

СОВРЕМЕННАЯ ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ

О. А. Загорулько, М. В. Марченко, А. С. Лямкина, Т. И. Поспелова

*ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава
России (г. Новосибирск)*

В статье представлены современные механизмы патогенеза иммунной тромбоцитопении (ИТП) и результаты применения таргетной терапии при данном заболевании в качестве эффективного метода лечения. Показано, что на фоне применения третьей линии терапии ИТП — препарата агониста тромбопоэтиновых рецепторов (ромиплостима) — достигается полная клинико-гематологическая ремиссия в тех случаях, когда применение первой (преднизолон) и второй (спленэктомия) линий терапии не приводит к достижению полного ответа и не позволяет избежать рецидивирования ИТП.

Ключевые слова: иммунная тромбоцитопения, таргетная терапия, агонисты тромбопоэтиновых рецепторов.

Загорулько Олег Александрович — студент 5-го курса лечебного факультета ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», e-mail: beyond_oleg@list.ru

Марченко Маргарита Валерьевна — студент 5-го курса лечебного факультета ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», e-mail: tarantina.90@mail.ru

Лямкина Анна Сергеевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», рабочий телефон: 8 (383) 279-94-06, e-mail: post_gem@mail.ru

Поспелова Татьяна Ивановна — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», рабочий телефон: 8 (383) 279-94-06, e-mail: post_gem@mail.ru

Актуальность. Иммунная тромбоцитопения (ИТП) — редкое хроническое аутоиммунное заболевание, сопровождающееся изолированным снижением содержания тромбоцитов крови в результате их повышенного разрушения под действием антител против нормальных тромбоцитарных антигенов, проявляющееся геморрагическим синдромом.

Заболевание характеризуется тромбоцитопенией с количеством тромбоцитов в периферической крови менее $100 \times 10^9/\text{л}$ при отсутствии какой-либо причины возникновения или поддержания тромбоцитопении [1–4, 10]. Длительное время основным механизмом снижения содержания тромбоцитов при ИТП было принято считать их повышенное разрушение аутоантителами. Позднее стало известно, что к этим механизмам следует добавить также Т-клеточные механизмы их разрушения и нарушение продукции кровяных пластинок в костном мозге. ИТП встречается в популяции с частотой 2–13 : 100 000 населения, с наибольшей частотой в возрастной группе 18–40 лет, при этом среди мужчин ИТП встречается с одинаковой частотой во всех возрастных группах, тогда как у женщин пик заболеваемости приходится на возрастную группу 18–40 лет [1, 2, 10].

Патогенез ИТП реализуется через следующие механизмы: 1) продукция аутоантител к рецепторам мембраны тромбоцитов — гликопротеинам GP IIb/IIIa и GP Ib/IX; 2) повышенная деструкция комплекса антиген-антитело в селезенке; 3) комплемент-опосредованный лизис тромбоцитов; 4) лизис тромбоцитов Т-лимфоцитами; 5) неадекватная продукция тромбоцитов.

В терапии ИТП используется поэтапный подход. В первой линии терапии применяются стероидные гормоны и внутривенные иммуноглобулины с целью подавления продукции аутоантител. При неэффективности первой линии терапии (сохранении уровня тромбоцитов менее $30 \times 10^9/\text{л}$ и персистенции геморрагического синдрома) назначается проведение второй линии терапии, целью которой является увеличение продолжительности жизни тромбоцитов (подавление иммунного фагоцитоза), что достигается путем проведения спленэктомии. При неэффективности второй линии терапии назначается проведение третьей линии с использованием препаратов — агонистов тромбопoэтиновых рецепторов [5–9].

Целью настоящего исследования явился анализ группы больных ИТП и оценка эффективности современной терапии препаратом — агонистом тромбопoэтиновых рецепторов.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 40 историй болезни пациентов с ИТП, наблюдавшихся в Городском гематологическом центре (ГБУЗ НСО ГKB № 2) в 2012–2013 годах. Среди них 14 больных (35 %) составили мужчины, 26 человек (65 %) — женщины, средний возраст пациентов — 40 лет \pm 2,5 года. Больные были разделены на 3 возрастные группы: до 20 лет, от 20 до 40 лет и старше 40 лет. Всем пациентам был проведен стандартный комплекс диагностических лабораторных исследований, включавший исследование гемограммы, общий анализ мочи, биохимический анализ сыворотки крови (билирубин, АЛТ, АСТ, ЛДГ, щелочная фосфатаза, СРБ, фибриноген, глюкоза, креатинин, калий, натрий), а также комплекс лабораторных исследований, необходимых для исключения наличия болезней крови и системных заболеваний соединительной ткани (миелограмма, проба Кумбса, LE-феномен, определение уровня антитромбоцитарных антител, антитела к фосфолипидам, антитела к нативной ДНК).

В качестве терапии первой линии все пациенты получали глюкокортикостероиды — преднизолон из расчета 1–2 мг на кг массы тела, средняя терапевтическая доза составляла 60–80 мг в сутки. Также в терапии были использованы моноклональные антитела — ритуксимаб в дозировке 500–700 мг внутривенно капельно. В качестве терапии второй линии при необходимости проводилась спленэктомия (4 случая). При неэффективности

второй линии терапии в качестве терапии третьей линии 2 больных получили терапию препаратом — агонистом тромбопэтиновых рецепторов (ромиплостимом).

Результаты и их обсуждение. Количество больных среди мужчин во всех возрастных группах было одинаково. Среди женщин большинство пациентов имели возраст старше 20 лет (в возрасте 20–40 лет было 14 человек, в возрасте старше 40 лет — 10). В возрастной группе 20–40 лет количество женщин достоверно превышало количество мужчин (14 человек и 4 соответственно, $p < 0,01$, рис. 1). При поступлении в стационар у 12-ти пациентов была выявлена тромбоцитопения легкой степени тяжести (уровень тромбоцитов $50\text{--}100 \times 10^9/\text{л}$), у 19-ти больных — тромбоцитопения средней степени тяжести (уровень тромбоцитов $11\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$), и у 9-ти пациентов была выявлена тромбоцитопения тяжелой степени (уровень тромбоцитов менее $10 \times 10^9/\text{л}$).

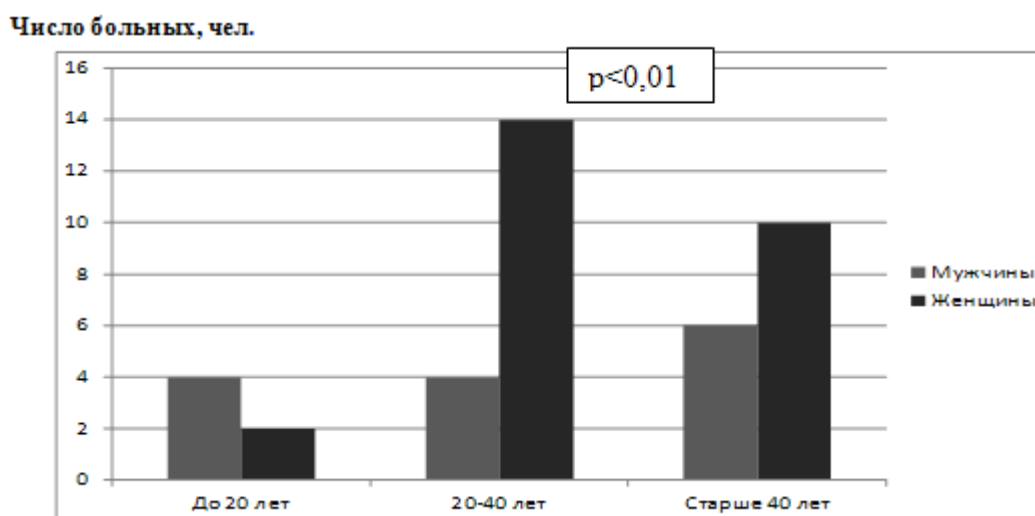


Рис. 1. Частота встречаемости ИТП в зависимости от возраста

Среди клинических проявлений ИТП наиболее часто встречалась петехиальная сыпь, обнаруженная у 40 пациентов (100 % случаев), экхимозы — у 32-х больных (80 %), носовые кровотечения — у 14-ти пациентов (35 %), у 8-ми больных (20 %) были выявлены десневые и маточные кровотечения (у 5-ти женщин). Тяжелый геморрагический синдром (генерализованная петехиальная сыпь, экхимозы, носовые, десневые, маточные кровотечения) достоверно чаще встречался у женщин, чем у мужчин (16 человек (61,5 %) и 6 человек (42,8 %) соответственно), $p < 0,05$.

Первую линию терапии стероидными гормонами получили все больные, вторую линию (проведение спленэктомии) — 4 пациента (10 %), третью линию терапии препаратом — агонистом тромбопэтиновых рецепторов — 2 человека (5 %). По окончании курса лечения полная клинико-гематологическая ремиссия (уровень тромбоцитов более $100 \times 10^9/\text{л}$, купирован геморрагический синдром) была достигнута у 29-ти пациентов (72,5 %). У 11-ти больных (27,5 %) констатирована частичная клинико-гематологическая ремиссия (уровень тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$, купирован геморрагический синдром). Таким образом, терапия дала положительный эффект у 100 % пациентов.

Для демонстрации эффективности терапии третьей линии препаратом — агонистом тромбопэтиновых рецепторов (ромиплостимом) ниже приводится клинический случай больной А., 40 лет, наблюдающейся в Городском гематологическом центре г. Новосибирска с 2006 года с диагнозом ИТП тяжелой степени (исходно генерализованный

кожно-геморрагический синдром, маточные кровотечения, уровень тромбоцитов менее $20 \times 10^9/\text{л}$).

В течение года пациентке проводилась терапия преднизолоном в дозе 60 мг в сутки с последующим повышением дозы. На фоне проводимой терапии кожно-геморрагический синдром и маточные кровотечения постоянно рецидивировали, уровень тромбоцитов сохранялся $40\text{--}45 \times 10^9/\text{л}$. В связи с неэффективностью первой линии терапии глюкокортикостероидами в ноябре 2007 года проведена спленэктомия, после которой получен незначительный положительный эффект: прекращение маточных кровотечений, уровень тромбоцитов составлял $55\text{--}70 \times 10^9/\text{л}$, таким образом, удалось получить частичную ремиссию, которая сохранялась до августа 2012 года.

В августе 2012 года диагностирован рецидив заболевания с кожно-геморрагическим синдромом и уровнем тромбоцитов $30 \times 10^9/\text{л}$. В связи с прогрессирующим течением ИТП в августе 2012 года больной проведена третья линия терапии с использованием препарата — агониста тромбопэтиновых рецепторов (ромиплостима). Ромиплостим — представитель класса тромбопэтиновых миметиков, является Fc-пептидным белком слияния (пептидное тело), который сигнализирует и активирует внутриклеточные транскрипционные пути тромбопэтинового рецептора для увеличения продукции тромбоцитов.

Препарат назначался по стандартной схеме в виде еженедельных подкожных инъекций в дозе 1 мкг/кг массы тела. Общая продолжительность терапии составила 4 недели. На фоне проводимой терапии получена полная клинико-гематологическая ремиссия (купирование геморрагического синдрома, повышение уровня тромбоцитов до $110 \times 10^9/\text{л}$) (рис. 2).

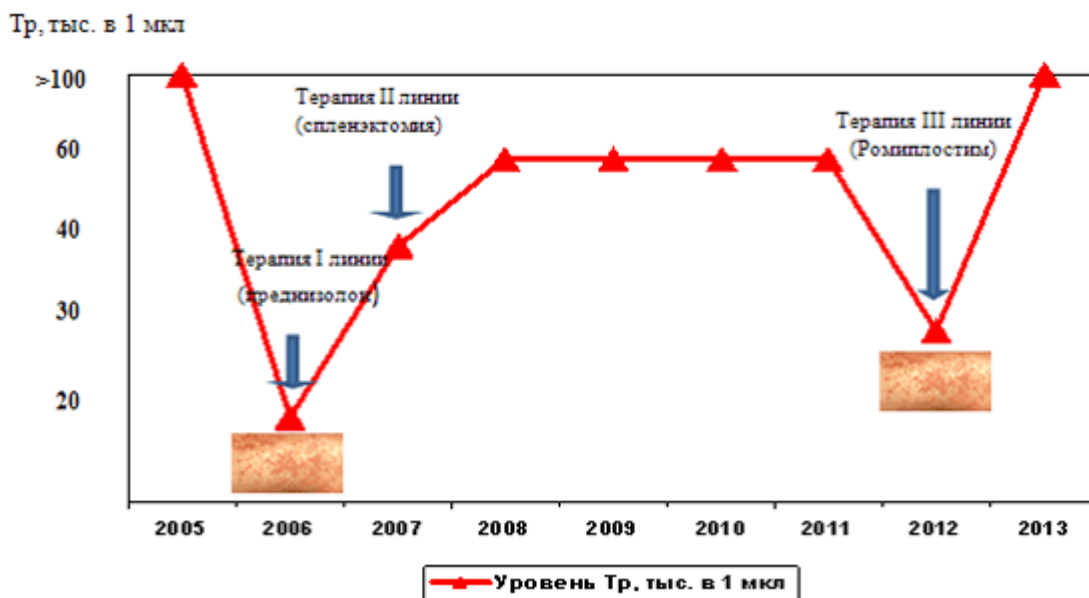


Рис. 2. Динамика течения ИТП, больная А., 40 лет

Заключение. Подавление продукции аутоантител (стероидные гормоны и внутривенные иммуноглобулины) и увеличение продолжительности жизни тромбоцитов (подавление иммунного фагоцитоза путем проведения спленэктомии) позволяет получить ответ у большинства больных, однако некоторые пациенты нуждаются в терапии третьей линии. Новые подходы в понимании патогенеза ИТП, в основе которого лежит не только повышенное разрушение тромбоцитов, но и снижение их образования, позволяют

эффективно применять этапную терапию ИТП. Помимо воздействия на деструкцию тромбоцитов появилась возможность поддерживать их оптимальное количество. Полученные данные позволяют рассматривать таргетную терапию ИТП с использованием агонистов тромбопоэтиновых рецепторов как современный метод лечения, доказывающий свою высокую эффективность даже при низкой эффективности первой и второй линий терапии.

Список литературы

1. Клиническая гематология : руководство для врачей / Под ред. А. И. Богданова и В. И. Мазурова. — СПб. : ООО «Издательство Фолиант», 2008. — 488 с.
2. Руководство по гематологии : в 3 т. / Под ред. А. И. Воробьева. — 3-е изд., перераб. и доп. — М. : Ньюдиамед, 2005. — Т. 3. — 416 с.
3. Лабораторная гематология / С. А. Луговская [и др.]. — М. ; Тверь : ООО Изд-во «Триада», 2006. — 234 с.
4. Кобец Т. В. Курс лекций по детской гематологии : учебное пособие для студентов медицинских университетов, врачей-интернов и практических врачей / Т. В. Кобец, Г. А. Бассальго. — 2-е изд., перераб. и доп. — Симферополь, 2000. — 77 с.
5. Лечение больных с резистентной иммунной тромбоцитопенией : обзор литературы и клинические наблюдения / В. В. Птушкин, С. В. Миненко, Э. Р. Биячужев [и др.] // Онкогематология. — 2011. — № 1. — С. 56–63.
6. Рекомендации российского совета экспертов по диагностике и лечению больных первичной иммунной тромбоцитопенией / А. А. Масчан, А. Г. Румянцев, Л. Г. Ковалева [и др.] // Онкогематология. — 2010. — № 3. — С. 36–45.
7. Обзор данных по исследованию препарата энплейт, представленных на съезде американского общества гематологов // Онкогематология. — 2010. — № 1. — С. 51–56.
8. Масчан А. А. Стимуляция продукции тромбоцитов : новый подход к лечению хронической иммунной тромбоцитопенической пурпуры / А. А. Масчан, А. Г. Румянцева // Онкогематология. — 2009. — № 1. — С. 51–56.
9. Основы клинической гемостазиологии / И. Л. Давыдкин [и др.]. — Самара : Издательство Офорт, 2009. — 436 с.
10. Гематология : новейший справочник / Под общ. ред. К. М. Абдулкадырова. — М. : Изд-во «Эксмо» ; СПб. : Изд-во «Сова», 2004. — 388 с.

MODERN TARGET THERAPY OF IMMUNE THROMBOCYTOPENIA

O. A. Zagorulko, M. V. Marchenko, A. S. Lyamkina, T. I. Pospelova

SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University» of Ministry of Health (c. Novosibirsk)

Modern mechanisms of pathogenesis of immune thrombocytopenia (ITC) and results of application of target therapy at this disease as effective method of treatment are presented in the article. It is shown that against application of the third line of therapy of ITC — preparation of agonist of thrombopoietin receptors (romiplostim) — full clinical hematological remission is reached at the case when application at the first (Prednisolonum) and at the second (splenectomy) lines of therapy doesn't lead to the achievement of the full answer and doesn't allow avoiding ITC recurring.

Keywords: immune thrombocytopenia, target therapy, agonists of thrombopoietin receptors.

About authors:

Zagorulko Oleg Aleksandrovich — student of the 5th course of medical faculty at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University» of Ministry of Health, e-mail: beyond_oleg@list.ru

Marchenko Margarita Valeryevna — student of the 5th course of medical faculty at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University» of Ministry of Health, e-mail: tarantina.90@mail.ru

Lyamkina Anna Sergeevna — candidate of medical sciences, assistant of therapy, hematology and transfusiology chair of FAT & PDD at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University» of Ministry of Health, office phone: 8 (383) 279-94-06, e-mail: post_gem@mail.ru

Pospelova Tatyana Ivanovna — doctor of medical sciences, professor, head of therapy, hematology and transfusiology chair of FAT & PDD at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University» of Ministry of Health, office phone: 8 (383) 279-94-06, e-mail: post_gem@mail.ru

List of the Literature:

1. Clinical hematology: guidance for doctors / Under the editorship of A. I. Bogdanova and V. I. Mazurova. — SPb. : JSC Publishing House Volume, 2008. — 488 P.
2. Guide to hematology: in 3 V. / Under the editorship of A. I. Vorobyov. — 3rd ed. revised. and additional. — M: Newdiamed, 2005. — V. 3. — 416 P.
3. Laboratory hematology / S. A. Lugovskaya [etc.]. — M; Tver: JSC PH Triada, 2006. — 234 P.
4. Kobets T. V. Course of lectures on children's hematology: guidance for students of medical universities, doctors interns and practical doctors / T. V. Kobets, G. A. Bassalygo. — 2nd ed. revised. and additional. — Simferopol, 2000. — 77 P.
5. Treatment of patients with refractory immune thrombocytopenia: review of literature and clinical observations / V. V. Ptushkin, S. V. Minenko, E. R. Biyachuyev [etc.] // Haemato-oncology. — 2011. — № 1. — P. 56-63.
6. References of the Russian council of experts in diagnostics and treatment of patients by primary immune thrombocytopenia / A. A. Maschan, A. G. Rumyantsev, L. G. Kovalyova [etc.] // Haemato-oncology. — 2010. — № 3. — P. 36-45.
7. The review of data on Nplate preparation research, presented at congress of the American society of hematologists // Haemato-oncology. — 2010. — № 1. — P. 51-56.
8. Maschan A. A. Stimulation of production of thrombocytes: new approach to treatment of chronic immune Werlhof's disease / A. A. Maschan, A. G. Rumyantseva // Haemato-oncology. — 2009. — № 1. — P. 51-56.
9. Bases of a clinical hemostasiogy / I. L. Davydkin [etc.]. — Samara: Ofort publishing house, 2009. — 436 P.
10. Hematology: the latest directory / Under general edition of K. M. Abdulkadyrova. — M: «Eksmo's» publishing house; SPb.: Publishing house «Owl», 2004. — 388 P.