям иммуносупрессивной терапии отмечалась у 1,9 % детей и 11,3 % взрослых больных, отсутствие ответа на любую предшествующую терапию — у 13,3 % детей и 14 % взрослых пациентов. Необходимо отметить, что у 13,3 % детей и 6,7 % взрослых в течение периода наблюдения была констатирована потеря ответа на предшествующую иммуносупрессивную терапию.

В табл. 2 представлены данные о лекарственных препаратах, используемых в нашем исследовании для лечения ИТП.

Безусловно, препаратом выбора для первой линии терапии остается преднизолон (36,1 % в общей когорте

Таблица 1. Ответ на лекарственную терапию ИТП

Ответ на терапию	Дети (n = 30), n (%)	Взрослые (n = 235), n (%)	Всего (n = 265), n (%)
Полный ответ	15 (50,0)	83 (35,3)	98 (37,0)
Ответ	7 (23,3)	115 (48,9)	122 (46,0)
Отсутствие ответа	4 (13,3)	26 (11,1)	30 (11,3)
Потеря ответа	4 (13,3)	11 (4,7)	15 (5,7)

Таблица 2. Препараты, используемые в терапии ИТП

Препарат	Дети, n = 52 (%)	Взрослые, n = 363 (%)	Всего, n = 415 (%)
Дексаметазон	0	0,28	0,2
Метилпреднизолон	17,3	4,4	5,7
Преднизолон	5,8	40,7	36,1
Триамцинолон	0	0,28	0,2
Иммуноглобулины в/в	3,9	2,2	2,4
Ритуксимаб	1,9	1,9	2,1
Микофенолата мофетил	0	0,28	0,2
Циклоспорин А	1,9	0,28	2,1
Элтромбопаг	3,9	4,1	4,0
Ромиплостим	5,8	7,4	7,2
Интерферон α-2a	0	1,3	1,0
Интерферон α-2b	11,5	0	1,4

пациентов). В качестве лекарственной терапии ≥ 2-й линии лидируют агонисты ТПО-рецептора ромиплостим и элтромбопаг: 11,2 % в общей когорте, у 9,7 % детей и 11,5 % взрослых пациентов, при этом в 2 раза чаще назначался ромиплостим.

Анализ ответа на терапию ИТП отдельными препаратами представлен в табл. 3.

Как видно из представленных данных, в исследуемой когорте были отмечены стандартные результаты лечения преднизолоном в качестве терапии первой линии (полный ответ + объективный ответ составил 81,2 %), потеря ответа отмечена у 6,2 % больных.

Полный + объективный ответ на терапию иммуноглобулинами составил 87,5 %, на терапию ритуксимабом – 71,4 %.

Высокую эффективность показали агонисты ТПО-рецепторов (89,2 % объективного ответа). Исследователи сообщили о 3 случаях отсутствия ответа на ромиплостим, что требует повторной оценки. Необходимо отметить, что резистентностью к ромиплостиму считается невозможность повышения количества тромбоцитов до уровня, достаточного для предотвращения клинически значимого кровотечения после 4 нед терапии в максимальной дозе 10 мкг/кг.

Таблица 3. Характеристика ответа на терапию отдельными препаратами

Препарат	Вид ответа	Всего (n)
Дексаметазон	ответ всего	1 1
Метилпреднизолон	полный ответ отсутствие потеря всего	5 8 2 1 16
Преднизолон	полный ответ отсутствие потеря всего	57 59 17 9 142
Триамцинолон	ответ всего	1 1
Иммуноглобулин в/в	полный ответ отсутствие всего	0 7 1 8
Ритуксимаб	ответ отсутствие всего	5 2 7
Микофенолата мофетил	отсутствие всего	1 1
Циклоспорин А	отсутствие всего	1 1
Элтромбопаг	полный ответ отсутствие всего	7 7 1 15
Ромиплостим	полный ответ отсутствие потеря всего	6 17 3 1 27

Полученные результаты, 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.

Обсуждение

В 60-е годы прошлого века ИТП считалась заболеванием детей, подростков и молодых взрослых с отношением заболевших женщин и мужчин прибли-

зительно 3:1, однако современные исследования показывают, что заболеваемость ИТП увеличивается с возрастом, при этом в возрастной группе ≥ 60 лет гендерных различий в заболеваемости и встречаемости не отмечается [14].

Эти данные совпадают с нашими результатами — средний возраст пациентов в общей когорте составил 42,8 года, при этом среди взрослых больных преобладали женщины (79,3 %).

Одной из задач нашего исследования является характеристика геморрагического синдрома. Проявления кровоточивости во многом связаны с количеством тромбоцитов, при этом литературные данные, касающиеся тяжести и вариантов проявления геморрагического синдрома у пациентов с персистирующей и хронической ИТП, достаточно ограничены [13].

Впервые диагностированная форма ИТП в нашем исследовании составила 34,6 % у детей и 15,6 % у взрослых, персистирующая — 11,5 % и 20,0 % и хроническая форма ИТП — 51,9 % и 64,4 % соответственно.

У 9,2 % взрослых больных в анамнезе заболевания была кровоточивость тяжелой степени (III–IV стадия по ВОЗ), при этом у 5,8 % пациентов отмечались кровотечения из ЖКТ, у 2,7 % — гематурия и у 0,7 % больных — кровоизлияния в ЦНС.

В статье A. Neylon проведен анализ проявлений геморрагического синдрома у 245 пациентов с хронической ИТП с уровнем тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$. Кровоточивость III–IV стадии ВОЗ отмечалась у 12 % пациентов [21]. В исследовании G. Wong при 10-летнем ретроспективном анализе геморрагического синдрома у 78 пациентов с хронической ИТП тяжелая кровоточивость была диагностирована у 8,8 % больных, при этом у 5 % пациентов отмечались кровотечения из ЖКТ, у 2,6 % — гематурия и у 1 % — кровоизлияния в ЦНС [27].

Таким образом, результаты наших исследований показывают сходную с литературными данными частоту развития тяжелых форм кровоточивости у пациентов с хронической ИТП.

Другой важной задачей исследования является характеристика терапевтических подходов в лечении ИТП в России и анализ ответа на терапию.

Эффективность спленэктомии была проанализирована у 63 взрослых пациентов. Полный и объективный ответ на спленэктомию был получен соответственно у 39,7 % и 19,0 % больных, отсутствие ответа — у 3,2 % пациентов. Рецидивы после спленэктомии составили 36,5 %. Полученные данные в основном соответствуют показателям в ряде зарубежных публикаций, хотя необходимо отметить несколько больший процент рецидивов в наблюдаемой нами когорте пациентов.

В большинстве исследований отмечено достижение полного и объективного ответа на спленэктомию у 70–80 % пациентов, при этом ответ может быть сохранен в течение 5 лет у 60–66 % больных. Приблизительно 14 % пациентов не отвечают на спленэктомию

и 15–20 % больных рецидивируют в различные сроки после операции (от нескольких недель до нескольких лет) [17, 25].

Не всегда отсутствие эффекта непосредственно после операции означает, что у данных больных нет шансов на достижение ответа в отдаленные сроки после спленэктомии. В 2004 г. R. McMillan опубликовал результаты ретроспективного исследования 114 взрослых пациентов с хронической ИТП, у которых не был достигнут объективный ответ на спленэктомию (сохранение количества тромбоцитов менее $30 \times 10^9/\text{л}$ после операции) [20]. В течение 110 мес наблюдения у 28,6 % больных сохранялась тромбоцитопения менее $30 \times 10^9/\text{л}$, однако у большинства пациентов была отмечена полная или стабильная частичная ремиссия в среднем через 46 мес после спленэктомии. В то же время в данном исследовании было констатировано 32 смертельных исхода в течение всего периода наблюдения: в связи с кровотечениями (10,2 % больных) и осложнениями лечения (5,6 %).

Длительная тромбоцитопения менее $30 \times 10^9/\text{л}$ является фактором риска развития клинически значимой кровоточивости. Результаты многоцентрового международного ретроспективного исследования течения заболевания у 152 взрослых пациентов с хронической ИТП показали, что у 9 % больных в течение 2-летнего наблюдения сохранялась тромбоцитопения $< 30 \times 10^9/\text{л}$. Смертность от кровотечений и инфекций в данной группе больных в 4 раза превысила таковую в общей популяции [23, 24]. Одной из особенностей когорты больных, включенных в данное исследование, является то, что часть пациентов имела персистирующую форму заболевания, при которой сохраняется надежда на развитие спонтанных ремиссий.

Спонтанные ремиссии возможны и при хронической форме ИТП у взрослых. В 2006 г. L. Bizzoni опубликовал результаты наблюдения за 178 взрослыми пациентами, имеющими различные по тяжести проявления ИТП. Полная или частичная ремиссия на первую линию терапии была получена у 49 больных, 90 пациентов не имели показаний для начала лечения и находились под наблюдением. При этом у 5,5 % из данной группы больных было отмечено развитие спонтанных ремиссий ИТП в среднем через 43 мес наблюдения. Из 28 больных, у которых не удалось достигнуть объективного ответа на первую линию терапии, у 12 пациентов был отмечен поздний ответ в среднем через 65 мес наблюдения [5].

В нашем исследовании неэффективность медикаментозной терапии на том или ином этапе была отмечена у 28,6 % больных, при этом у 13,9 % пациентов было документировано отсутствие ответа и у 7,7 % больных наблюдалась потеря ответа.

У 5,8 % взрослых больных в нашей когорте диагностирована истинная рефрактерная форма ИТП (резистентность к терапии у спленэктомизированных пациентов).

Лечение персистирующей и хронической резистентной ИТП должно быть основано на разработке персонализированных терапевтических подходов, при этом, безусловно, необходимо использовать минимально токсичные варианты лечения.

Несколько лекарственных препаратов в течение долгого времени широко использовались в качестве ≥ 2 -й линии терапии персистирующей и хронической ИТП: даназол, азатиоприн, микофенолата мофетил, рекомбинантный интерферон α , циклоспорин А и некоторые другие. Описание эффективности применения данных терапевтических подходов не является темой данной статьи, тем не менее, необходимо отметить, что ответ на лечение данными препаратами крайне вариабелен, и для большинства из них обычно не превышает нескольких недель или месяцев.

Одним из вариантов лечения ИТП, используемым в клинической практике «Off-Label» (дословный перевод с англ. — в несоответствии с инструкцией), является использование ритуксимаба. При отсутствии данных многоцентровых рандомизированных исследований ритуксимаба по показанию ИТП литературные данные остаются противоречивыми [3, 4, 12, 15, 22].

Системный анализ нескольких исследований указывает на возможность достижения объективного ответа у 60 % и полной ремиссии у 40 % больных с хронической ИТП, при этом не отмечено достоверной разницы в ответе на лечение у спленэктомизированных и неспленэктомизированных пациентов [3]. Ответ на лечение отмечается в течение 1–8 нед от начала терапии и может сохраняться до 5 лет у 15–20 % пациентов [3, 12].

В недавно опубликованном исследовании был проведен анализ 5-летнего наблюдения за пациентами, ответившими на терапию ритуксимабом (достижение полной или частичной ремиссии). В исследование были включены 72 взрослых пациента, у которых объективный ответ продолжался более 1 года и 66 детей с любым по продолжительности ответом на ритуксимаб. У 95 % больных длительность заболевания превышала 6 мес, при этом количество тромбоцитов было $< 30 \times 10^9/\text{л}$. Первичный ответ на терапию ритуксимабом как у взрослых пациентов, так и у детей составил 57 %. Через 5 лет наблюдения 21 % взрослых и 26 % детей сохраняли полный или частичный ответ без дополнительного лечения [22].

Одно исследование, проведенное во Франции, показало, что использование ритуксимаба может отложить проведение спленэктомии приблизительно на 1 год у 40 % пациентов с хронической ИТП [15].

Следует подчеркнуть, что эффективность и, главным образом, безопасность применения ритуксимаба у пациентов с хронической ИТП должны быть подтверждены данными хорошо спланированных рандомизированных клинических исследований.

В когорте российских пациентов ритуксимаб был использован у 7 больных с резистентной хронической

ИТП, объективный ответ получен у 5 (71,4 %) пациентов.

Один из самых эффективных и безопасных терапевтических подходов в лечении хронической и персистирующей ИТП основан на использовании агонистов ТПО-рецептора. В нашей когорте пациентов данная группа препаратов назначалась 11,2 % пациентов (7,44 % больных получали ромиплостим и 4 % элтромбопаг). У взрослых больных в наблюдаемой нами когорте чаще использовались только глюкокортикоидные гормоны (44,0 %) и спленэктомия (17,3 %).

В связи с этим особый интерес представляет анализ современных литературных данных эффективности и безопасности агонистов ТПО-рецептора.

Исследования эффективности агонистов ТПО-рецептора при хронической ИТП показали, что стойкого тромбоцитарного ответа при применении ромиплостима достигают 85 % больных, а при применении элтромбопага — до 60 % больных, при этом данные препараты могут быть эффективными в качестве терапии 2-й линии при противопоказаниях к спленэктомии или ≥ 3 -й линии после неудачи спленэктомии [10, 18].

Результаты самого большого на сегодняшний день проспективного исследования эффективности и безопасности ромиплостима у взрослых пациентов с ИТП были представлены на конгрессе Американского общества гематологов (ASH) в 2011 г. [16].

Многоцентровое проспективное международное исследование включало 407 пациентов с медианой длительности заболевания 4,25 года, у 51 % больных была в анамнезе спленэктомия. Средний стартовый уровень тромбоцитов составил $14 \times 10^9/\text{л}$. Средняя продолжительность терапии ромиплостимом составила 44 нед (максимальная — 201 нед). Полученные результаты в целом подтверждают данные по эффективности и безопасности препарата, показанные в более ранних исследованиях [18]. После первой недели лечения медиана количества тромбоцитов повысилась с 14 до $42 \times 10^9/\text{л}$, через 2 нед терапии уровень тромбоцитов увеличился в среднем в 2 раза или $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$. После 8 нед лечения медиана количества тромбоцитов оставалась постоянно выше $100 \times 10^9/\text{л}$ (101–269). В группе пациентов после спленэктомии в анамнезе 88 % больных достигли удвоения стартового уровня тромбоцитов или повышения $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$. Те же показатели были достигнуты у 94 % пациентов в группе без спленэктомии. У 92 % спленэктомизированных больных и 95 % пациентов без спленэктомии количество тромбоцитов стойко превышало $20 \times 10^9/\text{л}$.

В 2010 г. были опубликованы результаты сравнительного многоцентрового (85 клиник), рандомизированного исследования эффективности ромиплостима и стандартной терапии (СТ) первичной ИТП [19].

К СТ относилось продолжение использования стероидных гормонов, даназола, азатиоприна, транексамовой кислоты. Критериями включения являлись: $\geq$ од-

ной линии терапии в анамнезе без спленэктомии, уровень тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$. Критерии исключения: предшествующее лечение агонистами ТПО-рецептора, беременность. Первичные критерии оценки: 1) частота неудач лечения — уровень тромбоцитов менее $20 \times 10^9/\text{л}$ в течение 4 нед при максимальной дозе препарата, эпизод кровотечения, необходимость смены терапии; 2) частота проведения спленэктомии.

Вторичные критерии оценки включали: интервал времени до спленэктомии, показатели качества жизни и безопасности. Лечение ромиплостимом было ассоциировано с меньшими показателями неудач лечения (11 % по сравнению с 30 % на СТ), меньшим количеством спленэктомий (9 % по сравнению с 36 %), меньшим количеством эпизодов кровотечений, снижением частоты перехода на другие линии терапии. Частота тромбоцитарного ответа $> 50 \times 10^9/\text{л}$ в группе ромиплостима была в 2,3 раза выше по сравнению с группой СТ. В данном исследовании была также показана высокая эффективность ромиплостима у пациентов с персистирующей формой ИТП.

В связи с тем, что в Российском регистре наблюдается достаточно большое число пациентов с персистирующей формой ИТП, большой интерес вызывает недавняя публикация о сравнительном анализе терапии ромиплостимом и СТ у пациентов с продолжительностью ИТП менее 1 года [6].

В рандомизированном сравнительном исследовании оценивали результаты лечения 85 пациентов с персистирующей формой ИТП в течение 52 нед. Средний возраст больных составил 53 года. В группу ромиплостима было включено 56 и в группу СТ — 29 пациентов. Исходное количество тромбоцитов в группах лечения составляло соответственно 26 и $23 \times 10^9/\text{л}$. Неэффективность терапии (уровень тромбоцитов $< 30 \times 10^9/\text{л}$) была отмечена у 9 % больных в группе ромиплостима и у 24 % в группе СТ, частота проведения спленэктомии составила 7 % и 45 % соответственно. Также был отмечен больший интервал времени до проведения спленэктомии в группе ромиплостима. Таким образом, данное исследование убедительно показало, что ромиплостим может снижать частоту случаев неэффективной терапии и спленэктомий у пациентов с недавно диагностированной ИТП.

Большой практический интерес имеют результаты исследования сравнительной эффективности ромиплостима и ритуксимаба при хронической ИТП у взрослых неспленэктомизированных пациентов [26].

В группу ромиплостима было включено 157 больных. Группой сравнения являлись 77 пациентов, получавших СТ, из них 16 (21 %) больных дополнительно получали ритуксимаб (4 еженедельных введения по $219\text{--}363 \text{ мг}/\text{м}^2$). Целью исследования стал анализ исходов лечения в 3 подгруппах больных (терапия ромиплостимом, СТ + ритуксимаб, СТ).

Оценивались результаты 52-недельной терапии. Частота побочных эффектов была сопоставима во всех

3 группах пациентов. Неэффективность лечения (количество тромбоцитов менее $20 \times 10^9/\text{л}$, эпизод кровотечения III–IV степени по шкале ВОЗ, смена линии терапии) в группе ромиплостима составила 4 % (6 пациентов), в группе СТ + ритуксимаб — 13 % (2 пациента) и в группе только СТ также 13 % (10 пациентов). Кроме того, оценивалось количество проведенных спленэктомий: в группе ромиплостима — 1 % (2 пациента), группе СТ + ритуксимаб — 31 % (5 пациентов) и в группе СТ — 20 % (15 пациентов). Таким образом, данные результаты свидетельствуют о большей эффективности ромиплостима по сравнению с ритуксимабом в качестве терапии 2-й линии у взрослых пациентов с хронической ИТП.

Высокая эффективность агонистов ТПО-рецепторов в качестве терапии 2-й и 3-й линии основана на уникальных механизмах действия данных препаратов (стимуляция продукции тромбоцитов, снижение апоптоза мегакариоцитов). Вместе с тем, данные эффекты связаны с длительным использованием агонистов ТПО-рецепторов, при этом после прекращения применения препаратов количество тромбоцитов обычно уменьшается до исходного значения через 2–3 нед [7].

В связи с этим, большой интерес представляют данные 9 клинических наблюдений, показывающих возможность длительного поддержания тромбоцитарного ответа у больных резистентной ИТП после прекращения лечения ромиплостимом [8].

У всех наблюдаемых пациентов сохраняется гемостатический уровень тромбоцитов ($> 50 \times 10^9/\text{л}$) не менее 6 мес после отмены препарата. Продолжительность течения ИТП до назначения ромиплостима составила от 1 года до 5,5 лет. В анамнезе у больных было 2–5 линий терапии, в том числе спленэктомия у 4 пациентов. Общая продолжительность терапии ромиплостимом в данной группе составила от 37 до 139 нед. Время после отмены препарата варьировало от 26 до 166 нед, при этом количество тромбоцитов колебалось в диапазоне $72\text{--}492 \times 10^9/\text{л}$.

Данные наблюдения впервые показали, что в некоторых случаях при хронической резистентной ИТП количество тромбоцитов может сохраняться на достаточном для поддержания гемостаза уровне после прекращения терапии ромиплостимом при отсутствии другого лечения.

Большой интерес представляет недавно опубликованная статья К. Соорег, посвященная методам сравнения эффективности ромиплостима и элтромбопага в лечении ИТП [11]. Авторами была использована Байесовская модель метарегиессионного анализа для непрямого сравнения эффективности 2 агонистов ТПО-рецептора в достижении общего ответа (увеличение количества тромбоцитов и оценка продолжительности ответа). Полученные данные сравнивались с опубликованными ранее результатами оценки эффекта 2 препаратов с использованием метаанализа или

метода логистической регрессии. Оценивались результаты всех репрезентативных рандомизированных клинических исследований эффективности ромиплостима и элтромбопага, опубликованных до 2011 г. Для сравнительного анализа выбирались исследования длительностью не менее 24 нед, двойные слепые и имеющие данные о тромбоцитарном ответе. Данным критериям соответствовали 2 исследования с ромиплостимом и 1 с элтромбопагом.

Байесовский метарегрессионный анализ показал, что ромиплостим имеет достоверное преимущество в проценте достижения объективного тромбоцитарного ответа по сравнению с элтромбопагом. В исследовании не было получено достоверных различий в продолжительности тромбоцитарного ответа между двумя препаратами, хотя тенденция к его увеличению была отмечена в пользу ромиплостима.

Несмотря на то, что оба препарата связываются с ТПО-рецептором на мембране клеток, они могут действовать через различные сигнальные пути. Например, в отличие от ромиплостима элтромбопаг не активирует фосфатидилинозитол-3 киназный путь (PI3K/АКТ), важный для функциональной активности тромбоцитов. Данная особенность может влиять на клиническую эффективность данного препарата [9].

Ромиплостим и элтромбопаг не обладают перекрестной резистентностью, что также указывает на некоторое отличие в их механизмах действия. Известны клинические ситуации, когда при неэффективности достаточно длительного приема элтромбопага назначение ромиплостима оказывало быстрый эффект с достижением полного ответа [2].

В заключение необходимо отметить, что промежуточный анализ базы данных Российского регистра пациентов с первичной ИТП показал сходные с данными литературы характеристики геморрагического синдрома, показателей тяжести течения заболевания и ответа на лечение.

Основными вариантами терапии ≥ 2 -й линии в когорте взрослых пациентов являются спленэктомия и агонисты ТПО-рецептора. У детей в качестве терапии ≥ 2 -й линии чаще использовался интерферон α и агонисты ТПО-рецептора. В общей когорте больных среди агонистов ТПО-рецептора преимущественно назначался ромиплостим.

Дальнейшее проспективное наблюдение за пациентами позволит получить более объективную информацию о терапевтических возможностях лечения ИТП в российской популяции и может быть использовано как ориентир для принятия лечебных решений в практической медицине.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abrahamson P.E., Hall S.A., Feudjo-Tepie M. et al. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) among adults: a population-based study and literature review. *Eur J Haematol* 2009;83:83–9.
2. Aoki T., Harada Y., Matsubara E. et al. Thrombopoietin receptor agonists in refractory immune thrombocytopenia: differential responses to eltrombopag and romiplostim: a case report and possible explanations. *J Clin Pharm Ther* 2012 Dec;37(6):729–32.
3. Arnold D.M., Dentali F., Crowther M.A. et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 2007;146(1):25–33.
4. Arnold D.M., Hedde N.M., Carruthers J. et al. A pilot randomized trial of adjuvant rituximab or placebo for non-splenectomized patients with immune thrombocytopenia. *Blood* 2012 Feb 9;119(6):1356–62.
5. Bizzoni L., Mazzucconi M., Gentile M. et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) in the elderly: clinical course in 178 patients. *Eur J Haematol* 2006;76(3):210–6.
6. Boccia R., Kuter D.J., Rummel M.J. et al. The effects of romiplostim or standard of care (SOC) on splenectomy and treatment failure of patients who had immune thrombocytopenia (ITP) for less than or equal to one year. *Blood* 2010;116(21):3702.
7. Bussel J.B., Kuter D.J., Pullarkat V. et al. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood* 2009;113:2161–71.
8. Bussel J., Rodeghiero F., Lyons R.M. et al. Sustained hemostatic platelet counts in adults with immune thrombocytopenia (ITP) following cessation of treatment with the TPO receptor agonist romiplostim: report of 9 cases. *Blood* 2011;118(21):3281.
9. Chen J., Herczeg-Harjacek L., Groopman J., Grabarek J. Regulation of platelet activation *in vitro* by the c-Mpl ligand, thrombopoietin. *Blood* 1995;86:4054–62.
10. Cheng G., Saleh M.N., Marcher C. et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet* 2011;377:393–402.
11. Cooper K.L., Fitzgerald P., Dillingham K. et al. Romiplostim and eltrombopag for immune thrombocytopenia: methods for indirect comparison. *Int J Technol Assess Health Care* 2012;28(3):249–58.
12. Cooper N., Stasi R., Cunningham-Rundles S. et al. The efficacy and safety of B-cell depletion with anti-CD20 monoclonal antibody in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2004;125(2):232–9.
13. Fogarty P.F. Chronic immune thrombocytopenia in adults: epidemiology and clinical presentation. *Hematol Oncol Clin N Am* 2009;23:1213–21.
14. Frederiksen H., Schmidt K. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. *Blood* 1999;94(3):909–13.
15. Godeau B., Porcher R., Fain O. et al. Rituximab efficacy and safety in adults splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura: results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood* 2008;112(4):999–1004.
16. Jenssens A., Tarantino M., Bird R. et al. Final results from an international, multi-center, single-arm study evaluating the safety and efficacy of romiplostim in adults with primary immune thrombocytopenia (ITP). *Blood* 2011;118(21):3279.
17. Kojouri K., Vesely S.K., Terrell D.R. et al. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura:

a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response and surgical complications *Blood* 2004;104(9):2623–34.

18. Kuter D.J., Bussel J.B., Lyons R.M. et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomized controlled trial. *Lancet* 2008;371(9610):395–403.

19. Kuter D., Rummel M., Boccia R. et al. Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2010;363(20):1889–99.

20. McMillan R., Durette C. Long-term outcomes in adults with chronic ITP after splenectomy failure. *Blood* 2004;104(4):956–60.

21. Neylon A.J., Saunders P.W., Haward M.R. et al. Clinically significant

newly presenting autoimmune thrombocytopenic purpura in adults: a prospective study of population-based cohort of 245 patients. *Br J Haematol* 2003;122(6):966–74.

22. Patel V.L., Mahevas M., Lee S. Y. et al. Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia. *Blood* 2012;119:5989–95.

23. Portielje J.E., Westendorp R.G., Kluin-Nelemans H.C., Brand A. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001;97(9):2549–54.

24. Rodeghiero F., Stasi R., Gernsheimer T. et al. Standardization of terminology definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and

children: report from an international working group. *Blood* 2009;113(11):2386–93.

25. Vianelli N., Galli M., de Vivo A. et al. Gruppo Italiano per lo Studio delle Malattie Ematologiche dell'Adulto. Efficacy and safety of splenectomy in immune thrombocytopenic purpura: long-term results of 402 cases. *Haematologica* 2005; 90(1):72–7.

26. Wasser J., Boccia R., Lyons R.M. Use of rituximab in a study comparing the thrombopoietin mimetic romiplostim with standard of care (SOC) in a patients with immune thrombocytopenia (ITP). *Blood* 2011;118(21):3282.

27. Wong G.C., Lee L.H. A study of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) patients over a ten-year period. *Ann Acad Med Singapore* 1998;27(6):789–93.