

© 2021 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 17.04.2021
Принята к печати 19.05.2021

DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-12-25

Агонисты рецепторов тромбопоэтина в лечении тяжелой затяжной и хронической иммунной тромбоцитопении у детей: клинические данные НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева

Е.В. Сунцова, А.А. Масчан, О.Н. Мироненко, Д.Д. Байдильдина, И.И. Калинина, М.Н. Корсантия, Н.Н. Коцкая, Ж.А. Кузьминова, Г.С. Овсянникова, У.Н. Петрова, А.В. Пшонкин, М.Н. Садовская, Т.Ю. Салимова, Н.М. Трубина, Д.В. Федорова, Г.А. Новичкова

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

Контактная информация:

Сунцова Елена Викторовна,
научный сотрудник отдела депрессий
крововетворения, миелоидных лейкозов,
редких и наследственных болезней ФГБУ
«НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: elena.suncova@fchco-moscow.ru

Агонисты тромбопоэтиновых рецепторов (ТПО-РА) – ромиплостим и элтромбопаг – значительно изменили возможности медикаментозной терапии тяжелой затяжной и хронической иммунной тромбоцитопении (ИТП). В настоящей статье представлены результаты ретроспективного исследования эффективности и безопасности ТПО-РА у пациентов в возрасте до 18 лет. Исследование поддержано независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. В исследование были включены 68 пациентов, которым проведено 89 курсов ТПО-РА (44 курса ромиплостима и 45 курсов элтромбопага). Медиана возраста пациентов на момент начала терапии – 6,5 года. Все пациенты получали предшествующую ИТП-направленную терапию 1–6-й линий. Медиана длительности заболевания составила 15,8 мес. Перед началом терапии ТПО-РА большинство пациентов имели экстремальную тромбоцитопению с симптомами кровоточивости. Тромбоцитарный ответ на ТПО-РА в большинстве случаев достигался в первые 2 мес от начала лечения. Терапевтически эффективная доза ромиплостима составила в среднем 10 мкг/кг/нед, элтромбопага – 75 мг/сут. Половина пациентов группы ромиплостима и 62% больных группы элтромбопага не нуждались в дополнительной терапии. Большинство пациентов (75,6–81,8%) достигли общего ответа, но только около 50% – длительного тромбоцитарного ответа (> более 24 нед). Шесть пациентов сохранили полный ответ после отмены ТПО-РА. Все нежелательные явления (НЯ) терапии ТПО-РА были транзиторными, наиболее частые из них тромбоцитоз (18,2–22,2%) и повышение печеночных трансаминаз при применении элтромбопага (28,9%). По причине развития НЯ терапия ТПО-РА отменена в 6 случаях. Два НЯ расценены как серьезные. Результаты исследования показали, что ТПО-РА у детей с тяжелой затяжной и хронической ИТП могут безопасно повышать число тромбоцитов, снижая риск развития спонтанной угрожающей жизни кровоточивости, у половины пациентов. Применение ТПО-РА позволяет избежать назначения длительной иммуносупрессивной терапии и выполнения спленэктомии либо отодвинуть их на более поздние сроки, в исключительных случаях возможно добиться ремиссии ИТП.

Ключевые слова: иммунная тромбоцитопения, дети, агонисты тромбопоэтиновых рецепторов, ромиплостим, элтромбопаг

Сунцова Е.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (3): 12–25.
DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-12-25

Thrombopoietin receptor agonists for the treatment of severe persistent and chronic immune thrombocytopenia in children: clinical data of Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology

E.V. Suntsova, A.A. Maschan, O.N. Mironenko, D.D. Baydildina, I.I. Kalinina, M.N. Korsantya, N.N. Kotskaya, Z.A. Kuzminova, G.S. Ovsyannikova, U.N. Petrova, A.V. Pshonkin, M.N. Sadovskaya, T.Yu. Salimova, N.M. Trubina, D.V. Fedorova, G.A. Novichkova

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

Thrombopoietin receptor agonists (TPO-RA) – romiplostim and eltrombopag – changed considerably the therapeutic options for severe persistent and chronic immune thrombocytopenia (ITP). The article presents the results of a retrospective study of TPO-RA efficacy and safety in patients under 18 years of age. The study was approved by the Independent Ethics Committee and Scientific Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. Sixty-eight children had a total of 89 courses of TPO-RA (44 romiplostim and 45 eltrombopag). Their median age was 6.5 years. The median ITP duration was 15.8 months. All patients received previous ITP therapy (1–6 lines). Before the initiation of TPO-RA, the majority of patients had thrombocytopenia with bleeding. In most cases, the platelet response was achieved within the first 2 months of treatment. The average effective doses of romiplostim and eltrombopag were 10 µg/kg per week and 75 mg per day, respectively. Half of patients in romiplostim group and 62% of patients in eltrombopag group did not require extra therapy. The majority of patients (75.6–81.8%) achieved an overall response, but only near 50% achieved a durable (more than 24 weeks) platelet response. Six patients sustained the response after TPO-RA discontinuation. The most common adverse events (AE) of TPO-RA therapy were transient elevation in hepatic enzymes in eltrombopag group (28.9%) and thrombocytosis (18.2–22.2%) in both groups. In 6 cases the therapy was discontinued due to AEs. Two AEs were serious. Our results demonstrate that TPO-RA could safely increase platelet counts and decrease the risk of spontaneous life-threatening bleeding in nearly half of children with severe persistent and chronic ITP. TPO-RA could help to avoid long-term immunosuppressive therapy and splenectomy or delay them and the ITP remission is possible in some cases.

Key words: *immune thrombocytopenia, children, thrombopoietin receptor agonists, romiplostim, eltrombopag*

Suntsova E.V., et al. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2021; 20 (3): 12–25.
DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-12-25

© 2021 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 17.04.2021

Accepted 19.05.2021

Correspondence:

Elena V. Suntsova, a Researcher at the Department of Depression of Hematopoiesis, Myeloid Leukemia, Rare and Hereditary Diseases, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation Address: 1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia
E-mail: elena.suncova@fccho-moscow.ru

Иммунная тромбоцитопения (ИТП) – приобретенное иммуноопосредованное заболевание, характеризующееся изолированным снижением числа тромбоцитов в периферической крови и предрасположенностью к развитию спонтанной кровоточивости различной степени выраженности [1]. За последние десятилетия представления о механизмах снижения числа тромбоцитов при ИТП значительно усложнились [2–4]. Открытие и выделение эндогенного тромбопоэтина (ТПО), цитокина, регулирующего мегакариоцитопоз, привели к разработке новых методов лечения тяжелых форм ИТП [5–7]. Агонисты рецепторов ТПО (ТПО-РА) – ромиплостим (РМП) и элтромбопаг (ЭЛТ), взаимодействуя со специфическими ТПО-рецепторами, активируют внутриклеточные антиапоптотические пути, усиливают пролиферацию и дифференцировку мегакариоцитов из клеток-предшественников костного мозга (КМ) и способствуют увеличению выработки тромбоцитов [8–12]. Многочисленные, в том числе рандомизированные, клинические исследования показали эффективность ТПО-РА в достижении тромбоцитарных ответов при приемлемом профиле токсичности у взрослых [13–19] и детей [20–25]. В настоящей работе представлены собственные результаты ретроспективного исследования эффективности и безопасности применения ТПО-РА при тяжелой затяжной и хронической ИТП у детей и подростков.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование поддержано независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Обработаны медицинские документы пациентов, направленных в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России с диагнозом ИТП. ИТП диагностировали на основании общепринятых критериев при отсутствии признаков вторичной тромбоцитопении и классифицировали согласно рекомендациям консенсусной конференции [26, 27]. Тяжесть геморрагического синдрома оценивали по клинической шкале кровотечений у детей с ИТП [27]. В исследование включали пациентов 1–18 лет с тяжелой затяжной и хронической ИТП или с рецидивом заболевания, получивших 1 вид предшествующей терапии и более, с числом тромбоцитов в периферической крови $< 30 \times 10^9/\text{л}$ и/или имевших проявления клинически значимой кровоточивости (II–IV степени), требующих проведения ИТП-направленной терапии. Из исследования исключали пациентов с впервые выявленной ИТП, вторичной иммунной и врожденной тромбоцитопенией и другими гематологическими заболеваниями, сопровождающимися снижением числа тромбоцитов, а также участников международных клини-

ческих исследований ТПО-РА. Вид ТПО-РА выбирали без применения процедуры рандомизации. Пациенты и/или их законные представители подписали информированное согласие на лечение. Режимы назначения ТПО-РА представлены в *таблице 1*. Целевым числом тромбоцитов считали $50\text{--}200 \times 10^9/\text{л}$. При кровотечениях или угрозе их развития на фоне уровня тромбоцитов $< 10\text{--}20 \times 10^9/\text{л}$ совместно с ТПО-РА применяли дополнительное лечение «по требованию», как правило, внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ) и/или глюкокортикостероиды (ГКС). При превышении целевых значений тромбоцитов (без применения дополнительных видов терапии) дозу ТПО-РА титровали индивидуально за счет временных перерывов, уменьшения разовых доз или увеличения интервалов между введениями (приемами). Возобновляли терапию при возвращении в целевой диапазон. При отсутствии, утрате ответа или развитии нежелательных явлений (НЯ) на терапии одним выбранным ТПО-РА некоторым пациентам проводили замену на другой.

Эффективность ТПО-РА оценивали по достижению тромбоцитарного ответа: полный ответ (ПО) – тромбоциты $> 100 \times 10^9/\text{л}$, частичный ответ (ЧО) – тромбоциты $> 30 \times 10^9/\text{л}$ или повышение на $20 \times 10^9/\text{л}$ относительно базального значения (среднее число тромбоцитов в нескольких анализах перед началом использования ТПО-РА без применения другой терапии) без кровотечений. Для характеристики длительности поддержания тромбоцитарного ответа предложены следующие определения: общий ответ – удовлетворение критериям ПО или ЧО длительностью ≤ 2 нед, повторяющийся ответ – > 2 нед и < 24 нед, длительный ответ –

≥ 24 нед периода терапии. Характер длительного ответа оценивали по стабильности числа тромбоцитов: стабильный ответ – поддержание тромбоцитов в диапазоне целевых значений; флюктуирующий ответ – значительное колебание числа тромбоцитов с преимущественным пребыванием в пределах целевого диапазона при терапии в постоянной дозе и без применения других препаратов; убывающий ответ – снижение числа тромбоцитов ниже целевых значений после 24 нед и более, несмотря на продолжение терапии в постоянной дозе. Отсутствие ответа – сохранение базального числа тромбоцитов \pm кровотечения на терапии ТПО-РА. Потеря ответа – снижение числа тромбоцитов до базального значения или ниже \pm кровотечения при продолжении терапии или снижении дозы, или после отмены ТПО-РА. Ремиссия – сохранение тромбоцитарного ответа ≥ 6 мес после прекращения терапии ТПО-РА. Длительность ответа считали от достижения ПО или ЧО до потери ответа или даты сбора данных. Безопасность ТПО-РА оценивали по наличию, частоте, тяжести НЯ и необходимости коррекции доз ТПО-РА или их отмены из-за НЯ. Тяжесть НЯ определяли согласно критериям и оценке степени их тяжести Национального института изучения рака (NCI-CTCAE) [28].

Анализ данных

Нами оценивались различные описательные статистики (для количественных переменных: минимум, максимум, среднее значение, стандартное отклонение, медиана; для категориальных – частота и проценты).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выполнен анализ клинических данных 179 пациентов за период с ноября 2010 г. по март 2017 г. Дата последнего сбора данных – март 2019 г. В исследуемую когорту включены 68 пациентов, из которых 33 изначально получили РМП и 35 – ЭЛТ (*рисунок 1*). В анализ эффективности и безопасности также включены курсы, проведенные после смены вида ТПО-РА: 11 человек получали РМП после ЭЛТ и 10 – ЭЛТ после РМП. С учетом терапии обоими ТПО-РА 68 пациентов получили 89 курсов ТПО-РА: РМП – 44 и ЭЛТ – 45 (*рисунок 2*). Демографические характеристики пациентов и базовые для ИТП данные до начала терапии представлены в *таблице 2*. В *таблицах 3–5* представлены число тромбоцитов, проявления геморрагического синдрома, описанные в анамнезе пациентов, и степень тяжести кровотечений. Предшествующая терапия ИТП до начала первого ТПО-РА описана в *таблице 6*.

В исследовании проанализированы дозы РМП и ЭЛТ, применяемые у пациентов в течение 89 курсов.

Таблица 1
Режимы назначения ТПО-РА

Table 1
The TPO-RA treatment regimens

Параметр Parameter	Ромиплостим Romiplostim	Эльтромбопэг Eltrombopag
Способ назначения Route of administration	Подкожно Subcutaneous	Внутрь Oral
Кратность назначения Frequency of administration	1 раз в неделю Once weekly	1 раз в сутки Once daily
Стартовая доза Starting dose	3–5 мкг/кг 3–5 µg/kg	25 мг – 1–11 лет или ≤ 30 кг 50 мг – 12–18 лет или ≥ 30 кг 25 mg – 1–11 years or ≤ 30 kg 50 mg – 12–18 years or ≥ 30 kg
Титрация дозы Dose titration	Через 2–3 нед на 2–5 мкг/кг After 2–3 weeks by 2–5 µg/kg	Через 2–3 нед на 12.5–25 мг After 2–3 weeks by 12.5–25 mg
Максимальная доза Maximum dose	250 мкг – $\leq 27\text{--}30$ кг 500 мкг – $\geq 27\text{--}30$ кг 250 µg – $\leq 27\text{--}30$ kg 500 µg – $\geq 27\text{--}30$ kg	75 мг/сут 75 mg/day
Длительность назначения Duration of administration	Индивидуальная Individual	

Рисунок 1
Выбор исследуемой когорты пациентов

Figure 1
The patient's study cohort selection

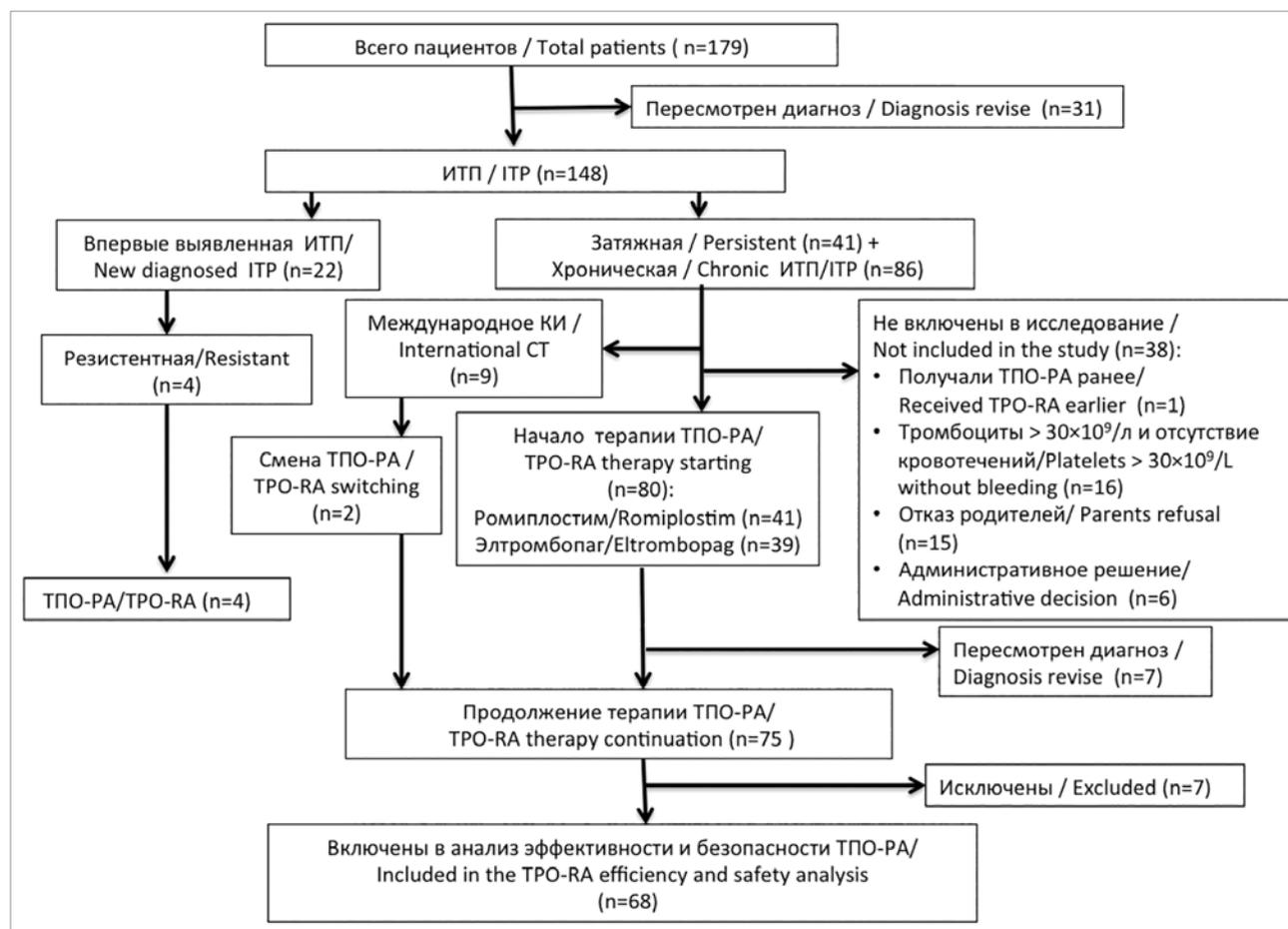
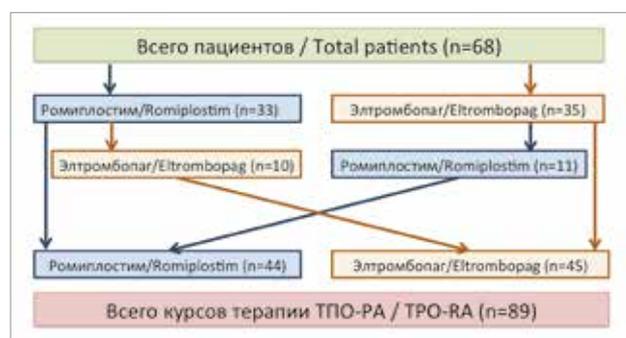


Рисунок 2
Количество курсов ТПО-РА

Figure 2
The number of TPO-RA courses



Эффективная доза ТПО-РА подбиралась индивидуально. Распределение пациентов в зависимости от стартовых и эффективных доз обоих ТПО-РА суммированы в *таблице 7*. Медиана стартовой дозы РМП составила 125 (50–500) мкг/нед, или 5 (2,6–10) мкг/кг, эффективной дозы – 250 (125–500) мкг/нед, или 10 (4–18) мкг/кг. При подборе эффективной дозы РМП эскалация потребовалась в 34 (77%) случаях, из них до 10 мкг/кг/нед – в 27 (61,4%), включая полу-

чавших > 10 мкг/кг/нед. В среднем эскалация проводилась 1–3-кратно с шагом 5 (2–9) мкг/кг/нед, в 1 случае по 1–2 мкг/кг/нед. Медиана дозы РМП, на которой констатировано отсутствие ответа, составила 250 (125–500) мкг/нед, или 12 (5–15) мкг/кг. Значения всех доз сопоставимы у получавших РМП первым курсом и после смены ТПО-РА. В группе ЭЛТ медиана стартовой дозы – 50 (12,5–75) мг/сут, или 1,2 (0,6–3,4) мг/кг, причем у детей < 10 лет стартовая доза чаще составляла 25 мг (1,5 мг/кг), а > 10 лет – 50 мг (1 мг/кг) и для получавших его первым курсом не превышала 2,5 мг/кг. Эскалация дозы потребовалась у 37 (82,2%) больных, из них ≥ 75 мг/сут – в 31 (68,9%) случае, включая пациента с весом 99 кг, получавшего 100 мг/сут. В среднем эскалация проводилась за 1–3 шага на 25 мг/сут. Медиана эффективной дозы ЭЛТ для детей любого возраста составила 75 мг/сут, или 2,1 (0,8–5,1) мг/кг. У детей младше 10 лет эти дозы были выше, чем у пациентов старше 10 лет: соответственно 3 (1,1–5,1) мг/кг и 1,4 (0,8–2,2) мг/кг, но в течение первых курсов не превышали 3,8 мг/кг для всех возрастов. Медиана дозы к моменту конста-

Таблица 2
Характеристика пациентов

Table 2
Patients' characteristics

Характеристика Characteristics	Всего пациентов (n = 68) Total number of patients (n = 68)	1-й ТПО-РА Ромиплостим (n = 33) The 1st TPO-RA romiplostim (n = 33)	1-й ТПО-РА Элтромбопаг (n = 35) The 1st TPO-RA eltrombopag (n = 35)
Девочки, n (%) Girls, n (%)	40 (58,8)	19 (57,6)	21 (60)
Мальчики, n (%) Boys, n (%)	28 (41,2)	14 (42,4)	14 (40)
Возраст, медиана (годы) Age, median (years)	6,5 (1,4–17,2)	5,3 (1,4–17,2)	9,8 (2,6–16,4)
Длительность ИТП, медиана (мес) Duration of ITP, median (months)	15,8 (3,2–101)	11,6 (3,2–61,3)	17,5 (3,8–101)
Затяжная ИТП, n (%) Persistent ITP, n (%)	27 (39,7)	17 (51,5)	10 (28,6)
Хроническая ИТП, n (%) Chronic ITP, n (%)	41 (60,3)	16 (48,5)	25 (71,4)
Тромбоциты, медиана, × 10 ⁹ /л Platelets, median, × 10 ⁹ /l	6 (0–36)	5 (0–28)	6 (0–36)
Кровотечения, n (%) Bleeding, n (%)	53 (77,9)	26 (78,8)	27 (77,1)
Предшествующая терапия, n (%): Previous therapy, n (%):			
1-я линия 1 st line	27 (39,7)	13 (39,4)	14 (40)
1-я и 2-я линии 1 st and 2 nd lines	32 (47,1)	17 (51,5)	15 (42,9)
≥ 3 линий ≥ 3 lines	9 (13,2)	3 (9,1)	6 (17,1)

Таблица 3
Базальное число тромбоцитов

Table 3
Basal platelet count

Количество тромбоцитов, × 10 ⁹ /л Platelet count, × 10 ⁹ /l	n (%)
< 10	42 (61,2)
10–19	21 (30,9)
20–29	4 (5,9)
≥ 30	1

Таблица 4
Проявления геморрагического синдрома

Table 4
Hemorrhagic manifestations

Параметр Parameter	Значение Value
Всего пациентов, n (%): Total number of patients, n (%):	68 (100)
пациенты с изолированным кожным геморрагическим синдромом patients with only cutaneous hemorrhagic syndrome	15 (22,1)
пациенты с кровотечениями patients with bleeding	53 (77,9)
Всего источников кровотечений*, n (%): Sources of bleeding in total*, n (%):	79 (100)
носовые nasal	49 (92,5)
десневые gingival	11 (20,8)
маточные uterine	7 (13,2)
желудочно-кишечные gastrointestinal	4 (7,5)
гематурия hematuria	4 (7,5)
внутренние органы/ЦНС internal organs/CNS	4 (7,5)/2

Примечание. * – 14 (26%) пациентов имели 2 источника кровотечений и 5 (9,4%) – ≥ 3. ЦНС – центральная нервная система.
Note. * – 14 (26%) patients had 2 sources of bleeding and 5 (9,4%) patients had ≥ 3 sources of bleeding. CNS – central nervous system.

талии неэффективности ЭЛТ – 75 мг/сут, или 2,4 (1,2–4,8) мг/кг, причем более 50% пациентов получали ≥ 2 мг/кг/сут.

Эффективность ТПО-РА оценивали по достижению тромбоцитарного ответа. Динамика числа

Таблица 5
Степень тяжести кровотечений

Table 5
The severity of bleeding

Кровотечения Bleeding	Степень Grade		
	II (легкая) II (mild)	III (умеренная) III (moderate)	IV (тяжелая) IV (severe)
Носовые, n (%) Nasal, n (%)	11 (22,4)	37 (75,5)	1 (2)
Десневые, n (%) Gingival, n (%)	11 (100)	0 (0)	0 (0)
Маточное, n (%) Uterine, n (%)	0 (0)	3 (42,9)	4 (57,1)
Желудочно-кишечные, n (%) Gastrointestinal, n (%)	1 (25)	2 (50)	1 (25)
Гематурия, n (%) Hematuria, n (%)	4 (100)	0 (0)	0 (0)
Внутренние органы/ЦНС, n (%) Internal organs/CNS, n (%)	0 (0)	1 (25)	3 (75)/2

тромбоцитов за первые недели терапии представлена на рисунке 3. Более половины (60%) пациентов достигали ответа в первые 2 мес от начала ТПО-РА. Во время терапии РМП интервал до достижения ЧО в среднем составил 3–4 нед, ПО – 5–8 нед. После смены ЭЛТ на РМП в 1 случае ПО удалось достичь через 6 мес, а в другом – ЧО был достигнут через 16 мес и ПО – через 18 мес. Последний пациент одновременно с РМП длительно получал дополнительное лечение (ВВИГ, ГКС, препараты интерферона), но достиг ответа после полной отмены всей другой терапии, кроме РМП. На терапии ЭЛТ интервал до ЧО составил в среднем 5–6 нед и ПО – 10 нед, из них в 5 случаях интервал до ПО составлял от 5 до 10 мес. После смены РМП на ЭЛТ интервалы до достижения ЧО и ПО были в целом сопоставимы, и у 2 детей ПО был достигнут

Таблица 6
Предшествующая терапия

Table 6
Previous therapy

Линия терапии/средства Therapy line/agents or interventions	n (%)	Всего линий терапии Therapy lines in total	n (%)
1-я линия: 1 st line:	68 (100)	1 линия 1 line	27 (39,7)
ГКС + ВВИГ (включая анти-D) corticosteroids + IVIG (incl. anti-D)	63 (92,6)		
ГКС corticosteroids	3 (4,4)		
ВВИГ (включая анти-D) IVIG (incl. anti-D)	2 (2,9)		
2-я линия: 2 nd line:	41 (60,3)	2 линии 2 lines	32 (47,1)
альфа-интерферон alpha-interferon	31 (45,6)		
даназол danazol	4 (5,9)		
ритуксимаб rituximab	4 (5,9)		
микофенолата мофетил mycophenolate mofetil	1 (1,5)		
циклофосфан cyclophosphan	1 (1,5)		
3-я линия: 3 rd line:	9 (13,2)	3 линии 3 lines	5 (7,4)
даназол danazol	5 (7,4)		
ритуксимаб rituximab	3 (4,4)		
микофенолата мофетил mycophenolate mofetil	1 (1,5)		
4-я линия: 4 th line:	4 (5,9)	4 линии 4 lines	3 (4,4)
циклоспорин А cyclosporin A	2 (2,9)		
ритуксимаб rituximab	1 (1,5)		
эльтромбопаг* eltrombopag*	1 (1,5)		
5-я линия: 5 th line:	1 (1,5)	5 линий 5 lines	0
винбластин vinblastine	1 (1,5)		
6-я линия: 6 th line:	1 (1,5)	6 линий 6 lines	1 (1,5)
спленэктомия splenectomy	1 (1,5)		

Примечание. * – по международному клиническому исследованию.
Note. * – according to an international clinical trial. IVIG – intravenous immunoglobulins.

Таблица 7
Распределение пациентов по дозам ТПО-РА

Table 7
The distribution of patients by TPO-RA doses

ТПО-РА TPO-RA	
ромиплостим romiplostim	эльтромбопаг eltrombopag
Стартовая доза Starting dose	
мкг/кг – n (%) µg/kg – n (%)	мг/кг – n (%) mg/kg – n (%)
< 5 – 14 (31,8)	< 1 – 10 (22,2)
5–8 – 23 (52,3)	1–2 – 27 (60)
> 8 – 7 (15,9)	> 2 – 8 (17,8)
Эффективная доза Effective dose	
мкг/кг – n (%) µg/kg – n (%)	мг/кг – n (%) mg/kg – n (%)
< 5 – 1 (2,8)	< 1 – 1 (2,9)
5–8 – 8 (22,2)	1–2 – 15 (44,1)
> 8 – 27 (75)	> 2 – 18 (53)

через 7 и 10 мес после замены РМП на ЭЛТ (таблица 8).

Длительность тромбоцитарных ответов оценена отдельно для первых курсов ТПО-РА и для всех курсов с учетом смены вида ТПО-РА (рисунки 4). Обращает на себя внимание, что среди получавших первым курсом РМП только 15 (45,5 %) пациентов достигли длительного ответа. Из них у 8 (53,3%) сохранился стабильный ответ, еще у 4 (26,7%) – флюктуирующий и у 2 (13,3%) наблюдался убывающий ответ. Одна пациентка с тяжелой затажной ИТП достигла ремиссии > 11 мес к моменту последнего наблюдения. Из получавших первым курсом ЭЛТ длительный ответ имели 19 (54,3%) человек. По характеру длительного ответа среди достигших его пациентов: стабильный ответ – 10 (52,6%), флюктуирующий – 2 (10,5%), убывающий – 3 (15,8%) и 4 (тяжелая затажная ИТП – 1 и хроническая ИТП – 3) сохранили ответ после прекращения терапии (ремиссия 1–2,5 года). В группе из 21 пациента, получивших оба ТПО-РА: при смене РМП на ЭЛТ у всех 10 больных достигнут общий ответ, но из них длительный – только у 4 (40%), и еще у 4 одновременно с достижением ответа развилась печеночная токсичность, и терапия была остановлена; при смене ЭЛТ на РМП тромбоцитарный ответ различной длительности (от 2 до 163 нед, т. е. более 3 лет) был достигнут у 8 (73%) из 11 пациентов. Суммарно из 44 получавших РМП пациентов по характеру длительного ответа у 9 (40,9%) отмечался стабильный ответ, у 5 (22,7%) – флюктуирующий, у 6 (27,3%) – убывающий (потеря длительного ответа зафиксирована через 9 мес – 2,7 года при продолжении терапии в постоянной дозе), и еще 1 пациентка с хронической ИТП достигла ремиссии через 3 нед после смены ЭЛТ на РМП. Среди 45 пациентов, получавших ЭЛТ, в 14 (60,9%) случаях длительный ответ характеризовали как стабильный, у 2 (8,7%) – флюктуирующий, у 3 (13%) – убывающий. Длительный ответ был утрачен через 8 мес – 2,3 года, из них в 1 случае – ЧО, в 2 – стабильный ПО (при попытке постепенной отмены терапии – 1 и при снижении дозы из-за печеночной токсичности – 1). Во всей группе из 68 пациентов с учетом применения обоих ТПО-РА у 7 (10,3%) ответ не был достигнут (у 1 пациента не было даже временного ответа на оба ТПО-РА), у 17 (25%) ответ был временный, в 44 (64,7%) случаях удалось достичь длительного ответа на одном из ТПО-РА, из них 8 (18,2%) впоследствии утратили достигнутый ответ, 30 (44%) сохранили стабильный или флюктуирующий ответ, еще 6 (13,6%) достигли ремиссии.

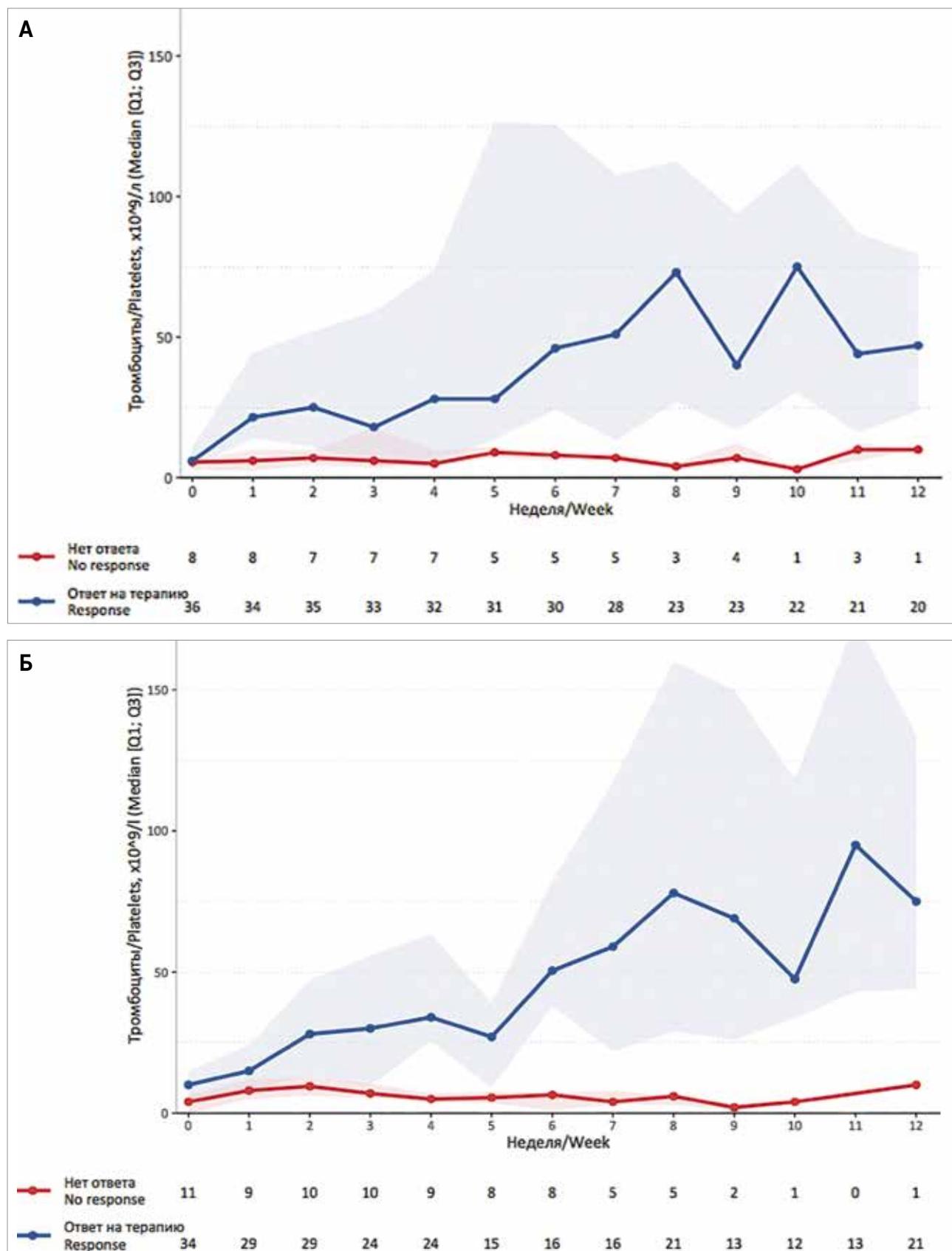
За период наблюдения части пациентов кроме ТПО-РА потребовалось назначение дополнительной терапии (таблица 9). При этом 50% больных, полу-

Рисунок 3

Повышение числа тромбоцитов в течение первых 3 мес терапии: А – ромиплостим; Б – элтромбопаг

Figure 3

The platelet count raising during the first 3 months of therapy: А – romiplostim; Б – eltrombopag



чавших РМП, и 62% – ЭЛТ, после начала терапии ТПО-РА в другой терапии не нуждались. Между курсами ТПО-РА и после неудачи терапии ТПО-РА

Таблица 8

Распределение пациентов по интервалам времени до достижения тромбоцитарного ответа

Table 8

The distribution of patients by time to platelet response

ТПО-РА TPO-RA	
ромиплостим (n = 44) romiplostim (n = 44)	эльтромбопаг (n = 45) eltrombopag (n = 45)
Частичный ответ Partial response	
n = 28	n = 24
Интервал, мес – n (%) Time interval, months – n (%)	Интервал, мес – n (%) Time interval, months – n (%)
< 1 – 18 (64,3) 1–2 – 8 (28,6) > 2 (до 3,5) – 2 (7,1) > 2 (up to 3,5) – 2 (7,1)	< 1 – 11 (45,8) 1–2 – 9 (37,5) > 2 (до 3,8) – 4 (16,7) > 2 (up to 3,8) – 4 (16,7)
Полный ответ Complete response	
n = 20	n = 19
Интервал, мес – n (%) Time interval, months – n (%)	Интервал, мес – n (%) Time interval, months – n (%)
< 1 – 7 (35) 1–2 – 8 (40) > 2 (до 4,5) – 5 (25) > 2 (up to 4,5) – 5 (25)	< 1 – 1 (5,3) 1–2 – 5 (26,3) > 2 (до 10) – 13 (68,4) > 2 (up to 10) – 13 (68,4)

в нескольких случаях пациенты получили последующие варианты терапии (таблица 10) или курсы ВВИГ ± ГКС «по требованию». Потребность в дополнительной терапии закономерно снижалась или полностью исчезала при эффективности ТПО-РА.

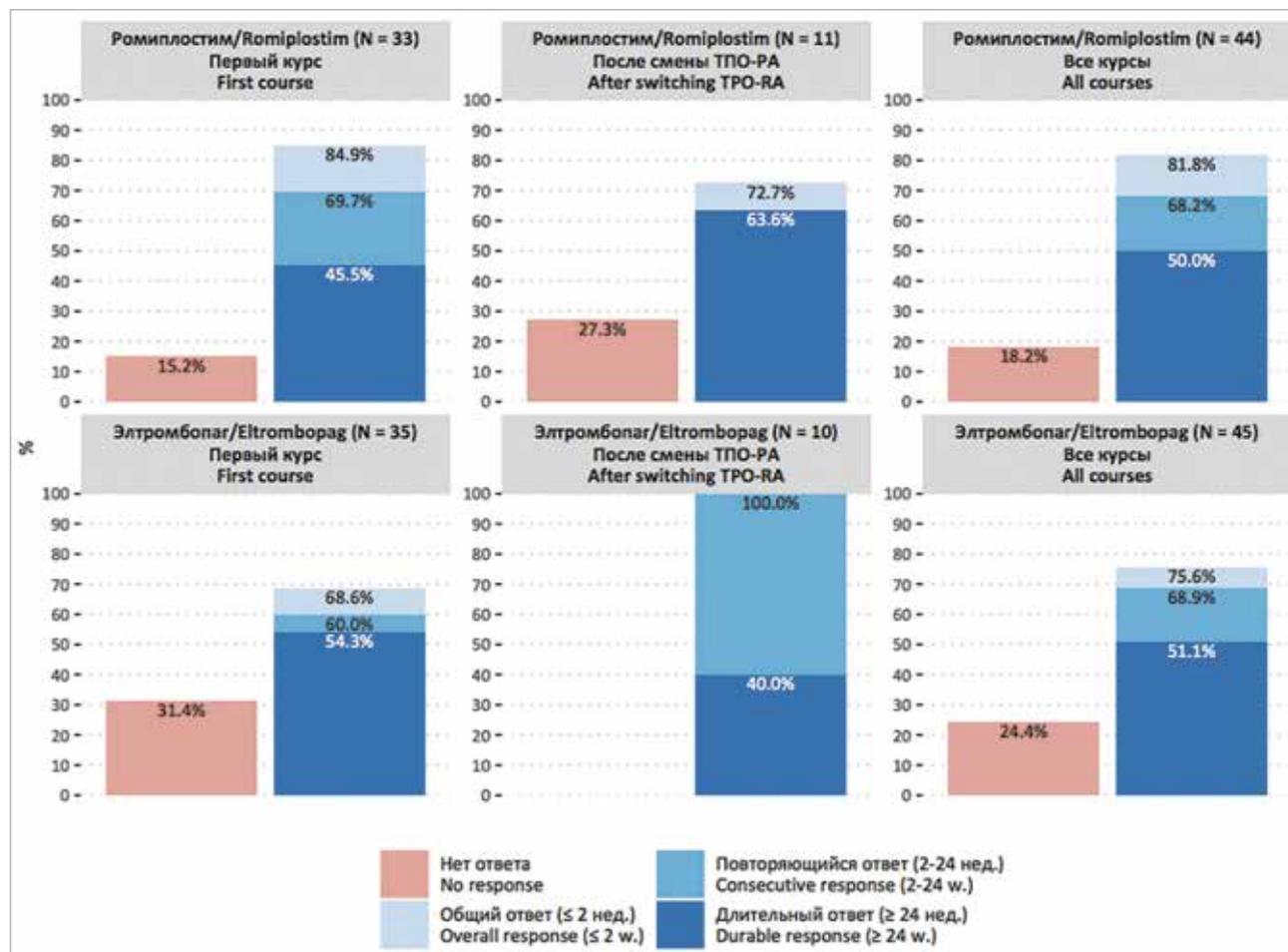
При оценке токсичности терапии ТПО-РА отмечено, что за период наблюдения 32 (47%) из 68 пациентов имели хотя бы одно связанное с лечением НЯ. Среди пациентов, получавших оба ТПО-РА, 3 детей имели НЯ в период обоих курсов. Всего зарегистрировано 72 НЯ. Подавляющее большинство НЯ имели легкую (66,7%) или умеренную (15,3%) степень тяжести и у 69% пациентов не требовали лечения. В половине случаев хотя бы однократно требовались пауза, снижение дозы или изменение кратности введений (приемов) ТПО-РА. Полностью отменить ТПО-РА из-за НЯ пришлось в 6 (6,7%) случаях среди всех курсов. Среди пациентов, получавших РМП, хотя бы 1 НЯ было зарегистрировано у 12 (27%), у 4 больных отмечалось по 2–4 разных НЯ (всего 19 НЯ). Наиболее частые из них – тромбоцитоз и головная боль. Во время приема ЭЛТ зарегистрированы 24 (53%) пациента

Рисунок 4

Достижение тромбоцитарного ответа (ПО и ЧО) после первых курсов ТПО-РА, смены ТПО-РА и суммарный ответ

Figure 4

The platelet response (CR and PR) after the 1st TPO-RA courses, after TPO-RA switching and the whole response



с НЯ, у большинства (67%) было по 2–4 НЯ (всего 53 НЯ). Наиболее частым НЯ во время приема ЭЛТ было повышение печеночных трансаминаз, отмеченное в 13 (28,9%) случаях. Все эпизоды были транзиторными, у 9 (69%) человек разрешались после паузы в приеме препарата или снижения дозы, у 4 (31%) стали причиной отмены ЭЛТ. Повышение печеночных ферментов часто сочеталось со снижением аппетита, тошнотой и тромбоцитозом или развивалось 3 НЯ одновременно. Тошнота и/или рвота, и/или снижение аппетита, не требующие отмены лечения, отмечены у 20% пациентов. В 2 случаях повторная рвота стала причиной отмены препарата. Из них у 1 пациента после первых приемов ЭЛТ было отмечено одновременное развитие тошноты, рвоты, диареи и болей в животе, потребовавших паузы в приеме препарата и назначения симптоматической терапии, указанные явления развились повторно после возобновления приема в сниженной дозе, что послужило основной причиной прекращения дальнейшего приема ЭЛТ.

Вторым по частоте НЯ стал тромбоцитоз. Временное повышение тромбоцитов $> 400 \times 10^9/\text{л}$ отмечалось практически с одинаковой частотой при терапии РМП и ЭЛТ. Все эпизоды тромбоцитоза, как и гепатотоксичность, разрешились без применения медикаментозной терапии. В 2 случаях при терапии ЭЛТ значимые эпизоды тромбоцитоза и гепатотоксичности повторялись несколько раз за короткий период времени, а повышение тромбоцитов при попытке титрации дозы препарата в течение 2–3 дней сменялось тяжелой тромбоцитопенией. В связи с неудачей подбора индивидуальной дозы ЭЛТ терапия была остановлена.

Два НЯ были расценены как серьезные: синдром отмены при терапии РМП и развитие угрожающего жизни синус-тромбоза во время приема ЭЛТ. Динамический офтальмологический контроль не выявил новых случаев развития катаракты на ЭЛТ. Одной пациентке после неудач нескольких линий терапии, уже имевшей лекарственную катаракту, был назначен ЭЛТ и за время наблюдения (22 мес) прогрессии заболевания не отмечено. Зарегистрированные НЯ суммированы в *таблице 11*.

Динамическая оценка частоты эпизодов кровоточивости в настоящем исследовании не проводилась. У пациентов, имевших в анамнезе клинически значимые кровотечения различной степени тяжести, сохранялись эпизоды кровотечений в период начала терапии ТПО-РА, а также в случаях их неэффективности. В целом кровотечения развивались при уровне тромбоцитов $< 20 \times 10^9/\text{л}$. Подавляющее большинство эпизодов кровоточивости характеризовалось минимальной или средней степенью тяжести. Закономерно, что после достижения тромбоцитарного

Таблица 9
Дополнительная терапия

Ромиплостим (n = 44) Romiplostim (n = 44)	
Монотерапия ромиплостимом Romiplostim monotherapy	22 (50%)
Ромиплостим + дополнительная терапия: Romiplostim + additional therapy:	22 (50%)
ромиплостим + 1-я линия (ВВИГ, ГКС) romiplostim + 1 st line (IVIg, corticosteroids)	19
ромиплостим + 2-я линия romiplostim + 2 nd line	0
ромиплостим + 1-я и 2-я линии (ритуксимаб, альфа-интерферон) romiplostim + 1 st and 2 nd line (rituximab, alpha-interferon)	3
Элтромбопаг (n = 45) Eltrombopag (n = 45)	
Монотерапия элтромбопагом Eltrombopag monotherapy	28 (62%)
Элтромбопаг + дополнительная терапия: Eltrombopag + additional therapy:	17 (38%)
элтромбопаг + 1-я линия (ВВИГ, ГКС) eltrombopag + 1 st line (IVIg, corticosteroids)	15
элтромбопаг + 2-я линия (ритуксимаб) eltrombopag + 2 nd line (rituximab)	1
элтромбопаг + 1-я и 2-я линии (циклофосфан) eltrombopag + 1 st and 2 nd line (cyclophosphan)	1

Таблица 10
Последующая терапия

Последующая терапия Subsequent therapy	
После 1-го курса ТПО-РА After the 1 st course of TPO-RA	
Смена ТПО-РА: - в рамках настоящего исследования (n = 21) - в рамках международных клинических исследований (n = 1) - вне протоколов (n = 2)	
Курс того же ТПО-РА (с повторным ответом) (n = 2)	
Ритуксимаб (n = 1)	
Альфа-интерферон (n = 1)	
Спленэктомия (n = 1)	
ТПО-РА switching: - in this study (n = 21) - in an international clinical trial (n = 1) - out of protocols (n = 2)	
The same TPO-RA course (with response) (n = 2)	
Rituximab (n = 1)	
Alpha-interferon (n = 1)	
Splenectomy (n = 1)	
Между курсами ТПО-РА Between TPO-RA courses	
Ритуксимаб (n = 5)	
Ритуксимаб и спленэктомия (n = 1)	
Ритуксимаб и альфа-интерферон (n = 1)	
Альфа-интерферон и микофенолата мофетил (n = 1)	
Rituximab (n = 5)	
Rituximab and splenectomy (n = 1)	
Rituximab and alpha-interferon (n = 1)	
Alpha-interferon and mycophenolate mofetil (n = 1)	
После 2-го курсов ТПО-РА After the 2 nd course of TPO-RA	
Циклофосфан + винкристин (n = 1)	
Даназол (n = 1)	
Ритуксимаб (n = 1)	
Альфа-интерферон и спленэктомия (n = 1)	
Спленэктомия (n = 2)	
Cyclophosphan + vincristine (n = 1)	
Danazol (n = 1)	
Rituximab (n = 1)	
Alpha-interferon and splenectomy (n = 1)	
Splenectomy (n = 2)	

ответа эпизодов кровоточивости не было. У части пациентов даже без достижения тромбоцитарного ответа отмечали клиническое улучшение и отсутствие кровоточивости.

Таблица 11
НЯ ТПО-РА

Table 11
Adverse events of TPO-RA

НЯ Adverse events	Ромиплостим (n = 44) Romiplostim (n = 44)	Элтромбопаг (n = 45) Eltrombopag (n = 45)
Всего НЯ, n (%) Total number of adverse events, n (%)	19 (100)	53 (100)
Гепатотоксичность, n (%) Hepatotoxicity, n (%)	0 (0)	13 (28,9)
Тромбоцитоз, n (%) Thrombocytosis, n (%)	8 (18,2)	10 (22,2)
Тошнота и/или рвота, n (%) Nausea and/or vomiting, n (%)	1 (2,3)	9 (20)
Нарушение аппетита, n (%) Reduced appetite, n (%)	1 (2,3)	2 (4,4)
Головная боль, n (%) Headache, n (%)	5 (11,4)	4 (8,9)
Боли в конечностях, n (%) Pain in the extremities, n (%)	2 (4,5)	1 (2,2)
Боли в животе, n (%) Abdominal pain, n (%)	0 (0)	3 (6,7)
Диарея, n (%) Diarrhea, n (%)	0 (0)	1 (2,2)
Анемия, n (%) Anemia, n (%)	0 (0)	5 (11,1)
Дерматит, n (%) Dermatitis, n (%)	0 (0)	2 (4,4)
Изменения в мазках крови, n (%) Changes in blood smears, n (%)	1 (2,3)	2 (4,4)
Синдром отмены, n (%) Rebound syndrome, n (%)	1 (2,3)	0 (0)
Тромботические осложнения, n (%) Thrombotic complications, n (%)	0 (0)	1 (2,2)

Общая длительность наблюдения за данной группой пациентов составила 2,7 (0,1–6,8) года. Длительность терапии РМП – 1,3 (0,1–5,1) года, ЭЛТ – 1,7 (0,1–6,8) года. В целом около 1/3 детей получали терапию 2 года и более. За период наблюдения из 89 курсов в 62 (69,7%) терапия была прекращена, из них – 32 (72,7%) курса РМП и 30 (66,7%) – ЭЛТ. Причины отмены РМП: отсутствие ответа – 8 (25%), потеря ответа – 18 (56,2%), достижение стабильного ответа – 3 (9,4%), решение родителей или административные причины – 3 (9,4%). Причинами отмены ЭЛТ стали: отсутствие ответа – 10 (33,3%), потеря ответа – 9 (30%), достижение стабильного ответа – 5 (16,7%), НЯ – 6 (20%). При неэффективности, утрате ответа или развитии НЯ терапию прекращали одномоментно, а при достижении длительного стабильного тромбоцитарного ответа дозу ТПО-РА снижали постепенно в целях попытки поддержания ответа на минимальной дозе или получения ремиссии. На дату сбора данных 27 (39,7%) пациентов продолжали получать терапию: РМП – 12 и ЭЛТ – 15.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Терапия детей и подростков с тяжелыми формами ИТП остается сложной проблемой гематологии. На протяжении многих десятилетий продолжают

поиски эффективных и безопасных видов терапии этой когорты пациентов. Появление ТПО-РА расширило спектр медикаментозных средств терапии [29–31]. Все пациенты исследованной когорты нуждались в продолжении ИТП-направленной терапии и начали получать ТПО-РА в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Инициально выбор между РМП и ЭЛТ осуществляли, учитывая индивидуальные медико-социальные факторы, такие как уверенность в приверженности родителей и пациентов терапии одним из препаратов, возраст ребенка и возможность соблюдения им интервалов между приемами пищи при терапии ЭЛТ, а также доступность препаратов и потенциальную возможность длительного продолжения терапии по месту жительства в случае ее эффективности. Родители пациентов младшего возраста чаще предпочитали подкожный путь введения ТПО-РА, чем ежедневный прием таблеток, требующий ограничений в пищевом режиме. Пациенты старшего возраста предпочитали самостоятельный прием таблеток. Это стало одной из причин того, что в группе пациентов, получавших первым РМП, средний возраст был несколько ниже, и длительность заболевания перед началом терапии меньше, чем в группе ЭЛТ. При смене ТПО-РА ни необходимость еженедельных подкожных введений РМП (в том числе самостоятельных), ни диетические рекомендации, ограничивающие совместный прием ЭЛТ с антацидами, витаминами или микроэлементами и молочными продуктами, не являлись серьезным препятствием для выполнения выбранного режима терапии.

Доза ТПО-РА, необходимая для достижения терапевтического эффекта, согласно общепринятым рекомендациям, подбиралась индивидуально. В исследованной группе пациентов отмечено, что средняя (и медианная) эффективная доза РМП оказалась практически в 2 раза выше (10 мкг/кг/нед) описанных в литературе (4–6 мкг/кг/нед). Основной причиной полученных различий являлось назначение более высоких стартовых доз и 2–3-шаговая коррекция по 3–5 мкг/кг в отличие от рекомендуемых 1–2 мкг/кг, а также тактика минимальной коррекции доз препарата у пациентов, достигших ответа. Такая градация была связана главным образом с организационными причинами, необходимостью более быстрого подбора индивидуальной дозы детям, получающим терапию вдалеке от места проживания, и необходимостью подбора дозы, кратной флаконам, удобной для продолжения длительной самостоятельной терапии дома. Очевидно, что инициальный высокодозный режим в наибольшей степени отвечает клиническим потребностям. При этом развитие тромбоцитоза с повышением риска венозных или артериальных тромбозов по сравнению со взрослыми минимально [13–15, 18]. При отсутствии соци-

ально-организационных ограничений и проведении терапии амбулаторно по месту жительства применима рекомендуемая производителем схема назначения.

Эффективная доза ЭЛТ подбиралась согласно общим рекомендациям, начиная со стартовой дозы, и повышалась до рекомендованной для взрослых пациентов. Медиана эффективной дозы ЭЛТ составила 75 мг/сут для детей любого возраста, что сопоставимо с литературными данными об отсутствии значимых различий терапевтической дозы ЭЛТ для взрослых и детей вне зависимости от возраста [23, 24, 27]. Естественно, что в пересчете на вес пациентов дозы были выше у детей младшего возраста, и в этой группе была больше частота НЯ. В целом в тактике подбора доз следует учитывать, что более низкие стартовые дозы препаратов и целевые значения числа тромбоцитов обеспечивают более низкую стоимость терапии и снижение частоты НЯ, и, напротив, высокие стартовые и поддерживающие дозы – более быстрое достижение эффекта, но могут быть сопряжены с транзиторным тромбоцитозом и другими НЯ.

Несмотря на то, что, согласно современным руководствам по терапии тяжелых форм ИТП, достижение определенного числа тромбоцитов не является главной целью лечения, в качестве основного критерия эффективности ТПО-РА было выбрано достижение тромбоцитарного ответа. Общий тромбоцитарный ответ на терапии РМП достигнут в 82% и ЭЛТ – в 77% случаев, а с учетом курсов терапии, проведенных пациентам обоими видами ТПО-РА – в 89%. Несмотря на высокую частоту общих ответов, длительный ответ был достигнут у значительно меньшего числа пациентов: РМП – в 48% случаев и ЭЛТ – в 50%, и с учетом терапии обоими ТПО-РА – в 65%. Обращает на себя внимание, что пациенты с меньшей длительностью заболевания достигали длительного ответа несколько реже, чем пациенты с хронической ИТП. Возможно, в нашей когорте эти различия могут быть объяснимы тем, что пациенты с затяжной ИТП чаще имели резистентность к инициальной терапии.

Достигнутые длительные ответы различались по характеру и стабильности поддержания числа тромбоцитов. Стабильный ответ, на достижение которого, как правило, рассчитывают пациенты и врачи, достигался не во всех случаях. У части пациентов отмечался так называемый флюктуирующий ответ, характеризующийся нестабильным числом тромбоцитов, хотя и не требующим коррекции дозы препарата и дополнительной терапии. Такой характер ответа чаще описан при применении РМП и более свойственен для пациентов младшего возраста, что, возможно, связано с их фармакокинетическими особенностями и более частыми эпизодами

интеркуррентных заболеваний, влияющих на число тромбоцитов. При достижении ответа на ЭЛТ в большинстве случаев значимых колебаний числа тромбоцитов за период наблюдения не отмечено. Более того, значительное число пациентов (34%), получавших РМП, утрачивали первоначально достигнутый кратковременный ответ, и еще почти треть – длительный стабильный ответ, описываемый как убывающий в период долгосрочного наблюдения, несмотря на продолжение регулярного введения препарата даже без коррекции доз или явного нарушения режима введения. Получавшие ЭЛТ в 27% случаев также утрачивали достигнутый ответ (в основном ЧО) при продолжении терапии в постоянной дозе, но чаще – при попытке подбора минимальной переносимой дозы в связи с повышением печеночных ферментов. Около 20% пациентов группы ЭЛТ утрачивали длительный стабильный ответ при попытке постепенной отмены препарата, при этом не во всех случаях удалось достичь повторного ответа, даже при применении препарата в более высоких дозах, чем изначально. Зачастую причины потери ответа на ТПО-РА определить не удавалось. Возможно, некоторые из случаев связаны с погрешностями самостоятельного применения препаратов, в отдельных случаях у пациентов, утративших ответ на РМП, могут обнаруживаться нейтрализующие антитела [15].

По данным литературы, тромбоцитарный ответ при применении ТПО-РА достигается как до, так и после спленэктомии [13, 19]. В нашем исследовании только 1 пациент подвергся спленэктомии до начала терапии ТПО-РА и достиг длительного тромбоцитарного ответа при приеме ЭЛТ. Другая пациентка после потери ЧО на ЭЛТ не ответила на спленэктомию, но получила длительный флюктуирующий ответ после назначения РМП. В случаях неэффективности одного ТПО-РА в нескольких исследованиях показана эффективность смены РМП на ЭЛТ и наоборот [32]. В нашей группе пациентов, получавших последовательно оба вида ТПО-РА из-за неудовлетворительного ответа или развития НЯ на первый препарат, также около половины достигли длительного тромбоцитарного ответа, что подтверждает возможность такого терапевтического подхода для части больных. Кроме того, как и в отдельных описанных в литературе случаях, в нашей когорте 6 (9%) из 68 пациентов после прекращения терапии ТПО-РА сохранили длительный (до 5 лет) стабильный тромбоцитарный ответ, т. е. достигли ремиссии ИТП.

Дополнительной характеристикой эффективности ТПО-РА являлись оценка частоты и тяжести геморрагических осложнений и необходимость в назначении дополнительной терапии. У пациентов, оказавшихся резистентными к ТПО-РА, симптомы

кровооточивости сохранялись, хотя нередко отмечалось так называемое клиническое улучшение. В случаях необходимости применялась неотложная терапия, в которой чаще нуждались пациенты младшего возраста из группы РМП. По всей видимости, это могло быть связано с их не подлежащей ограничениям и контролю физической активностью и более выраженным геморрагическим синдромом. У пациентов, достигших тромбоцитарного ответа, закономерно снижались частота и тяжесть геморрагических проявлений и потребность в дополнительной терапии.

При оценке токсичности терапии замечено, что НЯ могут развиваться на любых сроках от начала лечения (1 день – несколько месяцев), что диктует необходимость длительного наблюдения за пациентами. Спектр НЯ сопоставим с описанным ранее для взрослых и детей [13–24]. В основном развивались НЯ минимальной степени тяжести. Наиболее часто встречающимся НЯ (особенно в младшей возрастной группе) стало нарушение со стороны печеночной функции при приеме ЭЛТ (32%). Таким образом, частота гепатотоксичности в нашем исследовании оказалась более высокой, чем описанная в литературе (до 10–15%) [18, 19, 23, 24]. Почти половина пациентов, достигших ответа, имели хотя бы временное повышение уровня печеночных трансаминаз, и несмотря на то, что во всех случаях гепатотоксичность была обратимой, в 4 случаях данное НЯ стало причиной отмены терапии у больных, достигших тромбоцитарного ответа. Пациенты, не достигшие ответа, практически не имели признаков печеночной токсичности.

Другим важным отличием результатов нашего исследования стала высокая частота тромбоцитозов, зарегистрированных как на терапии РМП – 8 (18,2%), так и ЭЛТ – 10 (22,2%). Тромбоцитозы регистрировались при различной длительности терапии и у пациентов любого возраста, но чаще в младшей возрастной группе. У больных, получавших РМП, тромбоцитоз ассоциировался с длительным ответом. Пациенты группы ЭЛТ, у которых отмечался тромбоцитоз, также достигли ответа, но 2 из них прекратили терапию из-за одновременного развития тромбоцитоза и гепатотоксичности. Все эпизоды тромбоцитозов были обратимы и не ассоциировались с тромбозами. Единственный описанный случай тромбоза развился при нормальном числе тромбоцитов после совместного назначения ЭЛТ и ГКС. По всей вероятности, полученные отличия в характере НЯ могут быть связаны с некоторым преобладанием в нашем исследовании детей младшего возраста и относительно более высокими абсолютными и относительными по отношению к весу пациентов дозами ТПО-РА.

В данной когорте исследование КМ не проводили и влияние ТПО-РА на развитие фиброза не оценивали. Части пациентов с тяжелой хронической ИТП, не ответивших на медикаментозную терапию, выполняли спленэктомию и одновременно проводили пункционное исследование КМ. Описание аспирата КМ во всех случаях соответствовало ИТП. Биопсия КМ была выполнена только 1 пациентке с тяжелой хронической ИТП, которая не достигла стабильного ответа после нескольких линий терапии, в том числе обоих ТПО-РА. При окраске КМ на ретикулин признаков фиброза обнаружено не было (степень миелофиброза – 0). Новых случаев и прогрессии лекарственной катаракты при приеме ЭЛТ не зарегистрировано. Уровень эндогенного ТПО и нейтрализующие антитела к РМП не исследовали. Два пациента за время наблюдения развили серьезные НЯ: синдром «рикошета» после остановки терапии РМП и редкий случай тромбоза в период приема ЭЛТ (дополнительно пациентка получала ГКС и ВВИГ). Оба НЯ разрешились.

В период терапии мы не применяли специальных шкал для оценки качества жизни, ассоциированного со здоровьем пациентов. Однако субъективно можно отметить значимое улучшение настроения и активности пациентов, достигших тромбоцитарного ответа. Они посещали школу, занимались физкультурой, вели обычный для своего возраста образ жизни. Пациенты без ответа в отличие от них продолжали регулярное стационарное лечение и имели связанные с ним существенные ограничения.

Несмотря на ретроспективный одноцентровый характер исследования, ведущий к селекции групп пациентов, отсутствие определенной клинической информации у некоторых из них, достаточно вариabельную длительность периода терапии, ограниченные возможности наблюдения и отсутствие контрольной группы – факторы, затруднявшие анализ полученных результатов и угрожающие субъективностью данного исследования, полученные нами данные в целом совпадают с опубликованными ранее результатами клинических исследований.

В клинической педиатрической практике РМП и ЭЛТ при тяжелой ИТП могут, по крайней мере, временно повышать число тромбоцитов до безопасного значения практически у половины детей, снижая риск развития спонтанной угрожающей жизни кровооточивости. ТПО-РА эффективны при различной длительности заболевания – как при хронической, так и при затяжной ИТП, когда общепринятое лечение не позволяет достичь удовлетворительного ответа, а прогноз по длительности заболевания еще трудно определить. При резистентности к общепринятой инициальной терапии предлагается применение ТПО-РА в более ранние сроки [27]. Использование

ТПО-РА является в целом безопасным видом медикаментозной терапии, позволяющим избежать назначения длительной иммуносупрессивной терапии или выполнения спленэктомии либо отодвинуть их на более поздние сроки, а в исключительных случаях возможно добиться продолжительного тромбоцитарного ответа или дожидаться отсроченной ремиссии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ТПО-РА – РМП и ЭЛТ – все чаще рассматриваются в качестве медикаментозной терапии для пациентов с тяжелыми формами ИТП. Тем не менее вопросы, касающиеся определения показаний к началу лечения, режимов дозирования, критериев эффективности, длительности применения и сроков прекращения терапии, а также их безопасности (особенно с учетом высокой стоимости препаратов), остаются актуальными. К сожалению, несмотря на признанную эффективность терапии ТПО-РА, значительная часть пациентов не достигают или утрачивают тромбоцитарный ответ и нуждаются в продолжении поиска эффективной терапии. Дальнейшие глобальные лабораторные и клинические исследования ведутся в целях поиска новых вариантов терапии тяжелых форм ИТП как для взрослых, так и для детей.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы статьи выражают глубокую благодарность д-ру мед. наук, профессору ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России Самочатовой Елене Владимировне за поддержку и помощь при подготовке статьи.

ORCID

Suntsova E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8404-1800>
Maschan A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0016-6698>
Mironenko O.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8952-8386>
Baydildina D.D. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7130-8596>
Kalinina I.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0813-5626>
Korsantya M.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7837-6890>
Kotskaya N.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2787-6005>
Kuzminova Z.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8586-8586>
Ovsyannikova G.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8880-9266>
Petrova U.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1258-8281>
Pshonkin A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2057-2036>
Sadvovskaya M.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7918-680X>
Salimova T.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2958-1705>
Trubina N.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2062-086X>
Fedorova D.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4567-1871>
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; 113 (11): 2386–93.
- Johnsen J. Pathogenesis in immune thrombocytopenia: new insights. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012; 2012: 306–12.
- Zufferey A., Kapur R., Semple J.W. Pathogenesis and Therapeutic Mechanisms in Immune Thrombocytopenia (ITP). *J Clin Med* 2017; 6 (2).
- Audia S., Mahévas M., Samson M., Godeau B., Bonnotte B. Pathogenesis of immune thrombocytopenia. *Autoimmun Rev* 2017; 16 (6): 620–32.
- Stasi R., Bosworth J., Rhodes E., Shannon M.S., Willis F., Gordon-Smith E.C. Thrombopoietic agents. *Blood Rev* 2010; 24 (4–5): 179–90.
- Kuter D.J. The biology of thrombopoietin and thrombopoietin receptor agonists. *Int J Hematol* 2013; 98 (1): 10–23.
- Kuter D.J., Gernsheimer T.B. Thrombopoietin and platelet production in chronic immune thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009; 23 (6): 1193–211.
- Kuter D.J. New thrombopoietic growth factors. *Blood* 2007; 109 (11): 4607–16.
- Ikeda Y., Miyakawa Y. Development of thrombopoietin receptor agonists for clinical use. *J Thromb Haemost* 2009; 7 Suppl 1: 239–44.
- Rank A., Weigert O., Ostermann H. Management of chronic immune thrombocytopenic purpura: targeting insufficient megakaryopoiesis as a novel therapeutic principle. *Biologics* 2010; 4: 139–45.
- Wang T., Wang Z., Yang R. Thrombopoietic growth factors in the treatment of immune thrombocytopenic purpura. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011; 77 (3): 172–83.
- Shih A., Nazi I., Kelton J.G., Arnold D.M. Novel treatments for immune thrombocytopenia. *Presse Med* 2014; 43 (4 Pt 2): e87–95.
- Kuter D.J., Bussel J.B., Lyons R.M., Pul-larkat 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; 371 (9610): 395–403.
- 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; 113 (10): 2161–71.
- Kuter D.J., Bussel J.B., Newland A., Baker R.I., Lyons R.M., Wasser J., et al. Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: safety and efficacy. *Br J Haematol* 2013; 161 (3): 411–23.
- Newland A., Godeau B., Priego V., Viillard J.F., López Fernández M.F., Orejudo A., et al. Remission and platelet responses with romiplostim in primary immune thrombocytopenia: final results from a phase 2 study. *Br J Haematol* 2016; 172 (2): 262–73.
- 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; 357 (22): 2237–47.
- Saleh M.N., Bussel J.B., Cheng G., Meyer O., Bailey C.K., Arning M., et al.; 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; 121 (3): 537–45.
- 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; 377 (9763): 393–402.
- Tarantino M.D., Bussel J.B., Blanchette V.S., Despotovic J., Bennett C., Raj A., et al. Romiplostim in children with immune thrombocytopenia: a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2016; 388 (10039): 45–54.
- 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.
- Bussel J.B., Hsieh L., Buchanan G.R., Stine K., Kalpatthi 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; 62 (2): 208–13.
23. 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.
24. 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.
25. 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; 63 (8): 1407–13.
26. 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; 115 (2): 168–86.
27. 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.
28. Cancer Therapy Evaluation Program/Common Terminology Criteria for Adverse Events v3. CTCAE. [Электронный ресурс] Доступно по: http://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf. Ссылка активна на 19.02.2015.
29. Lakshmanan S., Cuker A. Contemporary management of primary immune thrombocytopenia in adults. *J Thromb Haemost* 2012; 10 (10): 1988–98.
30. 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.
31. Ramaswamy K., Hsieh L., Leven E., Thompson M.V., Nugent D., Bussel J.B. Thrombopoietic agents for the treatment of persistent and chronic immune thrombocytopenia in children. *J Pediatr* 2014; 165 (3): 600–5.e4.
32. 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.

Правила оформления статей

1. Статья должна быть представлена в электронном виде (в отдельных файлах: текст статьи со списком литературы, таблицы, графики, рисунки, подписи к рисункам, резюме).

Все страницы пронумерованы.

Шрифт – Times New Roman, 14 пунктов, 1,5 интервала.

2. На 1-й странице: название статьи, инициалы и фамилии всех авторов, полное название учреждений, в которых выполнена работа, их полный адрес с индексом.

В конце статьи: контактные телефоны, рабочий адрес с указанием индекса, факс, адрес электронной почты и фамилия, имя, отчество, занимаемая должность, ученая степень, ученое звание авторов.

3. Объем статей: оригинальная – не более 12 стр.; описание наблюдений, заметки из практики – не более 5 стр.; обзор литературы – до 20 стр.

К статье должно быть приложено резюме на русском и английском языках: название статьи, фамилии и инициалами авторов, название учреждений, содержание работы; для оригинальных статей – структурированное резюме (введение, материалы и методы, результаты и т.д.). Объем резюме – до 1500 знаков с пробелами; количество ключевых слов – до 10.

4. Иллюстративный материал:

● фотографии должны быть контрастными; рисунки, графики и диаграммы – четкими;

● фотографии представляются в оригинале или электронном виде в формате TIFF, JPG, CMYK с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм);

● графики, схемы и рисунки – в формате EPS. Adobe Illustrator 7.0-10.0.

● Все рисунки должны быть пронумерованы и снабжены подписочными подписями на отдельном листе, фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита. Все сокращения и обозначения, использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подписочной подписи;

● все таблицы пронумерованы, иметь название; все сокращения расшифрованы в примечании к таблице;

● ссылки на таблицы, рисунки и др. иллюстративные материалы приводятся по тексту статьи в круглых скобках.

5. Единицы измерений даются в СИ.

Аббревиатуры в тексте полностью расшифрованы при первом употреблении. Использование необщепринятых

сокращений не допускается. Название генов пишется курсивом, название белков – обычным шрифтом.

6. Список цитируемой литературы:

● список ссылок в порядке цитирования; все источники пронумерованы, их нумерация должна строго соответствовать нумерации в тексте статьи;

● для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 6, указывают первые 6, далее «и др.» в русском или «et al.» – в английском тексте);

● при ссылке на статьи из журналов указывают название статьи; журнала, год, том, номер выпуска, страницы;

● при ссылке на монографии указывают полное название книги, место издания, название издательства, год издания;

● при ссылке на авторефераты диссертаций – полное название работы, докторская или кандидатская, год и место издания;

● при ссылке на данные, полученные из Интернета, указывают электронный адрес цитируемого источника;

● все ссылки на литературные источники печатают арабскими цифрами в квадратных скобках: например [5];

● количество цитируемых работ: в оригинальных статьях желательнее не более 20–25 источников, в обзорах литературы – не более 60.

7. Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

8. Все статьи, в том числе подготовленные аспирантами и соискателями ученой степени кандидата наук по результатам собственных исследований, принимаются к печати бесплатно, в порядке общей очереди.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Все поступающие статьи рецензируются.

Присланные материалы обратно не возвращаются.

Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.

Электронная почта: journal@fnkc.ru