

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 12.11.2019
Принята к печати 23.12.2019

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-1-18-26

Применение ромиплостима при впервые выявленной иммунной тромбоцитопении у детей

Е.В. Сунцова¹, И.И. Чиквина¹, М.Н. Садовская¹, Н.Н. Коцкая¹, Л.А. Хачатрян¹, Д.Д. Байдильдина¹, И.И. Калинина¹, У.Н. Петрова¹, А.В. Пшонкин¹, И.Я. Лутфуллин², Е.Н. Лемазина², И.В. Осипова², А.В. Галева², О.С. Наумова², И.В. Фисюн³, Г.В. Быкова⁴, Г.Р. Казарян⁵, А.А. Масчан¹, Г.А. Новичкова¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

² ГАУЗ «Городская детская больница № 1», Казань

³ БУЗ Орловской области «Научно-клинический многопрофильный центр медицинской помощи матерям и детям имени З.И. Круглой», Орел

⁴ ГБУЗ Ставропольского края «Краевая детская клиническая больница», Ставрополь

⁵ БУ Ханты-Мансийского АО – Югры «Нижневартовская окружная клиническая детская больница», Нижневартовск

Контактная информация:
Сунцова Елена Викторовна,
научный сотрудник отдела депрессий
кровообразования, миелоидных лейкозов,
редких и наследственных болезней
НМИЦ детской гематологии, онкологии
и иммунологии им. Дмитрия Рогачева
Минздрава России.
Адрес: 117997, Москва, ГСП-7,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: elena.suncova@fccho-moscow.ru

Иммунная тромбоцитопения (ИТП) – заболевание с гетерогенной клинической картиной. У большинства детей впервые выявленная ИТП является самоограниченным доброкачественным процессом, и хроническая фаза заболевания развивается редко. Клинические проявления в дебюте заболевания сильно различаются: от практически незаметного кожного геморрагического синдрома до тяжелых жизнеугрожающих кровотечений. Общепринятая терапия позволяет достичь тромбоцитарного ответа у большинства пациентов, но у части детей тромбоцитопения оказывается резистентной к проводимой терапии. В статье описан опыт клинического применения ромиплостима у детей с тяжелой резистентной впервые выявленной ИТП. Данное исследование поддержано Независимым этическим комитетом и утверждено решением Ученого совета НМИЦ ДГОИ. Тяжесть геморрагического синдрома значимо уменьшалась после начала терапии ромиплостимом во всех случаях. Длительный полный (тромбоциты $> 100 \times 10^9/\text{л}$) тромбоцитарный ответ был достигнут у пяти из шести пациентов через 4–8 недель от начала терапии. После прекращения терапии у троих детей сохраняется ремиссия длительностью от 1 до 3 лет. Нежелательных явлений, связанных с применением ромиплостима, не было отмечено.

Ключевые слова: иммунная тромбоцитопения, ромиплостим, дети

Сунцова Е.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2020; 19 (1): 18–26.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-1-18-26

Use of romiplostim for newly diagnosed immune thrombocytopenia in children

E.V. Suntsova¹, I.I. Chikvina¹, M.N. Sadovskaya¹, N.N. Kotskaya¹, L.A. Hachatryan¹, D.D. Baydildina¹, I.I. Kalinina¹, U.N. Petrova¹, A.V. Pshonkin¹, I.Ya. Lutfullin², E.N. Lemazina², I.V. Osipova², A.V. Galeeva², O.S. Naumova², I.V. Fisyn³, G.V. Bikova⁴, G.R. Kazaryan⁵, A.A. Maschan¹, G.A. Novichkova¹

¹ Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

² Regional Children's Hospital, Kazan

³ Scientific and Clinical Multidisciplinary Center for Help for Mothers and Children named after Z.I. Kruglaya, Oryol

⁴ Regional Children's Hospital, Stavropol

⁵ Regional Children's Hospital, Nizhnevartovsk

Immune thrombocytopenia (ITP) is a disease with a heterogeneous clinical manifestation. In the majority of children newly diagnosed ITP is a self-limited benign disorder, while chronic ITP develops rarely. The clinical onset of ITP can occur in very different ways: from nearly invisible skin hemorrhage to severe life-threatening bleeding. Conventional treatments promote a response in most patients, but in a small number of children thrombocytopenia is unresponsive. In this article, we describe our experience of the clinical use of romiplostim in children with severe unresponsive newly diagnosed ITP. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology. The severity of bleeding decreased significantly after the start of romiplostim therapy in all cases. Durable complete (platelets $> 100 \times 10^9/\text{l}$) response was achieved in five out of six patients 4 to 8 weeks after starting therapy. Three children have remained in lasting remission for 1 to 3 years after the discontinuation of romiplostim. There were no adverse events associated with romiplostim.

Key words: immune thrombocytopenia, romiplostim, children

Suntsova E.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology, 2020; 19 (1): 18–26.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-1-18-26

© 2020 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 12.11.2019
Accepted 23.12.2019

Correspondence:
Elena V. Suntsova, MD, Department
of hematopoiesis depressions, myeloid
leukemias, rare and inherited diseases,
Dmitry Rogachev National Medical
Research Center of Pediatric Hematology,
Oncology, Immunology Ministry
of Healthcare of Russian Federation.
Address: Russia 117997, Moscow,
Samory Mashela st., 1
E-mail: elena.suncova@fccho-moscow.ru

Первичная иммунная тромбоцитопения (ИТП) – аутоиммунное заболевание, которое характеризуется изолированным транзиторным или персистирующим снижением числа тромбоцитов и проявляется геморрагическим синдромом

различной степени тяжести [1]. Согласно современным представлениям ИТП ассоциирована не только с усиленной иммуноопосредованной деструкцией тромбоцитов, но является также результатом нарушенной продукции тромбоцитов из мегакарио-

цитов в костном мозге [2–4]. В отличие от взрослых, у детей ИТП в большинстве случаев (60–75%) развивается остро и разрешается в течение нескольких дней или недель от начала заболевания вне зависимости от проведения специфической терапии [5, 6]. Другая отличительная черта ИТП у детей – низкая частота развития тяжелой жизнеугрожающей кровоточивости: в среднем частота развития тяжелых (3–4-й степени по шкале ВОЗ [2]) кровотечений – носовых, желудочно-кишечных, маточных – составляет около 3–5%, а частота развития внутричерепных кровоизлияний – около 0,2–0,9% [2, 5]. Между числом тромбоцитов и риском кровотечений имеется очевидная корреляция: приблизительно 75% эпизодов кровоточивости развивается при числе тромбоцитов менее $10 \times 10^9/\text{л}$ [2].

Принимая во внимание эти особенности, многие авторитеты рекомендуют при впервые выявленной ИТП, не сопровождающейся выраженным геморрагическим синдромом, придерживаться тактики наблюдения («*watch and wait*»). В случаях тяжелого течения заболевания, которое характеризуется, в первую очередь, признаками клинически значимой кровоточивости на фоне тромбоцитопении менее $20\text{--}30 \times 10^9/\text{л}$, терапией 1-й линии для детей остаются внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ) в курсовой дозе 1–2 г/кг массы тела и глюкокортикостероиды (ГКС) в стандартной дозе 1–2 мг/кг/сут в эквиваленте преднизолона в течение 2–4 недель с постепенной отменой. Вероятность нормализации и значимого повышения числа тромбоцитов при применении ВВИГ и ГКС одинакова – около 70–90% [2, 3, 5–7].

Вместе с тем в клинической практике регулярно встречаются случаи тяжелого дебюта ИТП с симптомами кровоточивости и/или повышенной угрозой развития кровотечений на фоне экстремально низкого числа тромбоцитов, которые резистентны к препаратам 1-й линии. Обычно в подобных случаях применяют повторные курсы высоких доз ГКС (дексаметазон, метилпреднизолон) или комбинированную терапию ВВИГ + ГКС. Иногда с целью купирования тяжелых кровотечений используют заместительные трансфузии тромбоконцентрата [2]. Эти меры могут помочь временно купировать эпизод кровотечения, но не позволяют достичь стабильного тромбоцитарного ответа. Кроме того, длительная терапия ГКС может быть сопряжена с множеством нежелательных эффектов.

Препараты второй и последующих линий терапии ИТП используют с целью повышения числа тромбоцитов у пациентов с хронической ИТП (> 12 мес. от начала заболевания) или, по крайней мере, при длительности заболевания более 6 мес. Спленэктомия у детей выполняется гораздо реже, чем у взрослых, и практически никогда не рассматривается

в качестве варианта терапии в первые месяцы заболевания. В целом при ИТП у детей в подавляющем большинстве случаев терапевтический выбор делают в пользу медикаментозного лечения, особенно в последнее время, когда список возможных вариантов консервативного лечения расширился за счет появления в клинической практике агонистов тромбоцетиновых рецепторов (ТПО-РА) [1–3].

Лечебный эффект ТПО-РА при ИТП связан с ингибированием апоптоза клеток-предшественников и усилением тромбоцитопоэза путем стимуляции специфических ТПО-рецепторов на мегакариоцитах костного мозга, что приводит к повышению количества циркулирующих в крови тромбоцитов без иммуносупрессивного действия, присущего всем остальным препаратам, применяющимся в лечении ИТП [8]. Многочисленные публикации посвящены результатам исследований ТПО-РА (ромиплостима и элтромбопага) при тяжелой хронической ИТП или длительности заболевания более 6 мес. как у взрослых [9–12], так и у детей [13–16]. По результатам рандомизированных клинических исследований применение ТПО-РА приводит к повышению числа тромбоцитов у большинства пациентов, снижает частоту и тяжесть кровотечений у пациентов с тяжелым хроническим течением ИТП, которые не достигли тромбоцитарного ответа после применения стандартной терапии, в том числе после спленэктомии [17, 18]. Кроме того, у многих реципиентов ТПО-РА удается отменить все остальные иммуносупрессивные препараты, используемые для повышения числа тромбоцитов. Единичные сообщения описывают результаты применения ТПО-РА при впервые выявленной (острой) ИТП при резистентности к препаратам 1-й линии [19, 20]. Опубликованных данных о применении ромиплостима у детей в возрасте до 1 года мы не нашли. В педиатрической клинической практике ТПО-РА обычно рассматривают как вариант консервативной терапии при тяжелой хронической ИТП. Применение ТПО-РА при затяжной фазе ИТП, а тем более в первые 3 мес. от начала заболевания, обсуждается нечасто.

В настоящей статье представлен опыт применения ромиплостима у детей с тяжелой ИТП, резистентной к терапии 1-й линии, в первые 3 мес. от начала заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование поддержано Независимым этическим комитетом и утверждено решением Ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Мы проанализировали истории болезни 157 пациентов с диагнозом «иммунная тромбоцитопения», находившихся на обследовании и лечении в НМИЦ ДГОИ

им. Дмитрия Рогачева Минздрава России. Сбор анамнеза проводили согласно представленным выписным эпикризам. Всем пациентам выполняли обязательные исследования, необходимые для диагностики ИТП [1]. Дополнительные обследования проводили по индивидуальным показаниям. Диагноз и фазу ИТП (впервые выявленная, затяжная, хроническая) устанавливали на основании общепринятых критериев [1].

В анализируемой группе наибольшее количество составили пациенты с хроническим и затяжным (> 3 мес.) течением заболевания (n = 129); у остальных ИТП была впервые выявлена, длительность заболевания составляла менее 3 мес. (n = 28). Среди пациентов с впервые выявленной ИТП двое не получали специфическую терапию в связи с нетяжелым течением тромбоцитопении; еще у одного ребенка была зарегистрирована спонтанная нормализация числа тромбоцитов. Остальные дети получали общепринятую терапию 1-й линии с применением только ВВИГ (n = 3) или ВВИГ + ГКС (n = 22); у 18 из них был достигнут оптимальный тромбоцитарный ответ и купирован геморрагический синдром, а у 7 пациентов ИТП характеризовалась тяжелым течением и резистентностью к препаратам 1-й линии. Часть детей с резистентным течением заболевания в ходе дальнейшей терапии получала агонист тромбопоэтиновых рецепторов – ромиплостим. Решение о начале терапии ТПО-РА для каждого пациента принимали индивидуально.

Критерием для начала терапии было тяжелое, требующее постоянной медикаментозной терапии течение заболевания в сочетании с резистентностью или достижением лишь частичного крайне непродолжительного (3–7 дней) тромбоцитарного ответа при применении терапии 1-й линии (повторные курсы ВВИГ и ГКС). Родители всех пациентов подписали письменное информированное согласие на проведение лечения.

Мы провели ретроспективное исследование переносимости, эффективности и токсичности ромиплостима в данной небольшой группе пациентов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего терапию ромиплостимом при впервые выявленной ИТП получили 6 детей в возрасте от 3 мес. до 7 лет, в том числе 5 мальчиков и одна девочка. Длительность ИТП во всех случаях составляла менее 3 мес. В трех случаях вероятным триггером заболевания были профилактические вакцинации, в остальных – перенесенные вирусные инфекции, в двух случаях (пациенты № 1 и № 3) подтвержденные методом ПЦР, – парвовирусная и цитомегаловирусная (ЦМВ). Пациентка с ЦМВ получила терапию ганцикловиром.

До начала терапии количество тромбоцитов у пациентов составляло $1-7 \times 10^9/\text{л}$. У троих детей отмечали клинически значимые кровотечения; у остальных детей в возрасте 3–5 мес. – экстремальную тромбоцитопению и кожный геморрагический синдром. Демографические данные пациентов и характеристики ИТП представлены в *таблице*.

Ромиплостим был назначен 5 пациентам – инициально в максимальной дозе 10 мкг/кг/нед.; одному ребенку дозу повышали постепенно. Общая длительность терапии составила от 5 до 38 нед. Помимо ромиплостима, двое детей дополнительно получали комбинированную терапию: ГКС + ритуксимаб (пациент № 1) и ВВИГ (множественные повторные курсы) + ГКС + ритуксимаб (пациент № 2); одна (пациент № 3) нуждалась в заместительных трансфузиях тромбоконцентратом; один (пациент № 4) получал ромиплостим в комбинации с ВВИГ и тромбоконцентратом на первой неделе терапии; одному ребенку после начала терапии ромиплостимом дополнительная терапия не потребовалось (пациент № 5); одному (пациент № 6) дополнительно потребовался курс ВВИГ.

За время лечения у 5 из 6 пациентов был достигнут полный стабильный тромбоцитарный ответ (число тромбоцитов $> 100 \times 10^9/\text{л}$). Интервал до достижения ответа составил 4–8 нед. Длительность наблюдения за пациентами в этой группе – от 1,5 мес. до 3 лет. У 3 пациентов полный ответ сохраняется после отмены ромиплостима в течение 1; 2 и 3 лет соответственно; один пациент продолжает получать ромиплостим; одна пациентка с достигнутым ответом потеряна для длительного наблюдения. Пациент, не достигший стабильного ответа на комбинированную терапию, продолжил получать ВВИГ «по требованию»; через 20 мес. от начала заболевания ему успешно выполнили спленэктомию.

Тяжесть геморрагического синдрома после начала терапии ромиплостимом во всех случаях значительно уменьшалась. За период наблюдения в исследуемой группе пациентов нежелательных явлений, связанных с применением ТПО-РА, не отмечено. Динамика числа тромбоцитов во время проведении терапии представлена на *рисунке*.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ (пациент № 5)

Мальчик рожден от второй беременности, вторых срочных родов путем кесарева сечения с нормальными массо-ростовыми показателями. При выписке из роддома число тромбоцитов составляло $275 \times 10^9/\text{л}$. В возрасте 2 мес. ребенку проведена вакцинация против вирусного гепатита В и пневмококка. Через 2 нед. ребенок был госпитализирован в стационар по месту жительства в связи с жалобами на появ-

Таблица

Демографические данные пациентов и характеристики иммунной тромбоцитопении

Table

Patient's demographic data and characteristics of Immune thrombocytopenia

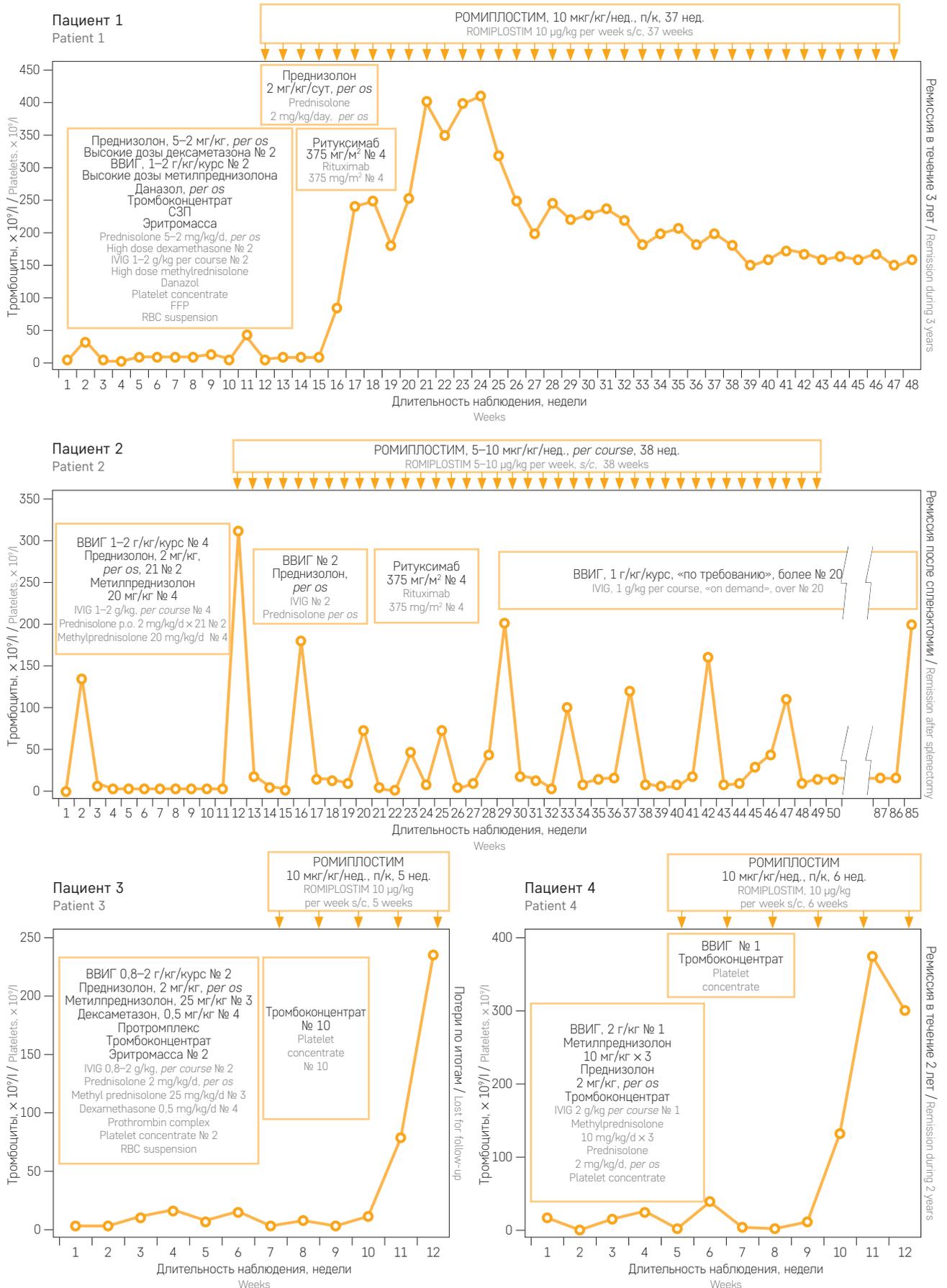
№	Пол Gender	Возраст Age	Длительность ИТП Duration of ITP	Геморрагический синдром Hemorrhagic syndrome	Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$ Platelets, $\times 10^9/\text{l}$	Предшествующая терапия Previous treatment	Доза ромиплостима, мкг Dosage of romiplostim, μg	Длительность терапии ромиплостимом Duration of therapy with romiplostim	Дополнительная терапия Concomitant therapy	Результат Result
№1	М M	7 лет 7 years	11 недель 11 weeks	Кожный, носовые и ЖКТ кровотечения, макрогематурия (2–3 ст.) Cutaneous, nasal and gastrointestinal tract bleeding, hematuria (gr. 2–3)	7	ВВИГ № 2 Преднизолон, <i>per os</i> Дексаметазон № 2 Метилпреднизолон Даназол Тромбоконцентрат СЗП Эритромаасса IVIГ № 2 Prednisolone <i>per os</i> Dexamethasone № 2 Methylprednisolone Danazol Platelet concentrate FFP RBC suspension	10	37 недель 37 weeks	Преднизолон Ритуксимаб Prednisolone Rituximab	Ответ через 4 нед., ремиссия 3 года Response in 4 weeks, remission during 3 years
№2	М M	2 года 2 years	11 недель 11 weeks	Кожный, носовые кровотечения (2 ст.) Cutaneous, epistaxis (gr. 2)	5	ВВИГ № 4 Метилпреднизолон Преднизолон, <i>per os</i> № 2 IVIГ № 4 Methylprednisolone Prednisolone <i>per os</i> № 2	5–10	38 недель 38 weeks	ВВИГ > № 20 курсов Преднизолон <i>per os</i> Ритуксимаб IVIГ > № 20 курсов Prednisolone <i>per os</i> Rituximab	Ремиссия после спленэктомии Remission after splenectomy
№3	Д F	4 мес. 4 months	7 недель 7 weeks	Кожный, слизистый, кровотечения из мест инъекций, ЖКТ (3 ст.) Cutaneous, mucosal, gastrointestinal tract and bleeding from injection sites (gr. 3)	4	ВВИГ № 2 Преднизолон, <i>per os</i> Метилпреднизолон Дексаметазон Протромбиновый комплекс Тромбоконцентрат Эритромаасса IVIГ № 2 Prednisolone <i>per os</i> Methylprednisolone Dexamethasone Prothrombin complex Platelet concentrate RBC suspension	10	5 недель 5 weeks	Тромбоконцентрат Platelet concentrate	Ответ через 4 нед., потеряна для наблюдения с ответом Response in 4 weeks; lost for follow-up with response
№4	М M	5 мес. 5 months	5 недель 5 weeks	Кожный Cutaneous	3	ВВИГ Метилпреднизолон Преднизолон, <i>per os</i> Тромбоконцентрат IVIГ Methylprednisolone Prednisolone <i>per os</i> Platelet concentrate	10	6 недель 6 weeks	ВВИГ Тромбоконцентрат IVIГ Platelet concentrate	Ответ через 6 нед., ремиссия 2 года Response in 6 weeks, remission during 2 years
№5	М M	3 мес. 3 months	8 недель 8 weeks	Кожный Cutaneous	1	ВВИГ № 3 Преднизолон, <i>per os</i> Метилпреднизолон № 2 Тромбоконцентрат IVIГ № 3 Prednisolone <i>per os</i> Methylprednisolone № 2 Platelet concentrate	10	21 неделя 21 weeks	Не было No	Ответ через 4 нед., ремиссия 1 год Response in 4 weeks; remission during 1 year
№6	М M	3 мес. 3 months	6 недель 6 weeks	Кожный Cutaneous	1	ВВИГ № 3 Преднизолон, <i>per os</i> Метилпреднизолон Тромбоконцентрат IVIГ № 3 Prednisolone <i>per os</i> Methylprednisolone Platelet concentrate	10	30 недель 30 weeks	ВВИГ IVIГ	Ответ через 8 нед., терапия продолжается Response in 8 weeks, therapy continues

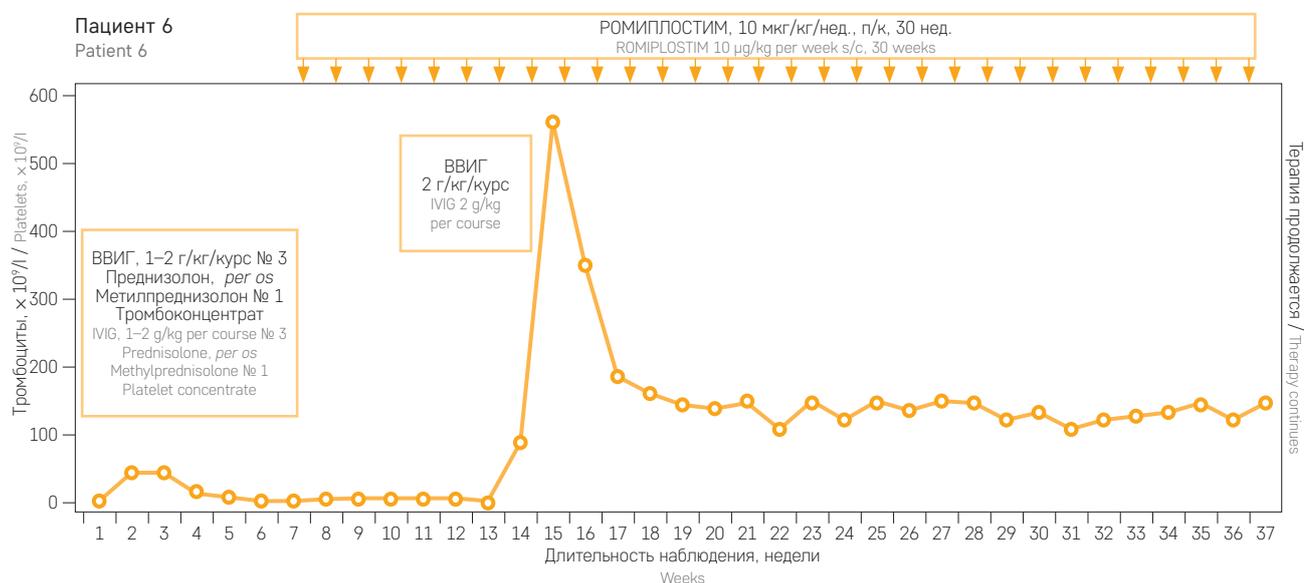
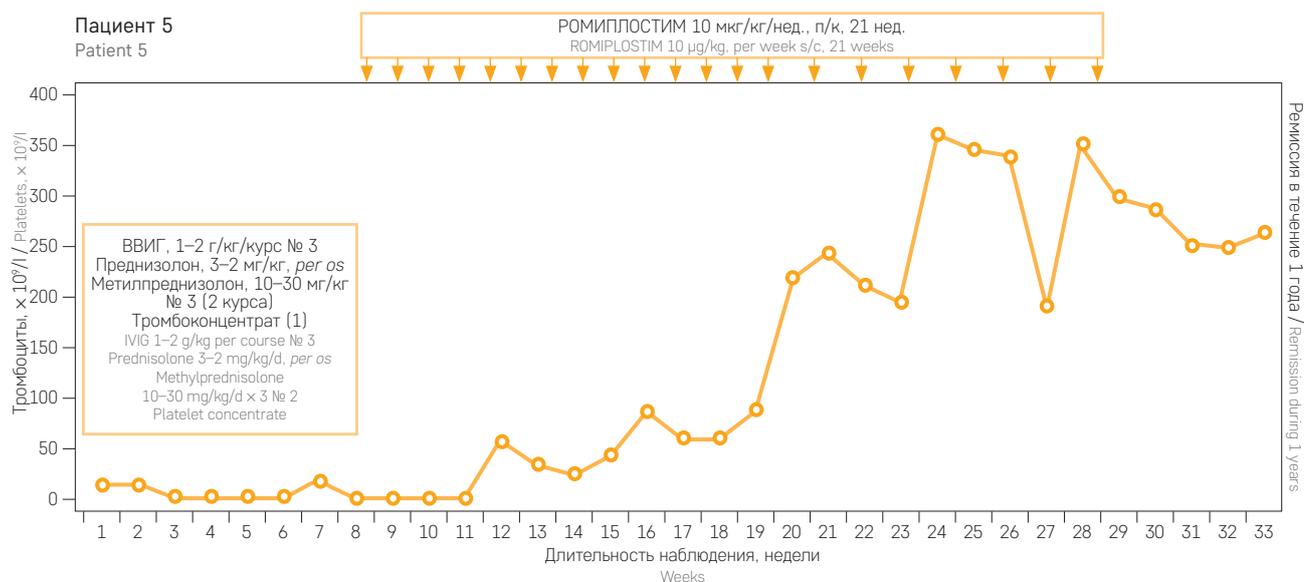
Рисунок

Динамика числа тромбоцитов у пациентов во время терапии

Figure

Dynamics of platelet count in patients during therapy





ление мелкоочечной геморрагической сыпи на коже с тенденцией к быстрому распространению и развитием кровоизлияний в слизистую оболочку верхнего неба. Других физикальных особенностей во время осмотра не отмечено. При лабораторном обследовании в общем анализе крови выявлена изолированная тромбоцитопения (лейкоциты – $7,2 \times 10^9/l$; нейтрофилы – 25%; лимфоциты – 69%; моноциты – 6%; гемоглобин – 123 г/л; тромбоциты – $5 \times 10^9/l$).

По данным других обследований: биохимический анализ крови – все исследованные показатели в пределах возрастной нормы; инфекционный скрининг – ВИЧ, гепатиты, ПЦР ЦМВ, ЭБВ, герпес не обнаружены; уровень сывороточных иммуноглобулинов до начала терапии ВВИГ не определялся; миелограмма – костный мозг умеренно гипоклеточный, полиморфный, мегакариоциты (МКЦ) представлены в достаточном количестве. Таким образом, на основании данных анамнеза, физикального осмотра и лабораторных обследований был установлен

диагноз «иммунная тромбоцитопения, впервые выявленная». Учитывая возраст ребенка, крайне низкое число тромбоцитов и нарастающий кожно-слизистый геморрагический синдром, состояние расценено как тяжелое. В соответствии с общепринятыми рекомендациями ведения пациентов с впервые выявленной ИТП принято решение о начале терапии. Терапию 1-й линии ИТП: ВВИГ в курсовой дозе 2 г/кг; метилпреднизолон – 10 мг/кг, № 3; преднизолон – 2 мг/кг, *per os*, 21 день; повторный курс: ВВИГ – 1 г/кг; метилпреднизолон – 30 мг/кг, № 3, проводили в течение 8 нед., без эффекта; число тромбоцитов оставалось низким (*max* – до $19 \times 10^9/l$), геморрагический синдром уменьшался лишь временно.

Учитывая отсутствие тромбоцитарного ответа после проведения повторных курсов терапии 1-й линии, состояние было расценено как резистентное течение ИТП. По результатам проведенного исследования выявлена нормальная экспрессия белка WASP. Начата терапия агонистами ТПО-ре-

цепторов (выполнена первая инъекция ромиплостима в дозе 10 мкг/кг). С целью поиска возможных альтернативных причин тромбоцитопении продолжили обследование. При повторном исследовании миелограммы: пунктаты со сниженной клеточностью, полиморфны по составу, бласты 5–6% различных линий дифференцировки, мегакариоцитарный росток расширен, единичные МКЦ со скудной отшнуровкой тромбоцитов; при морфологическом исследовании мазка крови описаны крупные формы тромбоцитов; по данным УЗ-исследования и КТ органов брюшной полости патологии не выявлено.

Кровь пациента была направлена на молекулярно-генетическое исследование для исключения возможного дебюта других первичных иммунодефицитных состояний, синдромов врожденной костномозговой недостаточности или врожденных форм тромбоцитопении. В связи с отсутствием даже временного тромбоцитарного ответа на проводимую терапию ВВИГ и ГКС и сохранение клинически значимого геморрагического синдрома было принято решение о продолжении терапии ромиплостимом в дозе 10 мкг/кг в неделю. Через 4 нед. от начала терапии ромиплостимом число тромбоцитов достигло $50 \times 10^9/\text{л}$, геморрагический синдром постепенно разрешился. Потребности в проведении дополнительной терапии ВВИГ и ГКС с момента начала терапии ромиплостимом не было. Пациента выписали под амбулаторное наблюдение. В общем анализе крови поддерживалось число тромбоцитов не менее $200 \times 10^9/\text{л}$, в связи с этим было решено постепенно уменьшать кратность введения ромиплостима (через 10 дней, затем через 14 дней) под контролем числа тромбоцитов. Терапия ромиплостимом была полностью остановлена через 21 нед. Ребенок находится в ремиссии заболевания без терапии более одного года. По результатам генетических исследований специфических мутаций не обнаружено, диагноз ИТП подтвержден.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

ИТП – заболевание с достаточно гетерогенной клинической картиной. Несмотря на то что у большинства детей это заболевание имеет благоприятный прогноз и тромбоцитопения разрешается в течение первых месяцев болезни, часть пациентов (23,1–47,3%) страдает от тромбоцитопении более 6 мес., а 10–20% – более 12 мес. [5, 21]. Клинические проявления в дебюте заболевания также могут сильно отличаться – от практически незаметного кожного геморрагического синдрома до тяжелых кровотечений. Риск развития жизнеугрожающих кровотечений у детей в целом оценивается как низкий, но предсказать вероятность развития тяжелой кровоте-

чивости в каждой клинической ситуации достаточно сложно. При этом яркий геморрагический синдром в дебюте ИТП у детей младшего возраста – один из критериев благоприятного исхода заболевания [6]. Ответ на проводимую терапию тоже вариателен, а у некоторых пациентов тромбоцитопения оказывается резистентной к общепринятой терапии. Истинная резистентность ИТП к препаратам 1-й линии, вероятно, связана с различными патогенетическими механизмами развития этого заболевания [21, 22]. Вместе с тем не следует забывать, что ИТП остается диагнозом исключения; во всех случаях отсутствия ответа на ИТП-специфическую терапию рекомендуется проведение дополнительного обследования с целью исключения возможных альтернативных причин тромбоцитопении [5, 23]. Выбор терапевтической тактики в случаях резистентности неоднозначен. Учитывая, что у большинства детей ИТП имеет благоприятный прогноз, слишком агрессивная тактика терапии не всегда оправдана. В связи с этим в случаях тяжелого дебюта ИТП в сочетании с резистентностью к общепринятой терапии 1-й линии привлекательными выглядят альтернативные безопасные терапевтические подходы, например, более раннее назначение ТПО-РА [19].

В представленной группе пациентов впервые выявленная ИТП характеризовалась признаками тяжелой кровоточивости или повышенным риском ее развития на фоне экстремально низкого числа тромбоцитов. При этом не было отмечено сколько-нибудь продолжительного ответа на общепринятую терапию. В качестве дальнейшего консервативного лечения с целью повышения числа тромбоцитов до безопасных значений шести детям была инициирована терапия с применением ромиплостима. Учитывая необходимость быстрого достижения безопасного значения числа тромбоцитов, практически во всех случаях препарат изначально назначали в дозе 10 мкг/кг. Несмотря на применение максимальных доз, все дети переносили терапию удовлетворительно; нежелательных явлений, связанных с применением ромиплостима, не зафиксировано. В одном случае при совместном назначении с ВВИГ отмечен однократный эпизод тромбоцитоза ($> 400 \times 10^9/\text{л}$). В большинстве случаев удовлетворительный тромбоцитарный ответ, которого ранее не удавалось достичь при применении стандартной терапии, был получен в среднем в течение 4 нед. Принимая во внимание, что большинство пациентов получало не монотерапию ромиплостимом, а комбинированную терапию, достоверно оценить эффективность ромиплостима можно не во всех случаях. Тем не менее у большинства детей был получен стабильный ответ, которого ранее не удавалось достичь на стандартной терапии, а у некоторых – ремиссия ИТП (> 6 мес. без терапии). Возможно,

такой эффект можно объяснить спонтанным восстановлением количества тромбоцитов, а применение ТПО-РА лишь позволило дождаться отсроченного ответа.

В данной группе курс ромиплостима оказался менее продолжительным, в отличие от случаев клинического применения ТПО-РА при хронической ИТП у детей, когда терапию приходится продолжать годами. Кроме того, у 5 пациентов, четверо из которых были в возрасте до 1 года, одновременно с началом терапии ромиплостимом продолжался дифференциально-диагностический поиск с целью исключения других возможных причин тромбоцитопении. Поскольку изолированная тромбоцитопения у детей нередко может быть дебютом врожденных синдромов костномозговой недостаточности, приобретенной аплазии кроветворения и первичных иммунодефицитных состояний, при которых длительное применение ГКС может привести к инфекционным осложнениям, это стало дополнительным аргументом в пользу выбора терапии препаратами, не обладающими иммуносупрессивным действием. Во всех проанализированных случаях альтернативные причины тромбоцитопении не выявлены.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ромиплостим – агонист тромбопозитиновых рецепторов – безопасный вид консервативной терапии, который может эффективно повышать число тромбоцитов до безопасного значения не только при хронической ИТП, но и в ранней фазе заболевания при резистентности к общепринятой терапии. С одной стороны, применение ромиплостима при впервые выявленной фазе заболевания позволяет избежать назначения длительной иммуносупрессивной терапии или отодвинуть ее на более поздние сроки, когда

заболевание станет хроническим; в ряде случаев можно дождаться отсроченного восстановления количества тромбоцитов; с другой стороны – может обеспечить более безопасный период ожидания результатов дообследований, необходимых для исключения альтернативных причин тромбоцитопении и принятия решения о дальнейшей тактике терапии.

Для детей с тяжелой впервые выявленной ИТП, с кровоточивостью или непредсказуемой угрозой развития кровотечений на фоне экстремальной тромбоцитопении в сочетании с резистентностью к общепринятой терапии, клинически оправдано краткосрочное применение препарата из группы ТПО-РА, ромиплостима.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Suntsova E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8404-1800>
Chikvina I.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5067-8288>
Sadovskaya M.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7918-680X>
Kotskaya N.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2787-6005>
Hachtryan L.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7265-0414>
Baydildina D.D. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7130-8596>
Kalinina I.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0813-5626>
Petrova U.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1258-8281>
Pshonkin A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2057-2036>
Lutfullin I.Ya. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0224-2746>
Lemazina E.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6569-6390>
Osipova I.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9833-5156>
Galeeva A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7527-9507>
Naumova O.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6929-7338>
Fisyun I.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9050-7822>
Bikova G.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6552-4257>
Kazaryan G.R. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1881-7444>
Maschan A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0016-6698>
Novichkova G.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2322-5734>

Литература

- 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 Mar 12; 113 (11): 2386–93.
- Provan D., Stasi R., Newland A.C., Blanchette V.S., Bolton-Maggs P., Bussel J.B., et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010 Jan 14; 115 (2): 168–86.
- Масчан А.А., Румянцев А.Г. Иммунная тромбоцитопения у детей: от консенсуса в терминологии к консенсусу в лечении. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунологии в педиатрии* 2010; 1: 5–13.
- Nugent D., McMillan R., Nichol J.L., Slichter S.J. Pathogenesis of chronic immune thrombocytopenia: increased platelet destruction and/or decreased platelet production. *Br J Haematol* 2009 Sep; 146 (6): 585–96.
- Nugent D.J. Immune thrombocytopenic purpura of childhood. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006: 97–103.
- Blanchette V.S., Carcao M. Childhood acute immune thrombocytopenic purpura: 20 years later. *Semin Thromb Hemost* 2003 Dec; 29 (6): 605–17.
- Beck C.E., Nathan P.C., Parkin P.C., Blanchette V.S., Macarthur C. Corticosteroids versus intravenous immune globulin for the treatment of acute immune thrombocytopenic purpura in children: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr* 2005 Oct; 147 (4): 521–7.

8. Kuter D.J. The biology of thrombopoietin and thrombopoietin receptor agonists. *Int J Hematol* 2013 Jul; 98 (1): 10–23.
9. Bussel J.B., Kuter D.J., Pullarkat V., Lyons R.M., Guo M., Nichol J.L. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood* 2009 Mar 5; 113 (10): 2161–71.
10. Khellaf M., Michel M., Quittet P., Viallard J.F., Alexis M., Roudot-Thoraval F., et al. Romiplostim safety and efficacy for immune thrombocytopenia in clinical practice: 2-year results of 72 adults in a romiplostim compassionate-use program. *Blood* 2011 Oct 20; 118 (16): 4338–45.
11. Bussel J.B., Cheng G., Saleh M.N., Psaila B., Kovaleva L., Meddeb B., et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2007 Nov 29; 357 (22): 2237–47.
12. Saleh M.N., Bussel J.B., Cheng G., Meyer O., Bailey C.K., Arning M., Brainzsky A. EXTEND Study Group. Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia: results of the long-term, open-label EXTEND study. *Blood* 2013 Jan 17; 121 (3): 537–45.
13. Bussel J.B., Buchanan G.R., Nugent D.J., Gnarra D.J., Bomgaars L.R., Blanchette V.S., et al. A randomized, double-blind study of romiplostim to determine its safety and efficacy in children with immune thrombocytopenia. *Blood* 2011; 118: 28–36.
14. Bussel J.B., Hsieh L., Buchanan G.R., Stine K., Kalpathi R., Gnarra D.J., et al. Long-term use of the thrombopoietin-mimetic romiplostim in children with severe chronic immune thrombocytopenia (ITP). *Pediatr Blood Cancer* 2015 Feb; 62 (2): 208–13.
15. Bussel J.B., de Miguel P.G., Despotovic J.M., Grainger J.D., Sevilla J., Blanchette V.S., et al. Eltrombopag for the treatment of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia (PETIT): a randomised, multicentre, placebo-controlled study. *Lancet Haematol* 2015; 2: e315–25.
16. Grainger J.D., Locatelli F., Chotsampancharoen T., Donyush E., Pongtanakul B., Komvilaisak P., et al. Eltrombopag for children with chronic immune thrombocytopenia (PETIT2): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 386: 1649–58.
17. Kuter D.J., Bussel J.B., Lyons R.M., Pullarkat V., Gernsheimer T.B., Senecal F.M., et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2008 Feb 2; 371 (9610): 395–403.
18. Cheng G., Saleh M.N., Marcher C., Vasey S., Mayer B., Aivado M., et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet* 2011 Jan 29; 377 (9763): 393–402.
19. Neunert C., Despotovic J., Haley K., Lambert M.P., Nottage K., Shimano K., et al. Pediatric ITP Consortium of North America (ICON). Thrombopoietin receptor agonist use in children: data from the pediatric ITP consortium of North America ICON2 study. *Pediatr Blood Cancer* 2016 Aug; 63 (8): 1407–13.
20. Kuter D.J., Newland A., Chong B.H., Rodeghiero F., Romero M.T., Pabinger I., et al. Romiplostim in adult patients with newly diagnosed or persistent immune thrombocytopenia (ITP) for up to 1 year and in those with chronic ITP for more than 1 year: a subgroup analysis of integrated data from completed romiplostim studies. *Br J Haematol* 2019 May; 185 (3): 503–13.
21. Neunert C., Lim W., Crowther M., Cohen A., Solberg L.Jr., Crowther M.A. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011 Apr 21; 117 (16): 4190–207.
22. Consolini R., Legitimo A., Caparello M.C. The Centenary of Immune Thrombocytopenia – Part 1: Revising Nomenclature and Pathogenesis. *Front Pediatr* 2016 Oct 19; 4: 102.
23. Сунцова Е.В., Байдильдина Д.Д., Калинина И.И., Петрова У.Н., Пшонкин А.В., Хачатрян Л.А. и др. Спектр дифференциальной диагностики иммунной тромбоцитопении у детей. *Педиатрия* 2019; 98 (4): 62–71/