

Ведение пациентов с иммунной тромбоцитопенией в Московской области

С.Г. Захаров, Т.А. Митина, Р.В. Варданян, И.Н. Контиевский, А.П. Фаенко, З.Р. Текеева

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; Россия, 129110 Москва, ул. Щепкина, 61/2

Контакты: Раиса Вартановна Варданян raisavardanan@gmail.com

Введение. Иммунная тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) – аутоиммунное заболевание, характеризующееся антитело-опосредованным разрушением тромбоцитов и нарушением их продукции, которое проявляется изолированной тромбоцитопенией, риском спонтанных кровоизлияний и кровотечениями различной степени тяжести. ИТП – орфанное гематологическое заболевание с частотой встречаемости 1–4 случая на 100 тыс. населения. В современной литературе выделяют первичную и вторичную иммунную тромбоцитопению. Первичная иммунная тромбоцитопения является диагнозом исключения. Для его верификации необходим определенный диагностический поиск.

Цель исследования – оценка клинических характеристик, эффективности проводимой терапии у пациентов с подтвержденным диагнозом первичной иммунной тромбоцитопении в Московской области.

Материалы и методы. Проанализированы данные более 2400 амбулаторных карт пациентов с диагнозом тромбоцитопении (за период с 2010 по 2022 г.). Из них в регистр ИТП Московской области вошли более 400 подтвержденных клинических случаев различных форм заболевания. Все пациенты проживают в Московской области, получают лечение и наблюдаются в Центре орфанных заболеваний МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Результаты. В Центре орфанных заболеваний МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского наблюдаются 415 пациентов с верифицированным диагнозом ИТП (121 (29 %) мужчина, 294 (71 %) женщины). У 69,8 % ($n = 290$) пациентов на момент манифестации заболевания был зафиксирован геморрагический синдром. В качестве 1-й линии терапии 92,8 % ($n = 385$) пациентов получали глюкокортикостероиды (преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон). Во 2-й линии 82 % ($n = 340$) пациентов рекомендована терапия агонистами тромбопоэтиновых рецепторов (ромиплостим, элтромбопаг). Опциями 3-й линии явились монотерапия ритуксимабом, спленэктомия, внутривенный иммуноглобулин. Спленэктомия была выполнена 3,37 % ($n = 14$) пациентов с ИТП.

Заключение. При анализе данных регистра наблюдается наибольшая эффективность агонистов тромбопоэтиновых рецепторов (ромиплостим, элтромбопаг) – частота объективного ответа составляет 84,1 %.

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

Для цитирования: Захаров С.Г., Митина Т.А., Варданян Р.В. и др. Ведение пациентов с иммунной тромбоцитопенией в Московской области. Онкогематология 2022;17(4):33–7. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-33-37

Management of patients with immune thrombocytopenia in the Moscow region

S.G. Zakharov, T.A. Mitina, R.V. Vardanyan, I.N. Kontievskiy, A.P. Faenko, Z.R. Tekeeva

M.F. Vladimirskiy Moscow Regional Research Clinical Institute; 61/2 Shchepkina St., Moscow 129110, Russia

Contacts: Raisa Vartanovna Vardanyan raisavardanan@gmail.com

Background. Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) is an autoimmune disease characterized by antibody-mediated platelets destruction and impairment of their production, which manifests itself as: isolated thrombocytopenia, risk of spontaneous hemorrhage and bleeding of varying severity. ITP is a hematological, orphan disease with an incidence of 1–4 cases per 100,000 population. In modern literature, primary and secondary immune thrombocytopenias are distinguished. Primary immune thrombocytopenia is a diagnosis of exclusion. To verify it, a certain diagnostic search is required.

Aim. To evaluate clinical characteristics and treatment efficacy in patients with a confirmed primary immune thrombocytopenia in the Moscow region.

Materials and methods. This article presents the results of an analysis of more than 2,400 outpatient records of patients diagnosed with thrombocytopenia (for the period from 2010 to 2022). Of these, about 400 confirmed clinical cases of various ITP forms were included in the ITP registry of the Moscow Region. All patients live in the Moscow region, receive treatment and are observed at the Center for Orphan Diseases of the M.F. Vladimirskiy Moscow Regional Research Clinical Institute.

Results. There are 415 patients with a verified diagnosis of ITP in the register of the Moscow Region Center for Orphan Diseases of the M.F. Vladimirskiy Moscow Regional Research Clinical Institute (71 % ($n = 294$) are female). In 69.8 % ($n = 290$) of patients at the time of disease manifestation, hemorrhagic syndrome was recorded. As a first-line therapy, 92.8 % ($n = 385$) of patients received corticosteroids (prednisolone, methylprednisolone, dexamethasone), in the second-line therapy, 82 % ($n = 340$) of patients were recommended therapy with thrombopoietin receptor agonists (romiplostim, eltrombopag). The options for third-line therapy in patients with ITP are rituximab monotherapy, splenectomy, and intravenous immunoglobulin. Splenectomy was performed in 3.37 % ($n = 14$) of patients.

Conclusion. When evaluating this register, the highest efficiency of thrombopoietin receptor agonists (romiplostim, eltrombopag) is observed – 84.1 % of the objective response.

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

For citation: Zakharov S.G., Mitina T.A., Vardanyan R.V. et al. Management of patients with immune thrombocytopenia in the Moscow region. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2022;17(4):33–7. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-33-37

Введение

Иммунная тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) – аутоиммунное заболевание, характеризующееся изолированной тромбоцитопенией ($<100 \times 10^9/\text{л}$) и часто наличием геморрагического синдрома различной степени выраженности. При ИТП отсутствуют другие причины или нарушения, которые могут сопровождаться снижением количества тромбоцитов [1, 2]. ИТП – орфанное гематологическое заболевание с частотой встречаемости 1–4 случая на 100 тыс. населения. Этиологический фактор до сих пор неизвестен.

Патогенетический механизм развития данной патологии представляет собой многоступенчатый циклический иммунный процесс, в котором принимают участие В-лимфоциты, Т-лимфоциты, НК-клетки, макрофаги, цитокины [3]. Данная иммунная реакция обусловлена выработкой антител к структурам мембраны тромбоцитов и их предшественников – мегакариоцитов, что вызывает не только повышенную деструкцию тромбоцитов, но и неадекватный тромбоцитопоз, характеризующийся изолированной тромбоцитопенией. Как уже было сказано, иммунная система вырабатывает антитела против собственных антигенов. Данный процесс реализуется через выработку иммуноглобулинов G к гликопротеинам мембраны тромбоцитов, в основном к гликопротеинам Pb/IIIa , реже к гликопротеинам Ib-IX-V , Ia/IIa , IV или VI , и формированием комплекса антиген–антитело, фиксирующегося своим FАВ-фрагментом к тромбоциту, а Fс-фрагментом иммуноглобулина – к Fс-рецепторам макрофагов и дендритных клеток ретикулоэндотелиальной системы. Поскольку мегакариоциты экспрессируют гликопротеины Pb/IIIa , Ib и другие антигены тромбоцитов, они также являются мишенью для аутоантител. Разрушение патологического комплекса антиген–антитело идет путем его деструкции в основном в селезенке, реже в печени и лимфатических узлах, также антитела способствуют активации апоптоза тромбоцитов (запрограммированная клеточная гибель), т.е. гибель тромбоцитов идет не только по макрофагальному пути, но и реализуется через систему апоптоза. Помимо

антителообразования большую роль в патогенезе ИТП играют субпопуляции Т-лимфоцитов, дисбаланс Т-хелперов (Th) 1-го и 2-го типов, подтипов цитотоксических CD8^+ -клеток и регуляторных Т-лимфоцитов, цитокинов [4, 5].

В современной литературе выделяют такое понятие, как вторичная иммунная тромбоцитопения, которая является симптомом других заболеваний (системной красной волчанки, антифосфолипидного синдрома, ревматоидного артрита и др.). По последним данным, доля первичной тромбоцитопении составляет 80 %, вторичной тромбоцитопении – 20 % [6–8].

Клиническая картина первичной иммунной тромбоцитопении представлена геморрагическим синдромом, а именно петехиальным типом кровоточивости.

Современная классификация выделяет 3 формы ИТП в зависимости от течения:

- впервые выявленная (длительностью до 3 мес);
- персистирующая (от 3 до 12 мес);
- хроническая (более 12 мес) [2].

Диагностика иммунной тромбоцитопении

Первичная иммунная тромбоцитопения является диагнозом исключения. Для его верификации необходим определенный диагностический поиск.

Диагноз ИТП устанавливают при выполнении следующих критериев:

- изолированная тромбоцитопения $<100 \times 10^9/\text{л}$ как минимум в 2 последовательных анализах крови;
- отсутствие морфологических и функциональных аномалий тромбоцитов;
- отсутствие патологии лимфоцитов, гранулоцитов и эритроцитов;
- нормальные показатели гемоглобина, эритроцитов и ретикулоцитов, если не было существенной кровопотери;
- повышенное или нормальное количество мегакариоцитов в миелограмме;
- нормальный размер селезенки;
- отсутствие других патологических состояний, вызывающих тромбоцитопению;

- наличие тромбоцит-ассоциированных антител в высоком титре (нормальный титр не исключает ИТП) [9].

Лечение иммунной тромбоцитопении

На сегодняшний день в лечении первичной иммунной тромбоцитопении выделяют 3 линии. Несмотря на существующие клинические рекомендации и разнообразие терапевтических опций, решение в выборе дальнейшей тактики лечения зависит от профессионального мнения врача-гематолога и клинических особенностей пациента.

При современных методах терапии ИТП неизлечима, но возможно достижение ремиссии различной длительности [10].

Основная цель терапии — достижение безопасного, купирующего геморрагический синдром количества тромбоцитов и обеспечение хорошего качества жизни больных.

Терапия 1-й линии ИТП имеет преимущественно иммуносупрессивное действие и направлена на снижение синтеза антитромбоцитарных антител, угнетение фагоцитоза в селезенке, печени и костном мозге [11].

Терапия 1-й линии представлена глюкокортикостероидами (преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон) и внутривенным иммуноглобулином. Терапия 2-й линии — спленэктомия, агонисты тромбопоэтиновых рецепторов (ромиплостим, элтромбопаг). Терапия 3-й линии включает ритуксимаб и другие иммуносупрессанты (азатиоприн, циклофосфамид, циклоспорин А, винкристин, винбластин, даназол и др.); индивидуальные методы лечения применяются только при рефрактерных формах заболевания.

При безопасном уровне тромбоцитов (>30 тыс.) и отсутствии геморрагического синдрома I степени терапия не проводится [12].

Цель исследования — оценка клинических характеристик, эффективности проводимой терапии у пациентов с ИТП в Московской области.

Материалы и методы

За период с 2008 по 2022 г. были проанализированы данные более 2400 амбулаторных карт пациентов с диагнозом тромбоцитопении, из них в регистр ИТП Московской области вошли более 400 подтвержденных клинических случаев различных форм ИТП. Все пациенты проживают в Московской области, получают лечение и наблюдаются в Центре орфанных заболеваний МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Выделяли следующие критерии ответа:

- полный ответ (количество тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ при отсутствии кровоточивости);
- ответ (количество тромбоцитов $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$ или двукратное их повышение от начального уровня при отсутствии кровоточивости);

- отсутствие ответа (количество тромбоцитов $< 30 \times 10^9/\text{л}$, или менее чем двукратное их повышение от начального уровня, или наличие кровоточивости).

Результаты

По данным регистра Московской области, на сегодняшний день в Центре орфанных заболеваний МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского наблюдаются 415 пациентов с ИТП (впервые выявленная форма): 121 (29 %) мужчина и 294 (71 %) женщины. Медиана возраста составляет 50 (18–81) лет. Медиана наименьшего количества тромбоцитов на момент включения в регистр Московской области составляла $18 \times 10^9/\text{л}$ ($Q_{25}-Q_{75}$ $9-32 \times 10^9/\text{л}$; 95 % доверительный интервал $21,89-26,88 \times 10^9/\text{л}$).

На момент включения в регистр у 290 (69,8 %) пациентов зафиксирован геморрагический синдром, у 125 (30,1 %) пациентов он отсутствовал. Время наблюдения за пациентами составило от нескольких недель до 14 лет.

В качестве терапии 1-й линии 92,8 % ($n = 385$) пациентов получали глюкокортикостероиды (преднизолон, дексаметазон), 1,4 % ($n = 6$) больных — агонисты тромбопоэтиновых рецепторов (ромиплостим, элтромбопаг) в связи с наличием противопоказаний для применения глюкокортикостероидов или внутривенного иммуноглобулина, 4,1 % ($n = 17$) пациентов выполнена спленэктомия (по данным анамнеза), 1,7 % ($n = 7$) получали монотерапию ритуксимабом.

Во 2-й линии терапии 340 пациентов получали лечение агонистами тромбопоэтиновых рецепторов (ромиплостим, элтромбопаг). Монотерапию ритуксимабом в 3-й линии терапии получали 7 пациентов, 14 больным выполнена спленэктомия.

После 1-й линии терапии в 19,5 % случаев зафиксировано отсутствие ответа, в 31,2 % — ответ, полный ответ достигнут у 49,3 % пациентов (табл. 1).

Таблица 1. Ответ на 1-ю линию терапии глюкокортикостероидами

Table 1. Response to 1st line glucocorticosteroid therapy

Результат Results	<i>n</i>	%
Отсутствие ответа No response	75	19,5
Ответ Response	120	31,2
Полный ответ Complete response	190	49,3

После 2-й линии терапии полный ответ достигнут у 69,7 % больных, ответ — у 14,4 %, отсутствие ответа отмечено в 15,9 % случаев (табл. 2).

При оценке эффективности 3-й линии терапии ритуксимабом полный ответ зафиксирован у 85,7 % пациентов, отсутствие ответа — у 14,3 % (табл. 3).

После спленэктомии полный ответ был достигнут у 35,8 % пациентов, ответ — у 14,2 %, отсутствие ответа зарегистрировано у 50,0 %. Частота рецидива после спленэктомии составила 36,8 % ($n = 7$) (табл. 4).

Таблица 2. Ответ на 2-ю линию терапии агонистами тромбопоэтиновых рецепторов

Table 2. Response to 2nd line thrombopoietin receptor agonist therapy

Результат Results	<i>n</i>	%
Отсутствие ответа No response	54	15,9
Ответ Response	49	14,4
Полный ответ Complete response	237	69,7

Таблица 3. Ответ на лекарственную терапию ритуксимабом

Table 3. Response to rituximab therapy

Результат Results	<i>n</i>	%
Отсутствие ответа No response	1	14,3
Полный ответ Complete response	6	85,7

Обсуждение

Полученные результаты сопоставимы с данными исследований, проведенных в других центрах России и за рубежом. Эффективность терапии глюкокортикостероидами составляет 80,5 % ($n = 310$) что, несомненно, делает эту группу препаратов в качестве 1-й линии наиболее эффективными и доступными при лечении ИТП.

При оценке эффективности агонистов тромбопоэтиновых рецепторов ответ составил 84,1 % ($n = 286$), что демонстрирует высокую эффективность терапии 2-й линии данной группы препаратов.

Относительно 3-й линии терапии ритуксимабом обращает на себя внимание хорошая эффективность у 6 (85,7 %) больных, но ограничение в применении, которое связано с назначением препаратов офф-лейбл,

Таблица 4. Ответ на спленэктомию

Table 4. Response to splenectomy

Результат Results	<i>n</i>	%
Отсутствие ответа No response	7	50,0
Ответ Response	2	14,2
Полный ответ Complete response	5	35,8

быстрыми рецидивами после проведения данной программы и необходимостью продолжения лечения препаратами других групп.

Применение агонистов тромбопоэтиновых рецепторов является эффективным и безопасным видом терапии, который позволяет избежать назначения длительной гормонотерапии, выполнения спленэктомии или отодвинуть спленэктомию на более поздние сроки, а в большинстве случаев — добиться продолжительного тромбоцитарного ответа или дождаться отсроченной ремиссии.

Заключение

Назначение глюкокортикостероидов в 1-й линии терапии, агонистов тромбопоэтиновых рецепторов во 2-й линии и ритуксимаба в 3-й линии — «золотой стандарт» лечения ИТП, которого мы придерживаемся в нашем центре, что доказывают результаты проведенного исследования эффективности лечения пациентов с ИТП в Московской области. Однако вопросы, касающиеся определения показаний к началу лечения, режимов дозирования, критериев эффективности, длительности применения и сроков прекращения терапии, а также их безопасности остаются актуальными и дискуссионными.

Тем не менее при анализе данных регистра отмечается наибольшая эффективность агонистов тромбопоэтиновых рецепторов (ромиплостим, элтромбопаг) — частота объективного ответа составляет 84,1 % ($n = 286$). Назначение агонистов тромбопоэтиновых рецепторов в 1-й линии терапии требует уточнения по результатам дальнейших наблюдений и получения соответствующего опыта.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Onisăi M., Vlădăreanu A.M., Spînu A. et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) – new era for an old disease. *Rom J Intern Med* 2019;57(4):273–83. DOI: 10.2478/rjim-2019-0014
2. George J.N. Idiopathic thrombocytopenic purpura: current issues for pathogenesis, diagnosis, and management in children and adults. *Curr Hematol Rep* 2003;2(5):381–7.
3. Cines D.B., Cuker A., Semple J.W. Pathogenesis of immune thrombocytopenia. *Presse Med* 2014;43(4 Pt2):e49–59. DOI: 10.1016/j.lpm.2014.01.010
4. Cuker A., Cines D.B., Neunert C.E. Controversies in the treatment of immune thrombocytopenia. *Curr Opin Hematol* 2016;23(5):479–85. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000270
5. Stevens W., Koene H., Zwaginga J.J. et al. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: present strategy, guidelines and new insights. *Neth J Med* 2006;64(10):356–63.
6. Provan D., Arnold D.M., Bussell J.B. et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv* 2019;26;3(22):3780–817. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000812
7. Cuker A., Cines D.B., Neunert C.E. Controversies in the treatment of immune thrombocytopenia. *Curr Opin Hematol* 2016;23(5):479–85. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000270
8. Зотова И.И., Грицаев С.В., Бессмельцев С.С. Первичная иммунная тромбоцитопения. Современный взгляд на патогенез и лечение. *Вестник гематологии* 2017;13(4):48–64. Zotova I.I., Gritsaev S.V., Bessmeltsev S.S. Primary immune thrombocytopenia. The current understanding of the pathogenesis and treatment. *Vestnik gematologii = Bulletin of Hematology* 2017;13(4):48–64. (In Russ.).
9. 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. DOI: 10.1182/blood-2008-07-162503
10. Schulze H., Gaedicke G. Immune thrombocytopenia in children and adults: what's the same, what's different? *Haematologica* 2011;96(12):1739–41. DOI: 10.3324/Haematol.2011.055830
11. Gudbrandsdottir S., Sverre Birgens H., Frederiksen H. et al. Rituximab and dexamethasone vs dexamethasone monotherapy in newly diagnosed patients with primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2013;121(11):1976–81. DOI: 10.1182/blood-2012-09-455691
12. Cuker A., Cines D.B., Neunert C.E. Controversies in the treatment of immune thrombocytopenia. *Curr Opin Hematol* 2016;23(5):479–85. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000270

Вклад авторов

С.Г. Захаров, Р.В. Варданыан: разработка концепции и дизайна статьи, сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных, подготовка рукописи;

Т.А. Митина: разработка концепции и дизайна статьи, обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания;

И.Н. Контневский: сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных;

А.П. Фаенко: анализ и интерпретация данных;

З.Р. Текеева: подготовка рукописи.

Authors' contributions

S.G. Zakharov, R.V. Vardanyan: concept and design development, data collection, data analysis and interpretation, article writing;

T.A. Mitina: concept and design development, verification of critical intellectual content;

I.N. Kontnevskiy: data collection, data analysis and interpretation;

A.P. Faenko: data analysis and interpretation;

Z.R. Tekeeva: article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.Г. Захаров / S.G. Zakharov: <https://orcid.org/0000-0003-2847-4374>

Т.А. Митина / T.A. Mitina: <https://orcid.org/0000-0001-7493-0030>

Р.В. Варданыан / R.V. Vardanyan: <https://orcid.org/0000-0003-3842-4709>

И.Н. Контневский / I.N. Kontnevskiy: <https://orcid.org/0000-0001-9337-6784>

З.Р. Текеева / Z.R. Tekeeva: <https://orcid.org/0000-0001-8327-2500>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского». Протокол № 6 от 12.05.2022.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of M.F. Vladimirskiy Moscow Regional Research Clinical Institute. Protocol No. 6 dated 12.05.2022.

Статья поступила: 05.06.2022. **Принята к публикации:** 22.08.2022.

Article submitted: 05.06.2022. **Accepted for publication:** 22.08.2022.