

© 2025 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 28.10.2025
Принята к печати 20.11.2025



EDN: QBZXDN

Контактная информация:

Сунцова Елена Викторовна,
врач-гематолог ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: elena.suncova@dgoi.ru

DOI: 10.24287/j.1047

Комбинированная терапия при резистентной и рефрактерной иммунной тромбоцитопении у детей: обзор литературы и 7 клинических наблюдений

Е.В. Сунцова, Д.Д. Байдильдина, Л.А. Хачатрян, М.Н. Садовская, В.Е. Матвеев, Д.А. Венёв, В.А. Банколе, З.А. Абашидзе, Г.А. Новичкова, А.А. Масчан

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Введение. Иммунная тромбоцитопения (ИТП) характеризуется повышенным разрушением и субоптимальной продукцией тромбоцитов, что приводит к снижению их числа в периферической крови и кровоточивости различной тяжести. При ИТП у детей часто достигается ремиссия на фоне терапии препаратами первой линии или даже спонтанно. В случаях развития тяжелых форм и/или длительного течения заболевания современной терапией выбора являются агонисты тромбоэтинового рецептора и ритуксимаб, реже выполняют спленэктомию. Несмотря на общий благоприятный прогноз, у некоторых пациентов возможно резистентное к инициальной терапии течение тромбоцитопении, а у небольшой части – отсутствие ответа на несколько курсов ИТП-направленной терапии первой и/или второй линии, т. е. развивается рефрактерная ИТП. Ведение пациентов с резистентной и рефрактерной ИТП является непростой клинической задачей.

Клинические случаи. В работе представлено 7 клинических случаев тяжелой ИТП различной длительности. Пациенты в возрасте от 1,5 до 17 лет в связи с неудовлетворительным терапевтическим ответом получали комбинированное лечение в целях предотвращения тяжелых геморрагических осложнений. В статье представлены клиническая картина, применяемые терапевтические подходы, обсуждаются современные возможности и комбинированные схемы лечения резистентной и рефрактерной ИТП у детей.

Заключение. В целом современные исследования патогенеза и разработка рекомендаций по ведению пациентов с ИТП направлены на оптимизацию лечения, особенно резистентных, рефрактерных, тяжелых затяжных и хронических форм заболевания, снижение риска кровотечений, увеличение шансов на достижение длительной ремиссии и улучшение качества жизни пациентов и их семей.

Ключевые слова: иммунная тромбоцитопения, комбинированная терапия, дети

Сунцова Е.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2025;24(4):172–85.
DOI: 10.24287/j.1047

Combination treatment for resistant and refractory immune thrombocytopenia in children: a literature review and seven clinical cases

E.V. Suntsova, D.D. Baydildina, L.A. Khachatryan, M.N. Sadovskaya, V.E. Matveev, D.A. Venyov, V.A. Bankole, Z.A. Abashidze, G.A. Novichkova, A.A. Maschan

The Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Introduction. Immune thrombocytopenia (ITP) is characterized by increased platelet destruction and suboptimal platelet production, which results in reduced platelet counts in peripheral blood and bleeding of varying severity. In children with ITP, remission is often achieved with first-line therapy or even spontaneously. Thrombopoietin receptor agonists and rituximab are considered modern therapies of choice in severe and/or chronic course of the disease, splenectomy is performed less frequently. Despite the favorable prognosis, some patients may exhibit resistance to initial therapy and a small proportion of patients fail to respond to several courses of first- and/or second-line ITP-directed therapies, thus developing refractory ITP. The management of patients with resistant and refractory ITP is a clinical challenge.

Clinical cases. The article presents seven clinical cases of severe ITP of varying duration. The patients aged 1.5 to 17 years received combination therapy due to unsatisfactory therapeutic response in order to prevent severe hemorrhagic complications. The article describes the clinical presentation and different therapeutic approaches, discusses modern possibilities and combined treatment regimens for resistant and refractory ITP in children.

Conclusion. Overall, current studies of pathogenesis and the development of guidelines for managing ITP patients aim to optimize treatment, particularly for resistant, refractory, severe persistent and chronic forms of the disease, reduce the risk of bleeding, increase the likelihood of achieving long-term remission, and improve the quality of life of patients and their families.

Keywords: immune thrombocytopenia, combination treatment, children

Suntsova E.V. et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2025;24(4):172–85. DOI: 10.24287/j.1047

© 2025 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 28.10.2025

Accepted 20.11.2025

Correspondence:

Elena V. Suntsova,
a hematologist at the Dmitry Rogachev
National Medical Research Center of Pediatric
Hematology, Oncology and Immunology
of Ministry of Healthcare
of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: elena.suncova@dgoi.ru

Иммунная тромбоцитопения (ИТП) – аутоиммунное гематологическое заболевание, характеризующееся транзиторным или персистирующим снижением числа тромбоцитов в периферической крови $<100 \times 10^9/\text{л}$ и предрасположенностью к развитию кровотечений различной степени тяжести [1]. Как и при других аутоиммунных заболеваниях, причины развития ИТП до сих пор неизвестны, предполагается вовлечение как генетических, так и приобретенных факторов [2]. Вместе с тем за последние годы описан целый комплекс механизмов, принимающих участие в патогенезе заболевания, подтверждены вовлечение множества взаимодействующих компонентов иммунной системы и аномальная регуляция тромбопоэза [3–6]. Классическим механизмом, приводящим к тромбоцитопении, является антителоопосредованная деструкция тромбоцитов. Антигены тромбоцитов аномально распознаются, процессируются и представляются антигенпрезентирующими клетками, затем Т-хелперные клетки активируются в направлении провоспалительного процесса, стимулируя дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки, секретирующие аутоантитела к антигенам тромбоцитов. Аутоантитела не только опосредуют фагоцитоз тромбоцитов через Fc-рецепторы макрофагов селезенки, но и индуцируют десиалирование тромбоцитов и вызывают их клиренс при участии рецепторов Ашвелла–Морелла на гепатоцитах. Вместе с антителоопосредованной деструкцией тромбоцитов цитотоксические Т-лимфоциты также способны лизировать тромбоциты или индуцировать их апоптоз. Кроме того, аутоантитела и цитотоксические Т-лимфоциты препятствуют дифференцировке и созреванию мегакариоцитов в костном мозге, что совместно с относительно низким уровнем эндогенного тромбопоэтина приводит к снижению продукции тромбоцитов. Все вышеупомянутые процессы могут происходить

одновременно и играть различную роль в течении заболевания.

Комплексный патогенез ИТП находит свое отражение в клинической гетерогенности заболевания [7]. Отмечается вариабельность тяжести клинических симптомов, длительности персистенции тромбоцитопении, частоты достижения ответа на определенные виды лечения и ремиссии. В отличие от взрослых пациентов у большинства детей ИТП является самоограниченным процессом и разрешается в течение 3–5 мес от начала заболевания после применения препаратов первой линии или даже без лечения [8]. Курсы инициальной терапии глюкокортикостероидами (ГКС) или высокодозным внутривенным иммуноглобулином (ВВИГ) позволяют достигать хотя бы временного эффекта у большинства заболевших (до 80–90%), но не модифицируют естественное течение заболевания и не предотвращают развитие затяжной и хронической ИТП [1, 4, 9]. Некоторые пациенты (10–20% во взрослой популяции) оказываются резистентными к терапии препаратами первой линии [10]. При развитии тяжелых форм ИТП в детской гематологии, как и для взрослых пациентов, в настоящее время доступны безопасные методы лечения с доказанной клинической эффективностью, такие как агонисты тромбопоэтинового рецептора (ТПО-РА) с возможностью смены одного агониста на другой [11, 12] и моноклональное анти-CD20-антитело – ритуксимаб [1, 13, 14]. Выполнение спленэктомии у детей, как правило, рассматривают не ранее чем через 12–24 мес от начала заболевания [9]. Несмотря на достаточно широкий спектр современных терапевтических возможностей, остается группа пациентов ($<10\%$ среди взрослых) с рефрактерным течением тромбоцитопении (таблица 1) [9, 15–17]. Стандартные подходы к терапии таких пациентов отсутствуют. Следующим этапом применяют известные иммунодепрессанты (миклофенолата мофетил, циклоспорин, сиролimus, азатиоприн, циклофосфамид и др.),

Таблица 1
Терминология при ИТП [16, 17, 19]

Table 1
Terminology in immune thrombocytopenia (ITP) [16, 17, 19]

Термин Term	Значение Meaning
Отсутствие ответа при ИТП Absence of response in ITP	Сохранение числа тромбоцитов $<30 \times 10^9/\text{л}$ или отсутствие удвоения исходного числа тромбоцитов Maintaining a platelet count of $<30 \times 10^9/\text{L}$ or absence of a doubling of the baseline platelet count
Резистентная ИТП Resistant ITP	Отсутствие ответа на какой-либо лекарственный препарат (обычно препарат первой линии и минимум после 2 курсов терапии одним и тем же препаратом, чтобы подтвердить достоверность отсутствия ответа) The absence of response to any medication (usually a first-line drug and at least after two courses of therapy with the same drug to confirm a definite absence of response)
Рефрактерная ИТП Refractory ITP	Отсутствие ответа или рецидив ИТП после проведения спленэктомии. Учитывая современную тенденцию воздерживаться от выполнения спленэктомии до применения ТПО-РА и/или ритуксимаба, это определение пересмотрено – рефрактерными стали считать пациентов с мультирезистентностью, например, в случаях, когда число тромбоцитов остается низким и сопровождается кровотечениями после применения терапии первой линии, 1 или 2 ТПО-РА и ритуксимабом (т.е. «рефрактерные» пациенты необязательно должны перенести спленэктомию) No response or relapse of ITP after splenectomy. Considering the current trend to refrain from splenectomy until the use of thrombopoietin receptor agonists (TPO-RAs) and/or rituximab, this definition has been revised. Patients with multiple drug resistance are now considered 'refractory', for example, in cases where platelet counts remain low and are accompanied with bleeding after first-line therapy, 1 or 2 TPO-RAs, and rituximab (i.e., "refractory" patients do not necessarily need to have undergone splenectomy)

проводят спленэктомию (если не была выполнена ранее) или рассматривают назначение препаратов off-label [14, 15, 18].

Учитывая комплексный патогенез ИТП, в терапии пациентов со сложными формами заболевания возможно применение не только монотерапии ранее неиспользовавшимися медикаментами, но и сочетание нескольких средств с различными ИТП-направленными биологическими механизмами действия (рисунки) [15, 16, 18].

В статье представлено 7 клинических случаев тяжелого течения ИТП различной длительности (впервые выявленная, затяжная, хроническая) и варианты комбинированной терапии, направленной на предотвращение тяжелых геморрагических осложнений у детей (таблица 2).

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Клинический случай №1

Мальчик, 3,5 месяца, от второй беременности, срочных родов, с нормальными весоростовыми пока-

зателями. Клинический анализ крови при рождении без патологии. Вакцинирован в роддоме. Находился на смешанном вскармливании. Развился по возрасту. Семейный анамнез неотягощен. В 3 месяца выполнена профилактическая вакцинация против пневмококковой инфекции. Через 2 нед мать заметила петехиальную сыпь на лице, туловище, конечностях, которая нарастала, появились множественные мелкие синяки. При обследовании обнаружено изолированное снижение количества тромбоцитов (до $4 \times 10^9/\text{л}$). Ребенок госпитализирован в стационар по месту жительства. Диагностирована впервые выявленная поствакцинальная ИТП. Проведена терапия ГКС (преднизолон 2 мг/кг/сут в течение 21 дня) и ВВИГ (2 курса) без эффекта, количество тромбоцитов сохранялось на уровне $1\text{--}5 \times 10^9/\text{л}$, клинически – кожный геморрагический синдром в виде петехиальной сыпи и синяков на туловище и конечностях. По результатам проведенного дообследования исключены гемобластоз, костномозговая недостаточность, синдром Вискотта–Олдрича. Для дальнейшей терапии мальчик госпитализирован в стационар НМИЦ ДГОИ

Рисунок

Схема патогенеза ИТП и места воздействия некоторых ИТП-направленных вариантов терапии (адаптировано из [4, 14, 16, 20])

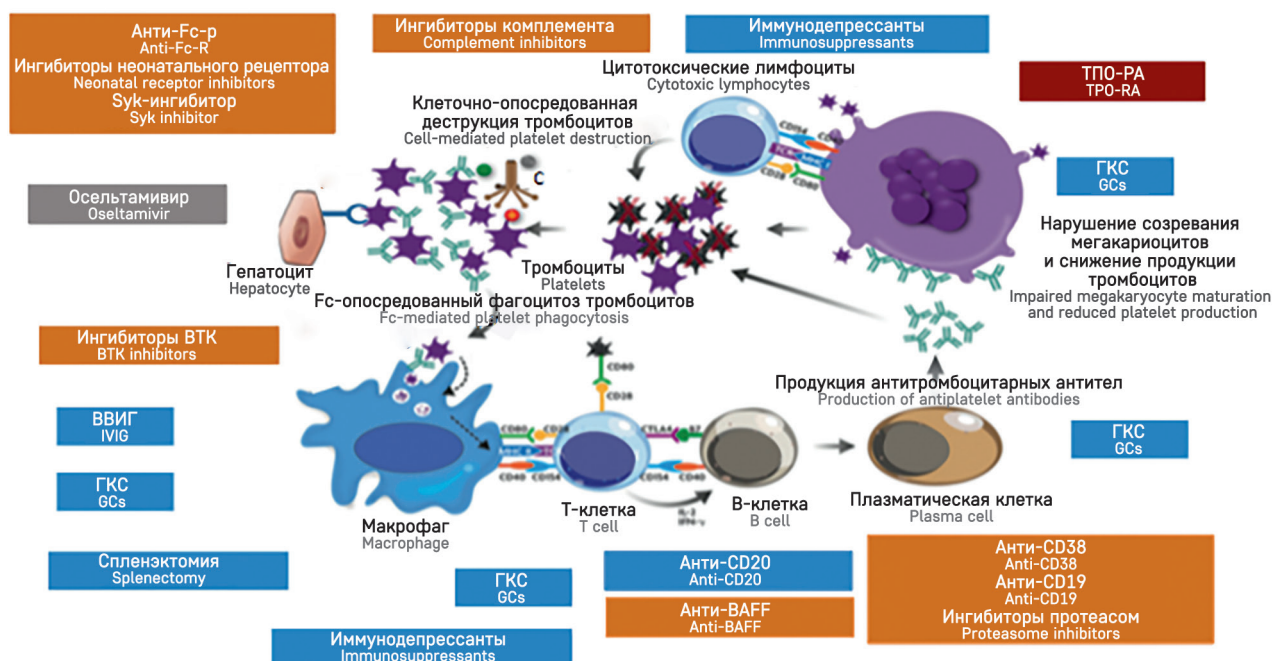
Разрушение тромбоцитов опосредовано антитромбоцитарными антителами, вырабатываемыми плазматическими клетками, которые дифференцируются из В-клеток, стимулированных Т-клетками. Антитромбоцитарные антитела нацелены против гликопротеинов тромбоцитов, что приводит к разрушению тромбоцитов путем антителозависимого клеточного фагоцитоза макрофагами. Комплемент-зависимая и клеточная цитотоксичность также опосредуют деструкцию тромбоцитов. Разрушение десалирированных тромбоцитов происходит при участии рецепторов Ашвелла–Морелла на гепатоцитах. Недостаточная выработка тромбоцитов является результатом аутоиммунного ответа, направленного на мегакариоциты, и относительного дефицита тромбопоетина. Схематически приводятся данные о местах действия различных методов лечения ИТП

Figure

A scheme of ITP pathogenesis and the sites of action of certain ITP-directed therapies (adapted from [4, 14, 16, 20])

Platelet destruction is mediated by antiplatelet antibodies produced by plasma cells differentiated from B cells stimulated by T cells. Antiplatelet antibodies are directed against platelet glycoproteins, which results in platelet destruction through antibody-dependent cellular phagocytosis by macrophages. Complement-dependent and cell cytotoxicity also mediate platelet destruction. The destruction of desialylated platelets occurs through the Ashwell–Morell receptors on hepatocytes. Insufficient platelet production results from an autoimmune response targeting megakaryocytes and a relative deficiency of thrombopoietin. The scheme shows the sites of action of various ITP therapies.

GCs – glucocorticosteroids; IVIG – intravenous immunoglobulin



им. Дмитрия Рогачева. В связи с резистентной к первой линии терапии ИТП и сохранением распространенного кожного геморрагического синдрома через 4 нед от начала заболевания была иници-

рована терапия ТПО-РА – ромиплостимом в дозе 10 мкг/кг подкожно. На фоне комбинированной терапии преднизолоном и ромиплостимом постепенно разрешился кожный геморрагический синдром. Прием

Таблица 2
Характеристика пациентов с ИТП

Table 2
Characteristics of the patients with ITP

Клинический случай Clinical case	Возраст Age	Пол Sex	Длительность ИТП Duration of ITP	Инициальная терапия Initial therapy	Последующая, в том числе комбинированная, терапия Subsequent therapy including combined therapy	Исход Outcome
№1	3,5 месяца 3.5 months	Мужской Male	Впервые выявленная Newly diagnosed	ВВИГ – 2 курса ГКС IVIIG – 2 courses, GCs	ГКС + ромиплостим GCs + romiplostim	Ремиссия, 2,5 года без терапии Remission, 2.5 years without therapy
№2	1,5 года 1.5 years	Мужской Male	Затяжная Persistent	ГКС ГКС-пульс ВВИГ – 2 курса GCs GCs pulse therapy IVIIG – 2 courses	Ромиплостим + ГКС Ромиплостим + ВВИГ Ромиплостим + ритуксимаб Romiplostim + GCs Romiplostim + IVIG Romiplostim + rituximab	Ответ на терапию ромиплостимом сохраняется 1,5 года Response to romiplostim therapy has been maintained for 1.5 years
№3	6 лет 6 years	Женский Female	Затяжная Persistent	ГКС ВВИГ – 2 курса GCs IVIIG – 2 courses	Ромиплостим Ромиплостим + ВВИГ + ГКС Ромиплостим + ритуксимаб + сеансы плазмообмена + осельтамивир Ромиплостим + микофенолата мофетил Romiplostim Romiplostim + IVIG + GCs Romiplostim + rituximab + plasma exchange sessions + oseltamivir Romiplostim + mycophenolate mofetil	Ремиссия, 1 мес без терапии Remission, 1 month without therapy
№4	8 лет 8 years	Женский Female	Затяжная Persistent	ГКС ВВИГ ГКС + ВВИГ GCs IVIIG GCs + IVIG	Ромиплостим Ромиплостим + ритуксимаб + сеансы плазмообмена эльтромбопэг + ГКС Romiplostim Romiplostim + rituximab + plasma exchange sessions eltrombopag + GCs	Ремиссия 3 года Remission during 3 years
№5	15 лет 15 years	Женский Female	Хроническая Chronic	ГКС GCs	Ромиплостим Ромиплостим + ГКС Ритуксимаб + микофенолата мофетил + ГКС Romiplostim Romiplostim + GCs Rituximab + mycophenolate mofetil + GCs	Ответ (продолжает прием микофенолата мофетил) Response (continues taking mycophenolate mofetil)
№6	17 лет 17 years	Женский Female	Хроническая Chronic	ВВИГ ГКС IVIIG GCs	Ромиплостим Эльтромбопэг Ромиплостим + ритуксимаб + ВВИГ + ГКС + сеансы плазмообмена Ромиплостим + микофенолата мофетил + ВВИГ + ГКС + осельтамивир Спленэктомия Ромиплостим + даратумумаб + бортезомиб + ГКС Romiplostim Eltrombopag Romiplostim + rituximab + IVIG + GCs + plasma exchange sessions Romiplostim + mycophenolate mofetil + IVIG+ GCs + oseltamivir Splenectomy Romiplostim + daratumumab + bortezomib + GCs	Ремиссия, 12 мес без терапии Remission, 12 months without therapy
№7	8 лет 8 years	Мужской Male	Хроническая Chronic	ВВИГ ГКС IVIIG GCs	Эльтромбопэг Эльтромбопэг + ГКС Ромиплостим + микофенолата мофетил + ГКС + осельтамивир Ромиплостим + ритуксимаб + ГКС Ромиплостим + даратумумаб Eltrombopag Eltrombopag + GCs Romiplostim + mycophenolate mofetil + GCs + oseltamivir Romiplostim + rituximab + GCs Romiplostim + daratumumab	Ремиссия, 6 мес без терапии Remission, 6 months without therapy

преднизолона был прекращен через неделю. Через 2 нед число тромбоцитов выросло до $55 \times 10^9/\text{л}$, через 5 нед – до $128 \times 10^9/\text{л}$. Ребенок продолжал получать инъекции ромиплостима амбулаторно по месту жительства. Через 2 мес терапия была остановлена в связи с тромбоцитозом, и в дальнейшем число тромбоцитов поддерживалось на нормальных значениях. В настоящее время ремиссия ИТП сохраняется около 2,5 лет.

Клинический случай №2

Мальчик, 1,5 года. Родился от первой беременности, первых срочных родов, с нормальными весо-ростовыми показателями. Вакцинирован в роддоме и далее по национальному календарю. В возрасте 1 года на коже появились проявления атопического дерматита, проводилась терапия эмолентами с эффектом. В возрасте 1 года 5 месяцев обратили внимание на кожный геморрагический синдром. В клиническом анализе крови обнаружена изолированная тромбоцитопения до $2 \times 10^9/\text{л}$. На основании проведенного обследования (в том числе исследован иммунологический статус пациента и исключен синдром Вискотта–Олдрича) диагностирована первичная ИТП. Применение преднизолона в стандартной дозе – 2 мг/кг/сут, высоких доз дексаметазона, повторные курсы ВВИГ не позволили достичь числа тромбоцитов $>25 \times 10^9/\text{л}$. Клинически сохранялся кожный геморрагический синдром. Через 2 мес от начала заболевания была инициирована терапия ромиплостимом в дозе 10 мкг/кг/нед подкожно. В течение 9 нед терапии число тромбоцитов не повышалось. В связи с нарастанием геморрагического синдрома дополнительно был проведен курс дексаметазона и впервые получен временный полный тромбоцитарный ответ. Для дальнейшей терапии пациент госпитализирован в стационар НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Диагноз ИТП был подтвержден, и терапия ромиплостимом продолжена. При очередном снижении числа тромбоцитов до $2 \times 10^9/\text{л}$ с нарастанием геморрагического синдрома был проведен курс ВВИГ, число тромбоцитов повысилось до $317 \times 10^9/\text{л}$. Таким образом, на фоне комбинированной терапии препаратами первой линии и ромиплостимом удалось достичь временного эффекта, но стабильного ответа получено не было в течение 6 мес. Далее был проведен курс лимфодеплетизирующей терапии препаратом ритуксимаб в дозе $375 \text{ мг}/\text{м}^2 \times 4$ еженедельных введения и продолжены инъекции ромиплостима. На фоне проведенной комбинированной терапии ритуксимабом и ромиплостимом отмечено повышение числа тромбоцитов до $680 \times 10^9/\text{л}$. Дальнейшее лечение пациент получал по месту жительства. Через 1 мес число тромбоцитов поддерживалось в пределах целевых значений

($50\text{--}250 \times 10^9/\text{л}$). Продолжены введения ромиплостима амбулаторно. В связи с тяжелым резистентным течением тромбоцитопении в начале заболевания было решено, что ориентировочный срок терапии ромиплостимом должен составлять не менее 1 года от достижения стабильного эффекта.

Клинический случай №3

Пациентка, 6 лет, росла и развивалась по возрасту. Заболела остро, когда после перенесенной острой вирусной инфекции появились полиморфная геморрагическая сыпь на конечностях, затем на туловище, геморрагические элементы на слизистых оболочках ротовой полости и носовые кровотечения. В клиническом анализе крови выявлена изолированная тромбоцитопения до $7 \times 10^9/\text{л}$. Девочка была госпитализирована в стационар, на основании проведенного обследования диагностирована впервые выявленная ИТП. В связи с тяжелым течением заболевания, клинически значимой тромбоцитопенией с геморрагическим синдромом начата терапия ГКС в стандартной дозе – 2 мг/кг/сут по преднизолону (в течение 10 дней без эффекта), ВВИГ 0,8 г/кг/курс, удовлетворительный терапевтический эффект не получен. В связи с резистентным течением тромбоцитопении через 3 нед от начала заболевания по месту жительства инициирована терапия ТПО-РА – ромиплостимом в дозе 7–10 мкг/кг/нед подкожно, число тромбоцитов сохранялось на уровне $9 \times 10^9/\text{л}$. Для дальнейшей терапии пациентка госпитализирована в стационар НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Клинически – кожный геморрагический синдром в виде множественных экхимозов и петехиальной сыпи на конечностях и туловище, энантема геморрагического характера на слизистых оболочках мягкого неба, щек. Продолжены введения ромиплостима 10 мкг/кг/нед, в качестве неотложной терапии – курс ВВИГ совместно с высокими дозами ГКС (без эффекта). После дообследования (вирусологический скрининг, иммунологическое обследование, миелограмма со стандартным цитогенетическим исследованием) диагноз резистентной ИТП был подтвержден. Последующее лечение: ромиплостим еженедельно 250 мкг, ритуксимаб $375 \text{ мг}/\text{м}^2 \times 4$ еженедельных введения и одновременно выполнено 3 сеанса плазмообмена. Интервал между сеансами плазмообмена составлял 2–3 дня, после третьего сеанса количество тромбоцитов временно повысилось до $50\text{--}70 \times 10^9/\text{л}$ с дальнейшим снижением до $10 \times 10^9/\text{л}$. Дополнительно в качестве терапии, направленной на альтернативные пути деструкции тромбоцитов макрофагами печени, получала осельтамивир 5 дней. К моменту окончания терапии ритуксимабом в качестве базовой иммуносупрессивной терапии был назначен микофенолата мофетил 30 мг/кг/сут, продолжена терапия ромипло-

стимом. После комплексного лечения (ромиплостим + ритуксимаб + микофенолата мофетил) достигнут тромбоцитарный ответ, число тромбоцитов постепенно выросло до $80\text{--}90 \times 10^9/\text{л}$, затем до $179 \times 10^9/\text{л}$ (через 4 нед от окончания курса ритуксимаба №4 и приема микофенолата мофетила, 12 нед от начала введений ромиплостима). Далее пациентка продолжила лечение по месту жительства амбулаторно. Микофенолата мофетил постепенно отменен через 10 мес, ромиплостим – через 1 год 3 мес.

Клинический случай №4

Девочка, 8 лет, росла и развивалась по возрасту. Вакцинирована по национальному календарю. Семейный анамнез не отягощен. Перенесенные заболевания: острые вирусные инфекции, бронхит, ветряная оспа, мононуклеоз. Аллергия – весенний поллиноз. Заболела внезапно после перенесенной вирусной инфекции с появления геморрагической сыпи: петехиальные элементы на туловище и конечностях с тенденцией к нарастанию их количества и синяки. На основании проведенного гематологического обследования выявлена только изолированная тромбоцитопения (тромбоциты единичные в поле зрения). Диагностирована впервые выявленная ИТП (вероятно, после перенесенной новой коронавирусной инфекции). Учитывая клинически значимый кожный геморрагический синдром и экстремальную тромбоцитопению, в качестве инициального лечения получала дексаметазон $28 \text{ мг}/\text{м}^2/\text{сут}$ внутривенно в течение 3 дней (без эффекта) с переходом на преднизолон $2 \text{ мг}/\text{кг}/\text{сут}$ внутрь в течение 18 дней (суммарно 21 день) с дальнейшим постепенным снижением дозы. Кроме того, на 5-й день терапии проведен курс ВВИГ (в заместительной дозе из-за отсутствия необходимого количества препарата). Дополнительно получала сопроводительную терапию (антифибринолитики, гастропротективные препараты). На фоне лечения число тромбоцитов однократно повысилось до $52 \times 10^9/\text{л}$. После снижения дозы преднизолона до $1 \text{ мг}/\text{кг}/\text{сут}$ отмечено ухудшение состояния: нарастание объема кожной геморрагической сыпи, появление носовых кровотечений, присоединение гемоколита, болей в животе, лихорадки. Помимо сохранения тяжелой тромбоцитопении лабораторно отмечена анемия после кишечного кровотечения (гемоглобин до $66 \text{ г}/\text{л}$). В терапии: повторный курс дексаметазона $28 \text{ мг}/\text{м}^2/\text{сут}$ внутривенно в течение 4 дней, заместительные трансфузии тромбоконцентратом и эритроцитарной взвесью, сопроводительная терапия. Кровотечение купировано, но число тромбоцитов оставалось не выше $10 \times 10^9/\text{л}$. Для дальнейшего лечения пациентка поступила в стационар НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. При поступлении сохранялись носовые кровотечения,

полиморфная кожная геморрагическая сыпь, отмечались проявления экзогенного синдрома Кушинга. На основании обследования был подтвержден диагноз ИТП и методом полимеразной цепной реакции выявлена новая коронавирусная инфекция. В терапии: ВВИГ $1 \text{ г}/\text{кг}$ – 2 курса, метилпреднизолон $20 \text{ мг}/\text{кг}/\text{сут}$ №3 внутривенно, инициирована терапия ромиплостимом $10 \text{ мкг}/\text{кг}/\text{нед}$ подкожно, сопроводительное лечение: профилактика пневмоцистной пневмонии бисептолом, противогрибковая профилактика флуконазолом в связи с длительным приемом ГКС, антибактериальная терапия, гастропротективная терапия ингибиторами протонной помпы, гипотензивная терапия, заместительные трансфузии. На фоне лечения был кратковременный прирост числа тромбоцитов до $100 \times 10^9/\text{л}$ с последующим снижением до $4\text{--}5 \times 10^9/\text{л}$. В связи с тяжелым течением ИТП, сопровождающимся клинически значимым геморрагическим синдромом (рецидивирующие носовые и кишечные кровотечения, приводящие к анемии), на фоне продолжения введений ромиплостима добавлен ритуксимаб и начаты сеансы плазмообмена. В динамике после 1-го сеанса отмечался временный прирост числа тромбоцитов до $150 \times 10^9/\text{л}$, после 2-го и 3-го сеансов – выше $200 \times 10^9/\text{л}$. В связи с отсутствием стабильного поддержания числа тромбоцитов на фоне комбинированной терапии (ГКС + ромиплостим $10 \text{ мкг}/\text{кг}$ №9 + ритуксимаб $375 \text{ мг}/\text{м}^2 \times 1$ раз в неделю №4 + сеансы плазмообмена №3) в терапии проведена смена вида ТПО-РА (замена ромиплостима на элтромбопаг). На фоне начала приема элтромбопага $75 \text{ мг}/\text{сут}$ совместно с курсом преднизолона в промежуточной дозе $4 \text{ мг}/\text{кг}/\text{сут}$ в течение 5 дней был достигнут тромбоцитарный ответ (тромбоциты $130\text{--}150 \times 10^9/\text{л}$). Далее из-за повышения числа тромбоцитов $>400 \times 10^9/\text{л}$ было начато постепенное снижение дозы элтромбопага, сохранялся тромбоцитарный ответ (тромбоциты $>300 \times 10^9/\text{л}$). Элтромбопаг полностью отменен через 3 мес, ремиссия сохранялась длительно, через 3 года развился рецидив, который удалось быстро купировать.

Клинический случай №5

Девочка, 15 лет, до 11 лет была практически здорова, изменений в клинических анализах крови не было. Заболевание развивалось постепенно: сначала появилась кожная геморрагическая сыпь на фоне тромбоцитопении до $40 \times 10^9/\text{л}$, далее присоединились носовые кровотечения, позднее выявлены тяжелая тромбоцитопения (тромбоциты единичные в мазках крови) и легкая анемия (гемоглобин $111 \text{ г}/\text{л}$). На основании клинико-лабораторных данных была диагностирована ИТП. Инициальная терапия проводилась внутривенным метилпреднизолоном в связи с

кровотечением. После достижения полного тромбоцитарного ответа эффект поддерживался 2 мес. При повторном ухудшении состояния и тромбоцитопении у пациентки было выявлено субарахноидальное кровоизлияние левой конвекситальной области головного мозга. Проведена терапия дексаметазоном с быстрым достижением полного тромбоцитарного ответа. В связи с тяжелым течением ИТП и учащением эпизодов снижения числа тромбоцитов через 11 мес от начала заболевания была инициирована терапия ТПО-РА – ромиплостимом 500 мкг/нед, в течение 2 мес на фоне терапии поддерживался тромбоцитарный ответ. После потери ответа продолжалась комбинированная терапия ромиплостимом с периодическими курсами ГКС. Очередное ухудшение состояния отмечено на втором году заболевания в виде развития обильного маточного кровотечения при тромбоцитопении до $8 \times 10^9/\text{л}$ и тяжелой постгеморрагической анемии (гемоглобин 51 г/л), потребовавших проведения очередного курса ГКС, заместительной терапии эритроцитарной взвесью, назначения антифибринолитических средств и гормональных контрацептивов системного действия для снижения интенсивности маточных кровотечений. Для дальнейшей терапии пациентка госпитализирована в стационар НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Исключены миелодиспластический синдром, системные коллагенозы, антифосфолипидный синдром. В связи с тяжелым хроническим течением заболевания, геморрагическими осложнениями (субарахноидальное кровоизлияние в анамнезе, аномальные маточные кровотечения), дополнительным выявлением позитивной прямой пробы Кумбса, отсутствием стабильного эффекта от проводимой терапии и сохранением тяжелой тромбоцитопении у девочки подросткового возраста была инициирована комбинированная иммуносупрессивная терапия в следующем составе: ГКС в промежуточной дозе – 4 мг/кг/сут перорально в течение 10 дней, ритуксимаб 500 мг/сут \times 4 еженедельных внутривенных введения и микофенолата мофетил 2 г/сут перорально длительно. Проводимая терапия ромиплостимом была остановлена из-за потери эффекта от его применения (планировалась замена на элтромбопаг). На фоне комбинированной иммуносупрессивной терапии и применения средств сопроводительной терапии у пациентки отмечались транзиторные нежелательные явления в виде нарастания печеночных трансаминаз, превышающего верхнюю границу нормы более чем в 10 раз, стероидного диабета, артериальной гипертензии, острой вирусной инфекции, которые разрешились без последствий. Полный клинико-лабораторный ответ на терапию ритуксимабом и микофенолата мофетилом был достигнут через 6 нед: геморрагический синдром купирован, число

тромбоцитов стабильно выше $200 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин 120–130 г/л, прямая проба Кумбса отрицательная, скрининг системных заболеваний соединительной ткани в норме. Пациентка продолжает амбулаторный прием микофенолата мофетила, ориентировочный срок терапии составляет 2 года с дальнейшим ступенчатым снижением дозы под контролем клинического статуса и лабораторных тестов.

Клинический случай №6

Девочка, 16 лет, росла и развивалась по возрасту. В 14 лет после повторных эпизодов инфекционного заболевания, протекающих с лихорадкой, появилась геморрагическая сыпь на коже и видимых слизистых оболочках. При обследовании выявлена изолированная тромбоцитопения до $8 \times 10^9/\text{л}$. На основании обследования впервые диагностирована ИТП. Проведено лечение ВВИГ 1 г/кг/курс – без эффекта. Назначен преднизолон 2 мг/кг/сут на 2 нед с постепенным снижением дозы, получен полный тромбоцитарный ответ (тромбоциты $200 \times 10^9/\text{л}$). Через 2 мес вновь отмечено снижение числа тромбоцитов без геморрагического синдрома, полный ответ после повторного курса терапии ГКС не получен. Наблюдалась с числом тромбоцитов $30\text{--}40 \times 10^9/\text{л}$. Через 1 год 5 мес от начала заболевания в связи с хроническим течением ИТП начата терапия ромиплостимом 500 мкг/нед подкожно, был достигнут тромбоцитарный ответ, который поддерживался в течение 6 мес (тромбоциты $70\text{--}200 \times 10^9/\text{л}$). Позднее ответ был утрачен, клинически вырос кожный геморрагический синдром. Кроме того, появились пароксизмальные состояния сна и бодрствования. На электроэнцефалограмме отмечена диффузная эпилептиформная активность по правой гемисфере мозга, при повторном исследовании патологических паттернов не зарегистрировано. На магнитно-резонансной томограмме – киста четверохолмной цистерны. Терапия ромиплостимом была остановлена через 11 мес, и проведена замена на другой ТПО-РА – элтромбопаг 50–75 мг/сут перорально. Через 1,5 мес терапии ответ не был получен. Во время развития инфекционного эпизода произошло ухудшение состояния: высокая температура в течение недели, боли в мышцах. Получала жаропонижающие препараты. Клинически значимо вырос кожный геморрагический синдром, появились геморрагические элементы на слизистых оболочках, кровотечения со слизистых оболочек ротовой полости, снижение остроты зрения (ретиальные кровоизлияния). Лабораторно: тромбоциты $8\text{--}18 \times 10^9/\text{л}$, снижение уровня гемоглобина до 64 г/л, лейкоцитоз. Для дальнейшей терапии пациентка госпитализирована в стационар НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. На основании проведенного обследования исключены

миелодиспластический синдром, системные заболевания соединительной ткани, антифосфолипидный синдром. Подтверждена тяжелая хроническая ИТП, осложненная носовыми кровотечениями, язвенно-некротическим и геморрагическим стоматитом, ретинальными кровоизлияниями и гемофтальмом с двух сторон, кровоизлияниями в головной мозг с признаками эпи-активности по электроэнцефалограмме и в легкие. Проведена неотложная комбинированная терапия: ВВИГ + высокие дозы ГКС + ритуксимаб + ТПО-РА (элтромбопаг отменен, повторно назначен ромиплостим), сопроводительное лечение: противоинфекционные препараты, гемостатическая терапия (системная и местная), противосудорожные, гастропротективные, антигипертензивные препараты, обезболивающие, дотация кислорода через маску. На фоне терапии было отмечено клиническое улучшение, но гематологический ответ не достигнут. В связи с высоким геморрагическим риском по жизненным показаниям был инициирован плазмообмен, проведено 4 сеанса. После окончания курса ритуксимаба в качестве базовой иммуносупрессивной терапии назначен микофенолата мофетил 30 мг/кг/сут, 5-дневный курс осельтамивира. В качестве неотложной терапии – повторный курс ГКС + ВВИГ. С заместительной и гемостатической целью получала эритроцитную взвесь, тромбоцитарный концентрат, свежезамороженную плазму и криопреципитат. На фоне лечения через 4 нед было достигнуто повышение числа тромбоцитов до нормальных значений. В связи с высоким риском рецидива тромбоцитопении было принято решение о выполнении спленэктомии. Хирургическое лечение прошло без осложнений. Через 4–5 дней после оперативного вмешательства число тромбоцитов выросло выше $1000 \times 10^9/\text{л}$, в течение 3 дней проводили антикоагулянтную терапию, однако уже через неделю число тромбоцитов вновь снизилось до единичных значений, вырос геморрагический синдром. В терапии: микофенолата мофетил, ромиплостим, ГКС, ВВИГ, осельтамивир – повторное достижение числа тромбоцитов $400\text{--}1000 \times 10^9/\text{л}$. В период временной стабилизации состояния удалось выполнить плановое оперативное вмешательство – субтотальную витрэктомия справа. Из-за очередного снижения числа тромбоцитов ($7 \times 10^9/\text{л}$) оперативное лечение второго глаза было отложено. В качестве последующего этапа лечения к проводимой терапии ГКС и ромиплостимом решено добавить препарат off-label – даратумумаб $16 \text{ мг/кг} \times 2$ введения внутривенно с интервалом 14 дней и бортезомиб $1,3 \text{ мг/м}^2$ в дни 1, 4, 7, 11. Через неделю был достигнут полный тромбоцитарный ответ, постепенно отменены ГКС, потребовалось еще одно введение ромиплостима. Выполнена субтотальная витрэктомия слева. В настоящее время

поддерживается тромбоцитарный ответ без лечения, однако зрение пациентке полностью восстановить не удалось.

Клинический случай №7

Мальчик, 8 лет, рост и развитие по возрасту. В 5 лет внезапно развился кожный геморрагический синдром, появились носовые кровотечения. Лабораторно обнаружена изолированная тромбоцитопения до $4\text{--}8 \times 10^9/\text{л}$. После проведенного обследования диагностирована впервые выявленная ИТП. Инициальная терапия проводилась ВВИГ и ГКС в разных дозовых режимах, достигался временный полный тромбоцитарный ответ. Далее в связи с затяжным течением заболевания, отсутствием стабильного ответа более 6 мес от начала заболевания была инициирована терапия элтромбопагом 50 мг/сут и достигнут ответ (без дополнительной терапии тромбоциты составляли $40\text{--}268 \times 10^9/\text{л}$). Через 1 год терапии отмечены ухудшение состояния, нарастание тромбоцитопении, потребовавшей дополнительной терапии ГКС и ВВИГ, коррекции железодефицитной анемии, развившейся вследствие кровопотери. Была увеличена доза элтромбопага, но тромбоцитарный ответ не получен. Проводили терапию «по требованию» ГКС в стандартной и высокой дозах, но достигался только временный минимальный эффект (максимально тромбоциты $36\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$). Проведена коррекция терапии: начат прием микофенолата мофетила, и элтромбопаг заменен на ромиплостим. Вместе с введениями ромиплостима 10 мкг/кг/нед при эпизодах снижения тромбоцитов продолжал получать ВВИГ, ГКС, число тромбоцитов кратковременно (на 3–7 дней) повышалось до нормы. Через 2 мес приема микофенолата мофетила выполнено 4 еженедельных введения ритуксимаба в стандартной дозе. Таким образом, после проведенной комбинированной терапии (микофенолата мофетил 1000 мг/сут ($28,5 \text{ мг/сут}$) + ромиплостим 10 мкг/кг/нед + ритуксимаб №4) число тромбоцитов оставалось низким, пациент продолжал получать короткие курсы ГКС при нарастании геморрагического синдрома. Получил курс осельтамивира. В качестве последующих вариантов лечения рассматривались выполнение спленэктомии или применение альтернативных иммуносупрессивных препаратов off-label. Для дальнейшей терапии мальчик поступил в НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. На основании комплексного обследования диагноз был подтвержден. Продолжены введения ромиплостима, отменен микофенолата мофетил, начато постепенное снижение дозы ГКС. В качестве следующей линии медикаментозной иммуносупрессивной терапии был выбран препарат даратумумаб в дозе $400 \text{ мг} \times 1$ раз в 2 недели внутривенно, выполнено

2 введения. Сопроводительная терапия: профилактика пневмоцистной пневмонии в связи с длительным приемом ГКС, гастропротективная терапия ингибитором протонной помпы, профилактика остеопороза витамином D, препараты железа, заместительная терапия иммуноглобулинами 0,4 г/кг после курса ритуксимаба. После первого введения даратумумаба в составе комбинированной терапии отмечено нарастание тромбоцитов. ГКС постепенно отменены, введения ромиплостима приостановили из-за тромбоцитоза $>400 \times 10^9/\text{л}$. Проводили контроль гемограммы, число тромбоцитов оставалось нормальным без лечения, пациент был выписан для наблюдения по месту жительства.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ведение пациентов с резистентным и рефрактерным течением ИТП остается сложной клинической проблемой как в плане диагностики, так и в плане лечения [9, 16]. С одной стороны, отсутствие тромбоцитарного ответа (временного или стабильного) ставит под сомнение диагноз ИТП и является поводом для исключения других альтернативных причин тромбоцитопении. С другой стороны, необходим дальнейший поиск эффективной терапии, направленной на снижение вероятности развития серьезных геморрагических осложнений. Поскольку специфические диагностические тесты при ИТП отсутствуют, диагноз устанавливают путем исключения других заболеваний, сопровождающихся тромбоцитопенией, на основании комплексного обследования пациентов [16]. Косвенным подтверждающим критерием может являться ответ на специфическую терапию, в связи с чем пациенты, не отвечающие на стандартное лечение, нуждаются в более тщательном и регулярном обследовании. У взрослых пациентов одной из предполагаемых причин отсутствия эффекта от проведения ИТП-направленной терапии является миелодиспластический синдром [16]. У детей дифференциальная диагностика обычно проводится со вторичной ИТП на фоне иммунной дисрегуляции, с синдромами костномозговой недостаточности (могут презентировать с изолированной тромбоцитопенией) или врожденными тромбоцитопениями и др. [8, 20, 21]. В нашей когорте из 7 человек всем выполняли костномозговые пункции в целях исключения неопластических заболеваний крови и оценки функции ростков кроветворения; стандартное цитогенетическое исследование – 5 пациентам (из них с исключением моносомии/делеции 7-й хромосомы – 4); молекулярно-генетическое исследование в объеме секвенирования по Сэнгеру (ген WAS) – 2, полное геномное секвенирование ДНК – 6 (генетические варианты, ответственные за развитие заболеваний не были выявлены).

Стандартное лечение ИТП проводится поэтапно и заключается в последовательном назначении различных лекарственных препаратов и методов, которые исторически имеют название линий терапии. К препаратам первой линии (и неотложной терапии) относят ГКС и ВВИГ, которые способны быстро и эффективно повышать число тромбоцитов и купировать кровотечения [4, 9, 14]. В случаях развития тяжелой затяжной и хронической ИТП согласно современным клиническим руководствам как взрослым пациентам, так и детям в качестве последующей терапии рекомендуется назначение препаратов, доказавших свою эффективность и безопасность в ходе многих, в том числе рандомизированных, клинических исследований: ТПО-РА (эльтромбопаг и ромиплостим) с возможностью смены одного препарата на другой, ритуксимаба (моноклональное антитело), а также выполнение спленэктомии [4, 8, 9, 14, 15, 19]. Эти методы потенциально способны модифицировать течение заболевания, повысить вероятность достижения и поддержания длительного тромбоцитарного ответа, предотвратить развитие серьезных геморрагических осложнений и улучшить качество жизни пациентов. Начало применения каждого следующего варианта терапии зависит в большей степени от тяжести заболевания и эффекта, достигнутого от ранее применяемой терапии, чем от длительности тромбоцитопении [1].

ТПО-РА в отличие от других применяемых при ИТП препаратов не оказывают иммуносупрессивного действия на организм, стимулируют выработку тромбоцитов и в настоящее время широко используются в терапии тяжелой ИТП [14]. Они эффективны в 70–80% случаев, при этом стабильный длительный ответ сохраняется у 50–60% пациентов при приеме по профилю безопасности [9]. В случаях отсутствия или потери ответа на первый выбранный ТПО-РА рекомендуется смена ТПО-РА, которая эффективна в 50–80% [11, 12]. При хронической тромбоцитопении ТПО-РА назначают в качестве безопасной альтернативы спленэктомии, обычно терапевтический эффект поддерживается в период приема ТПО-РА, однако у части пациентов (10–30%) описывают достижение долгосрочных стабильных результатов после прекращения терапии [6, 14]. Ритуксимаб – моноклональное антитело против CD20, эффективен в 50–60% случаев, ответ может сохраняться более 5 лет у 30–40% взрослых и детей [8, 9, 14]. Свою актуальность сохраняет спленэктомия, эффективность которой составляет ~70% у пациентов разных возрастов [9, 15]. Другие медикаментозные подходы в терапии тяжелых форм заболевания включают иммунодепрессанты, такие как циклоспорин А, микофенолата мофетил, циклофосфамид, которые в большей

степени направлены против Т-клеточных механизмов ИТП, и проч. [9, 13, 14].

При впервые выявленной ИТП с отсутствием стабильного тромбоцитарного ответа на инициальную терапию, сохранении тяжелой тромбоцитопении, сопряженной с повышенным риском развития кровоточивости, у детей возможно совместное применение ГКС и ВВИГ. Для пациентов, плохо поддающихся стандартному лечению (резистентность или очень кратковременный ответ), возможно раннее назначение препаратов второй линии, например высоких доз ТПО-РА в качестве дополнительной терапии [15, 18]. В медицинской литературе опубликовано несколько сообщений об успешном добавлении ТПО-РА в случаях резистентности к препаратам первой линии, что позволяет достичь тромбоцитарного ответа, снизить риск развития кровоточивости и сократить длительность применения ГКС, а в некоторых случаях – дождаться ремиссии [22, 23]. В настоящее время клинические исследования в целях оценки частоты достижения устойчивого ответа при добавлении ТПО-РА к инициальной терапии ИТП продолжаются. Назначение ритуксимаба и микофенолата мофетила на ранних этапах лечения ИТП в случаях резистентности к препаратам первой линии также может привести к более быстрому повышению тромбоцитов и контролю геморрагических проявлений при уменьшении срока применения ГКС [7, 15, 18, 24].

В представленной когорте пациенты №1–4 в связи с отсутствием ответа на инициальное лечение в течение первых 2 мес от начала заболевания получили ТПО-РА (ромиплостим в дозе до 10 мкг/кг/нед). В клиническом случае №1 удалось быстро отменить ГКС, достичь стабильного ответа и ремиссии без терапии. В клиническом случае №2 отмечено значимое повышение числа тромбоцитов, которого не было при применении только препаратов первой линии. Пациентка №3 не продемонстрировала быстрый ответ после добавления ТПО-РА к инициальной терапии. У пациентки №4 был достигнут временный ответ. Пациенты без удовлетворительного терапевтического эффекта получали дальнейшее лечение. Пациентам №3 и №4 в связи с отсутствием ответа на первую линию + ТПО-РА были проведены курсы ритуксимаба. Одной пациентке, продолжающей получать ранее назначенный ромиплостим, назначены курс ритуксимаба + 3 сеанса плазмообмена + 5 дней терапии осельтамивиром, в конце курса ритуксимаба добавлен микофенолата мофетил – тромбоцитарный ответ достигнут через месяц. Пациентка №4 также получила ритуксимаб + ТПО-РА (во время 4-недельного курса проведена смена ромиплостима на элтромбопаг) + 3 сеанса плазмообмена – ответ достигнут через 2 нед от окончания

курса ритуксимаба. Пациенту №2 с неустойчивым ответом на раннее назначение ТПО-РА был проведен курс ритуксимаба через 6 мес от начала заболевания. Таким образом, все пациенты, резистентные к препаратам первой линии, достигли полного тромбоцитарного ответа в течение 2 нед – 4 мес на фоне комбинированной терапии.

Сохранение тяжелой тромбоцитопении и кровоточивости после применения ТПО-РА и ритуксимаба в настоящее время расценивается как рефрактерная ИТП и является показанием к поиску дальнейших вариантов терапии [9]. Строгих рекомендаций по лечению этой группы пациентов нет. В качестве одной из терапевтических стратегий предлагаются различные комбинации лекарственных препаратов, в том числе добавление какого-либо ранее неиспользованного препарата к уже проводимой терапии [16].

Комбинированная терапия ИТП изучается уже давно, например, хорошо известны курсы СНОР (циклофосфамид, винкристин, доксорубин, преднизолон) и СНОР + ритуксимаб, а также сочетание преднизолона с различными иммунодепрессантами [14]. Частота ответов при таких комбинациях варьирует, и не одна из них не признана оптимальной [16, 18]. После появления ТПО-РА в терапевтическом арсенале ИТП было выполнено несколько исследований с включением этих препаратов в состав комбинированной терапии [15, 16]. Сравнение результатов лечения рефрактерных пациентов, получавших монотерапию иммунодепрессантом (в основном микофенолата мофетил или циклоспорин) либо комбинацию ТПО-РА + иммунодепрессант, продемонстрировало, что в этой сложной группе добавление к терапии ТПО-РА позволило достичь ответа примерно у 70% пациентов против 7% в группе без ТПО-РА [25]. Результаты еще одного исследования показали хорошие результаты (72% ответов) при комбинации ТПО-РА + иммунодепрессант + ВВИГ [26]. В 2023 г. в целях оценки эффективности комбинированной терапии у пациентов с рефрактерной ИТП было выполнено многоцентровое ретроспективное наблюдательное исследование, в ходе которого 39 взрослых пациентов после неудачной монотерапии ТПО-РА, ритуксимабом, спленэктомии (проведена в 74% случаев) и каким-либо иммунодепрессантом (принимали 49% пациентов) получили комбинированную терапию (ТПО-РА + иммунодепрессант) в среднем в течение 12 мес [10]. Тромбоцитарный ответ был достигнут у 77% пациентов со средней продолжительностью 15 мес. Учитывая, что предыдущие варианты монотерапии последовательно несколькими препаратами не позволяли достичь гематологического ответа у этих пациентов, исследователями был сделан вывод о положительном эффекте комбинированной терапии, обусловленном синергическим

действием назначенных препаратов. Несмотря на ограниченное число пациентов, включенных в эти исследования, они продемонстрировали возможность применения комбинированного подхода в лечении сложных форм ИТП, основанного на ТПО-РА и иммунодепрессантах с добавлением препаратов первой линии, которые воздействуют на различные механизмы, участвующие в патогенезе заболевания [9].

В ходе других исследований, включавших пациентов с резистентной или рецидивирующей ИТП, изучали комбинацию ТПО-РА или рекомбинантного тромбopoэтина человека + ритуксимаб [27, 28]. У большинства пациентов был получен тромбоцитарный ответ, сохранившийся через 6 мес в 50% случаев. Отмечено, что данная комбинация значительно сокращает время до достижения ответа по сравнению с монотерапией ритуксимабом и увеличивает частоту тромбоцитарных ответов, но на достижение долгосрочного ответа влияния не оказывает.

В нашей когорте при терапии ТПО-РА + ритуксимаб пациенты с затяжной ИТП достигли хорошего эффекта. Пациенты с хронической ИТП (длительность заболевания 2–2,5 года) ответа не достигли, им потребовалось дальнейшее лечение (спленэктомия и/или новые препараты). Из них одной пациентке с очень тяжелым течением хронической тромбоцитопении и множественными геморрагическими осложнениями была выполнена спленэктомия, число тромбоцитов кратковременно повысилось, но стабильный эффект был достигнут уже после проведения следующего этапа терапии. Другой пациентке с тяжелой хронической ИТП и отсутствием ответа на ромиплостим было решено начать комбинированную терапию: ритуксимаб + микофенолата мофетил (планировалась смена вида ТПО-РА, но в связи с быстрым ответом назначение не потребовалось).

Микофенолата мофетил – пролекарство, которое преобразуется в микофеноловую кислоту, ингибирующую фермент инозинмонофосфатдегидрогеназу, который участвует в синтезе гуанозиновых нуклеотидов. Таким образом, снижаются выработка Т- и В-лимфоцитов и пролиферация активированных лимфоцитов, что используется для лечения различных аутоиммунных заболеваний, включая ИТП. Микофенолата мофетил является эффективным и относительно безопасным методом лечения пациентов с ИТП в сочетании со стероидами и в случае резистентности к ним [24]. В описанной группе 2 пациента (с затяжной и хронической ИТП) получали микофенолата мофетил в комбинации с ритуксимабом и ТПО-РА с достижением эффекта, и 2 – в составе комбинированной терапии в хронической фазе заболевания – без эффекта.

Принимая во внимание данные о роли сиаловой кислоты в гомеостазе тромбоцитов и существовании

Fc-независимого фагоцитоза десиалированных тромбоцитов клетками печени при ИТП, несколькими исследователями было предположено терапевтическое действие осельтамивира – ингибитора сиалидазы (нейраминидазы), который путем ингибирования десиалирования тромбоцитов снижает их печеночный клиренс. В единичных сообщениях показано, что комбинация иммунодепрессантов или ТПО-РА с коротким курсом осельтамивира позволяет достигнуть лучшего тромбоцитарного ответа при хорошей переносимости [9, 15, 29]. Однако значение применения осельтамивира в нашей когорте ($n = 3$) в составе комплексной терапии оценить не удалось. Еще одной альтернативной опцией при резистентной ИТП является выполнение процедуры плазмообмена, при которой происходит быстрая элиминация аутоантител из организма [30]. Несмотря на то, что в целом плазмообмен для терапии ИТП не рекомендуется, данная процедура была проведена 3 пациентам в возрасте 6–17 лет. В среднем выполнено по 3–4 сеанса. Временное повышение числа тромбоцитов отмечено в 2 случаях.

В настоящее время еще 2 новых препарата (аватромбопаг – третий ТПО-РА и фостамагин – ингибитор селезеночной тирозинкиназы) постепенно становятся доступными для применения (в России пока только аватромбопаг). Несколько других молекул находятся в стадии клинических исследований: ингибиторы тирозинкиназы Брутона, антагонисты неонатального Fc-рецептора, анти-CD38-моноклональные антитела, селективные ингибиторы комплемента и др. [14, 31]. Новые препараты воздействуют на патофизиологические механизмы заболевания, на которые не действуют применяемые в настоящее время средства, и их значение в терапии ИТП еще предстоит определить в ходе клинических исследований. Некоторые из этих препаратов применяются при других заболеваниях и их комбинация с общепринятыми вариантами может быть использована для терапии рефрактерных пациентов [32]. Например, бортезомиб – ингибитор протеосом 26S и даратумумаб – моноклональное антитело против CD38, применяемые для лечения миеломной болезни и некоторых других онкогематологических заболеваний, воздействуют преимущественно на плазмобласты, короткоживущие и долгоживущие плазматические клетки, которые при хронической ИТП выживают после лечения ритуксимабом и являются основным источником антитромбоцитарных аутоантител. В литературе опубликовано несколько сообщений, демонстрирующих успешное применение бортезомиба и даратумумаба при различных антителоопосредованных цитопениях, в том числе при ИТП [32–36]. В представленной группе даратумумаб получили 2 пациента с хронической рефрактерной ИТП.

Одной пациентке после неэффективности 2 ТПО-РА, ритуксимаба и спленэктомии проведен курс даратумумаб + бортезомиб + ромиплостим – достигнут стойкий ответ (в течение более 1 года к моменту описания случая) без терапии, второму пациенту после применения обоих ТПО-РА, микофенолата мофетила и ритуксимаба (и отказ от спленэктомии) даратумумаб был добавлен ко второму из применяемых ТПО-РА, который в виде монотерапии был неэффективен, – достигнут полный ответ без необходимости в дальнейшей терапии за период наблюдения более 6 мес.

Таким образом, в описанной когорте дети и подростки со сложными формами впервые выявленной, затяжной и хронической ИТП получали различные варианты комбинированной патогенетической терапии. Наиболее часто применяли сочетание ТПО-РА с препаратами первой линии и с ритуксимабом, а также другие комбинации с включением как старых изученных методов, так и новых. В исходе все пациенты достигли тромбоцитарного ответа, а некоторые – ремиссии ИТП.

Поскольку патогенез ИТП неоднороден, то основным фактором, ограничивающим оптимизацию лечения при ИТП, остается невозможность выявить ведущие патобиологические процессы, протекающие в организме пациентов [9]. Это вынуждает врачей применять эмпирический подход при определении эффективной терапии [9]. В идеальной ситуации обнаружение доминирующего патофизиологического механизма в каждом конкретном клиническом случае имело бы решающее значение для реализации индивидуального подбора медикаментозных средств [9, 16]. К сожалению, пока такая возможность отсутствует. На основании имеющихся знаний о патогенезе ИТП и накопленных клинических наблюдений при выборе препаратов для комбинированной терапии предлагается сочетать средства с различными механизмами действия, которые могут оказывать синергический эффект [4, 9, 15, 16, 37]. В связи с этим препараты, влияющие на разнообразные иммуноопосредованные звенья деструкции тромбоцитов, целесообразно сочетать с ТПО-РА, стимулирующими образование тромбоцитов [9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом современные исследования патогенеза и разработка рекомендаций по ведению пациентов с ИТП направлены на оптимизацию лечения, особенно резистентных, рефрактерных, тяжелых затяжных и хронических форм заболевания, снижение риска кровотечений, увеличение шансов на достижение длительной ремиссии и улучшение качества жизни пациентов и их семей.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы выражают благодарность за сотрудничество коллегам из следующих медицинских учреждений:

ОГБУЗ «Костромская областная детская больница»;
ГБУЗ «Областной онкологический клинический диспансер» (Пенза);
ГБУЗ «Тамбовская областная детская клиническая больница»;
ГУЗ «Тулльская детская областная клиническая больница»;
ГБУЗ Тюменской области «Областная клиническая больница №1» (Тюмень);
ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан» (Казань);
ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы».

СОГЛАСИЕ НА ПУБЛИКАЦИЮ

Авторы получили письменное информированное добровольное согласие законных представителей пациентов на публикацию персональных данных в научном журнале, включая его электронную версию (даты подписания: для пациента №1 – 09.06.2022, для пациента №2 – 19.09.2023, для пациента №3 – 20.04.2023, для пациента №4 – 05.05.2023, для пациента №5 – 28.03.2024, для пациента №6 – 20.10.2022, для пациента №7 – 18.11.2024). Объем публикуемых данных с законными представителями пациентов согласован.

CONSENT FOR PUBLICATION

The authors obtained written informed consent from the patients' legal representatives to publish personal data in the scientific journal, both in the printed and digital versions (dates of signature: patient No.1 – June 09, 2022, patient No.2 – Sep 19, 2023, patient No.3 – Apr 20, 2023, patient No.4 – May 05, 2023, patient No.5 – March 28, 2024, patient No.6 – Oct 20, 2022, patient No.7 – Nov 18, 2024). The amount of published data was agreed upon with the patients' legal representatives.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FUNDING

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTEREST

The authors of the article confirm that there is no conflict of interest to declare.

ВКЛАД АВТОРОВ

Все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, одобрив ее (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой ее части.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

All the authors contributed equally to the manuscript, approved the manuscript (the version for publication) and agreed to be accountable for all the aspects of the work to ensure that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

ORCID

E.V. Suntsova <https://orcid.org/0000-0001-8404-1800>
D.D. Baydildina <https://orcid.org/0000-0001-7130-8596>
L.A. Khachatryan <https://orcid.org/0000-0001-7265-0414>
M.N. Sadovskaya <https://orcid.org/0000-0002-7918-680X>
V.E. Matveev <https://orcid.org/0000-0002-8709-5238>
D.A. Venyov <https://orcid.org/0000-0002-0183-1530>
V.A. Bankole <https://orcid.org/0000-0001-9533-6583>
Z.A. Abashidze <https://orcid.org/0000-0002-6314-2132>
G.A. Novichkova <https://orcid.org/0000-0002-2322-5734>
A.A. Maschan <https://orcid.org/0000-0002-0016-6698>

Литература / References

- Bussel J., Cooper N., Boccia R., Zaja F., Newland A. Immune thrombocytopenia. *Expert Rev Hematol* 2021;14(11):1013–25.
- Consolini R., Legitimo A., Caparello M.C. The centenary of immune thrombocytopenia – part 1: revisiting nomenclature and pathogenesis. *Front Pediatr* 2016;4:102.
- Liu X.G., Hou Y., Hou M. How we treat primary immune thrombocytopenia in adults. *J Hematol Oncol* 2023;16(1):4.
- Audia S., Bonnotte B. Emerging therapies in immune thrombocytopenia. *J Clin Med* 2021;10(5):1004.
- Lv Y., Shi H., Liu H., Zhou L. Current therapeutic strategies and perspectives in refractory ITP: What have we learned recently? *Front Immunol* 2022;13:953716.
- Mititelu A., Onisăi M.C., Roșca A., Vlădăreanu A.M. Current understanding of immune thrombocytopenia: a review of pathogenesis and treatment options. *Int J Mol Sci* 2024;25(4):2163.
- Cuker A., Buckley B., Mousseau M.C., Barve A.A., Haenig J., Bussel J.B. Early initiation of second-line therapy in primary immune thrombocytopenia: insights from real-world evidence. *Ann Hematol* 2023;102(8):2051–8.
- Despotovic J.M., Grimes A.B. Pediatric ITP: is it different from adult ITP? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2018;2018(1):405–11.
- Martínez-Carballeira D., Bernardo Á., Caro A., Soto I., Gutiérrez L. Pathophysiology, Clinical manifestations and diagnosis of immune thrombocytopenia: contextualization from a historical perspective. *Hematol Rep* 2024;16(2):204–19.
- Crickx E., Ebbo M., Rivière E., Souchaud-Debouvierie O., Terriou L., Audia S. et al. Combining thrombopoietin receptor agonists with immunosuppressive drugs in adult patients with multirefractory immune thrombocytopenia, an update on the French experience. *Br J Haematol* 2023;202(4):883–9.
- Khellaf M., Viallard J.F., Hamidou M., Cheze S., Roudot-Thoraval F., Lefrere F. et al. A retrospective pilot evaluation of switching thrombopoietic receptor-agonists in immune thrombocytopenia. *Haematologica* 2013;98(6):881–7.
- Suntsova E.V., Maschan A.A., Baydildina D.D., Kalinina I.I., Petrova U.N., Pshonkin A.V., Novichkova G.A. Thrombopoietin receptor agonist switch in children with persistent and chronic severe immune thrombocytopenia: A retrospective analysis in a large tertiary center. *Pediatr Blood Cancer* 2019;66(6):e27704.
- Journeycake J.M. Childhood immune thrombocytopenia: role of rituximab, recombinant thrombopoietin, and other new therapeutics. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012;2012:444–9.
- Provan D., Arnold D.M., Bussel J.B., Chong B.H., Cooper N., Gernsheimer T. et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv* 2019;3(22):3780–817.
- Ghanima W., Cuker A., Michel M. Insights on treatment of adult ITP: algorithm for management and role of multimodal therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2024;2024(1):678–84.
- Miltiados O., Hou M., Bussel J.B. Identifying and treating refractory ITP: difficulty in diagnosis and role of combination treatment. *Blood* 2020;135(7):472–90.
- Nakano T.A., Grimes A.B., Klaassen R.J., Lambert M.P., Neunert C., Rothman J.A. et al. What is in a name: defining pediatric refractory ITP. *Blood Adv* 2024 0;8(19):5112–7.
- Vianelli N., Auteri G., Buccisano F., Carrai V., Baldacci E., Clissa C. et al. Refractory primary immune thrombocytopenia (ITP): current clinical challenges and therapeutic perspectives. *Ann Hematol* 2022;101(5):963–78.
- Rodeghiero F., Stasi R., Gernsheimer T., Michel M., Provan D., Arnold D.M. 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.
- Provan D., Semple J.W. Recent advances in the mechanisms and treatment of immune thrombocytopenia. *EBioMedicine* 2022;76:103820.
- Grace R.F., Lambert M.P. An update on pediatric ITP: differentiating primary ITP, IPD, and PID. *Blood* 2022;140(6):542–55.
- Grainger J.D., Kühne T., Hippenmeyer J., Cooper N. Romiplostim in children with newly diagnosed or persistent primary immune thrombocytopenia. *Ann Hematol* 2021;100(9):2143–54.
- Сунцова Е.В., Чиквина И.И., Садовская М.Н., Коцкая Н.Н., Хачатрян Л.А., Байдильдина Д.Д. и др. Применение ромиплостима при впервые выявленной ИТП у детей. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2020;19(1):18–26. [Suntsova E.V., Chikvina I.I., Sadovskaya M.N., Kot-skaya N.N., Hachatryan L.A., Baydildina D.D. et al. Use of romiplostim for newly diagnosed immune thrombocytopenia in children. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2020;19(1):18–26. (In Russ.)].

24. Abdelwahab O.A., Mechi A., Gahlan S., Hamadein F.E., Kadhim H., Ismail D. et al. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol* 2024;43(2):621–32.
25. Mahévas M., Gerfaud-Valentin M., Moulis G., Terriou L., Audia S., Guenin S. et al. Characteristics, outcome, and response to therapy of multirefractory chronic immune thrombocytopenia. *Blood* 2016;128(12):1625–30.
26. Gudbrandsdottir S., Leven E., Imahiyerobo A., Lee C.S., Bussel J. Combination of thrombopoietin receptor agonists, immunosuppressants and intravenous immunoglobulin as treatment of severe refractory immune thrombocytopenia in adults and children. *Br J Haematol* 2020;89(2):e37–40.
27. Witkowski M., Ryżewska W., Robak T. Thrombopoietin receptor agonist and rituximab combination therapy in patients with refractory primary immune thrombocytopenia. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2024;35(3):108–14.
28. Zhou H., Xu M., Qin P., Zhang H.Y., Yuan C.L., Zhao H.G. et al. A multicenter randomized open-label study of rituximab plus rhTPO vs rituximab in corticosteroid-resistant or relapsed ITP. *Blood* 2015;125(10):1541–7.
29. Revilla N., Corral J., Miñano A., Mingot-Castellano M.E., Campos R.M., Velasco F. et al. Multirefractory primary immune thrombocytopenia; targeting the decreased sialic acid content. *Platelets* 2019;30(6):743–51.
30. Basturk A., Sayin S., Erkurt M.A., Sarici A., Ekinci O., Kum A. et al. A multicenter retrospective analysis on therapeutic plasma exchange in immune thrombocytopenic purpura. *Transfus Apher Sci* 2021;60(5):103246.
31. Al-Samkari H., Neufeld E.J. Novel therapeutics and future directions for refractory immune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2023;203(1):65–78.
32. Strüßmann T., Jung J., Heinz J., Duque Afonso J., Wäsch R., Engelhardt M. et al. Long-term complete remission of refractory severe idiopathic immune thrombocytopenia (ITP) treated with daratumumab. *Ann Hematol* 2023;102(1):245–7.
33. Zoubi I., Warwar A., Perek S., Preis M. Daratumumab and romiplostim combined therapy for a long-standing refractory primary immune thrombocytopenia – case report. *Immunotargets Ther* 2025;14:1–5.
34. Vernava I., Schmitt C.A. Daratumumab as a novel treatment option in refractory ITP. *Blood Cells Mol Dis* 2023;99:102724.
35. Beckman J.D., Rollins-Raval M.A., Raval J.S., Park Y.A., Mazepa M., Ma A. Bortezomib for refractory immune-mediated thrombocytopenia purpura. *Am J Ther* 2018;25(2):e270–2.
36. Crickx E., Audia S., Robbins A., Boutboul D., Comont T., Cheminant M. et al. Daratumumab, an original approach for treating multi-refractory autoimmune cytopenia. *Haematologica* 2021;106(12):3198–201.
37. Al-Samkari H., Bussel J.B. Common-sense combination therapy in refractory immune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2023;202(4):728–30.