

Использование ромиплостима в терапии тромбоцитопений после аллогенной трансплантации костного мозга

И.А. Лисуков, О.С. Успенская, А.Д. Кулагин, С.Н. Бондаренко,

Т.А. Рудакова, О.А. Слесарчук, Б.В. Афанасьев

ГБОУ Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова
Минздравоохранения России; Институт детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой

Контакты: Игорь Андреевич Лисуков igor_lisukov@mail.ru

Персистирующая тромбоцитопения является частым осложнением после аллогенной трансплантации костного мозга (ТКМ). Основные причины развития тромбоцитопении включают повышенную деструкцию тромбоцитов антитромбоцитарными антителами, развитие микроангиопатий, вирусные инфекции, токсичность лекарственных препаратов, гипофункцию трансплантата с недостаточной продукцией тромбоцитов мегакариоцитами. Мы оценивали эффективность агониста тромбопоэтина (ТПО)-рецептора ромиплостима у 3 пациентов с рефрактерной тромбоцитопенией после аллогенной ТКМ.

Первому пациенту (30 лет) с резистентным рецидивом острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) была проведена гаплоидентичная ТКМ. У пациента развилась гипофункция трансплантата с геморрагическим синдромом, уровнем тромбоцитов $5 \times 10^9/\text{л}$ на фоне течения цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции, острой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) и тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП). Пациенту была проведена дополнительная инфузия донорского костного мозга, начата терапия ромиплостимом еженедельно 1 мкг/кг в течение 2 недель и 4 мкг/кг в течение следующих 2 недель. После достижения количества тромбоцитов $50 \times 10^9/\text{л}$ терапия ромиплостимом была остановлена, однако уровень тромбоцитов снизился до $5-7 \times 10^9/\text{л}$. Терапия ромиплостимом была возобновлена в дозе 4 мкг/кг еженедельно в течение 5 недель. Уровень тромбоцитов достиг $150 \times 10^9/\text{л}$. При дальнейшем наблюдении у пациента тромбоцитопения не отмечалась. Второму пациенту (19 лет) была проведена гаплоидентичная ТКМ с целью консолидации второй ремиссии ОМЛ. У пациента была отмечена тромбоцитопения $10 \times 10^9/\text{л}$ на фоне развития ЦМВ-инфекции и тяжелой ТТП. Ромиплостим был назначен еженедельно в дозе 4 мкг/кг в течение 5 недель. Уровень тромбоцитов превысил $50 \times 10^9/\text{л}$. Терапия ромиплостимом позволила избежать развития геморрагических осложнений и трансфузионной зависимости. Третьему пациенту (18 лет) была проведена аллогенная ТКМ от совместимого неродственного донора с целью консолидации второй ремиссии острого лимфобластного лейкоза. У пациента была документирована тромбоцитопения ($5 \times 10^9/\text{л}$) с тяжелым геморрагическим синдромом и рефрактерностью к трансфузиям тромбоцитов на фоне развития ТТП и острой РТПХ. Пациент получил 1 введение ромиплостима в дозе 1 мкг/кг и 2 введения препарата в дозе 3 мкг/кг 1 раз в неделю. Геморрагический синдром был купирован, количество тромбоцитов составило $20 \times 10^9/\text{л}$. Терапия ромиплостимом была продолжена в дозе 5 мкг/кг в неделю в течение 2 недель с достижением стабильного уровня тромбоцитов более $30 \times 10^9/\text{л}$.

Эффективность ромиплостима у данных пациентов позволяет использовать агонисты ТПО-рецептора у пациентов после аллогенной ТКМ для лечения тяжелых тромбоцитопений, связанных с развитием ТТП, острой РТПХ, ЦМВ-инфекций и других посттрансплантационных осложнений.

Ключевые слова: ромиплостим, тромбоцитопения, аллогенная трансплантация костного мозга

Romiplostim in thrombocytopenia treatment after allogeneic bone marrow transplantation

I.A. Lisukov, O.S. Uspenskaya, A.D. Kulagin, S.N. Bondarenko, T.A. Rudakova, O.A. Slesarchuk, B.V. Afanasyev

Raisa Gorbacheva Memorial Institute of Children Hematology and Transplantation, Pavlov State Medical University of St.-Petersburg

Persistent thrombocytopenia is a frequent complication after allogeneic bone marrow transplantation (BMT). The major causes of thrombocytopenia include accelerated platelet destruction by antiplatelet antibodies, microangiopathy, viral infection, drug toxicity, graft's hypofunction with insufficient production of platelets from megakaryocytes. We have evaluated an efficacy of TPO-receptor agonist romiplostim in treatment of 3 patients with refractory thrombocytopenia after allogeneic BMT.

The first 30 years old patient received haploidentical allogeneic stem cell transplantation for refractory AML relapse. He developed graft hypofunction due to CMV infection, acute GVHD and thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) with platelet counts $5 \times 10^9/\text{l}$ and bleeding complications. After bone marrow "boost" the patient received romiplostim 1 mkg/kg weekly during 2 weeks and 4 mkg/kg during another 2 weeks. Upon reaching platelet counts $50 \times 10^9/\text{l}$ the romiplostim was stopped, but platelet count decreased to $5-7 \times 10^9/\text{l}$ and romiplostim was administered in dose of 4 mkg/kg weekly during 5 weeks. Platelet counts have achieved $150 \times 10^9/\text{l}$ and thrombocytopenia during further follow-up was not revealed.

The second 19 years old AML patient received haploidentical allogeneic stem cell transplantation for second remission consolidation. He developed thrombocytopenia ($10 \times 10^9/\text{l}$) due to CMV infection and severe TTP. He received romiplostim 4 mkg/kg weekly and 5 weeks later platelet counts was $50 \times 10^9/\text{l}$. The administration of romiplostim was allowed to avoid bleeding complications and transfusion dependency. The third 18 years old ALL patient received MUD allogeneic stem cell transplantation for second remission consolidation. He developed profound thrombocytopenia ($5 \times 10^9/\text{l}$) with severe hemorrhagic complications and platelet transfusions refractory due to TTP and acute GVHD. He received one dose of romiplostim 1 mkg/kg and two doses of 3 mkg/kg weekly with completion of hemorrhagic syndromes and

achieving $20 \times 10^9/l$ blood platelet counts. Romiplostim was continued in dose 5 mkg/kg/wk during 2 weeks and stable platelet counts $> 30 \times 10^9/l$ was achieved.

The romiplostim efficacy in these patients supports the use of TPO-agonists in patients after allogeneic BMT who developed severe thrombocytopenia due to TTP, CMV infections, acute GVHD and other posttransplant complications.

Key words: romiplostim, thrombocytopenia, allogeneic bone marrow transplantation

Введение

Длительная персистирующая тромбоцитопения является достаточно частым осложнением после аллогенной трансплантации костного мозга (ТКМ). Тяжелая тромбоцитопения требует постоянной трансфузионной поддержки для профилактики и купирования кровотечений и оказывает непосредственное влияние на эффективность и исходы ТКМ. В исследовании D. Kim [1] было показано, что пролонгированная тяжелая тромбоцитопения, сохраняющаяся более 60 суток после аллогенной ТКМ, является независимым фактором риска плохого прогноза (снижение выживаемости, увеличение инфекционных осложнений). Согласно данным других авторов, плохой прогноз может быть обусловлен тромбоцитопенией, персистирующей более 90 дней после ТКМ [2, 3].

Причины посттрансплантационной тромбоцитопении достаточно разнообразны — гипофункция трансплантата, микроангиопатия, образование анти-тромбоцитарных и антимегакариоцитарных антител, токсическое влияние лекарств, рецидив основного заболевания [4]. При посттрансплантационных микроангиопатиях (тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП), гемолитико-уремический синдром) отмечается относительно низкая концентрация тромбопоэтина (ТПО) в сыворотке крови [5, 6], что также характерно для иммунной тромбоцитопении (ИТП) [7]. По данным ряда авторов [8, 9], важными факторами, влияющими на развитие длительной тромбоцитопении после ТКМ, служат количество трансплантированных CD34⁺-клеток и развитие цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции, при этом назначение ганцикловира

также может приводить к усугублению тромбоцитопении [10]. В работе X. Zhang [11] было выявлено, что длительная изолированная тромбоцитопения и медленное приживление тромбоцитарного ростка после аллогенной ТКМ в основном связаны с неэффективным мегакариопоэзом — снижением плоидности и незрелостью мегакариоцитов.

Таким образом, можно предположить, что независимо от причины длительно персистирующей тромбоцитопении после ТКМ, для коррекции данного синдрома могут быть эффективны терапевтические воздействия, стимулирующие созревание, пролиферацию, дифференцировку мегакариоцитов и продукцию тромбоцитов, — агонисты рецепторов ТПО. Ромиплостим и элтромбопаг являются наиболее изученными стимуляторами тромбоцитопоэза, прошедшими клинические исследования III фазы. Данные препараты эффективно стимулируют продукцию тромбоцитов у здоровых людей [12], пациентов с ИТП [13], миелодиспластическим синдромом [14], HCV-инфекцией [15]. Ниже представлено описание 3 клинических случаев использования ромиплостима для коррекции персистирующей тромбоцитопении после аллогенной ТКМ.

Описание клинических случаев

Клинический случай № 1. Пациент А., 30 лет, диагноз ОМЛ, М0-вариант, трансформация из миелодиспластического синдрома. Первый ранний костномозговой рецидив. Вторичная химиорезистентность.

Пациенту выполнена гаплоидентичная ТКМ. Характеристика трансплантата представлена в табл. 1.

Таблица 1. Характеристика трансплантата

№	Диагноз	Вид ТКМ	Источник трансплантата	Клеточность трансплантата, CD34 ⁺ × 10 ⁶ /кг	Пол донора	ABO-совместимость	CMV-статус пациента	CMV-статус донора
1	ОМЛ, 2-й резистентный рецидив	гаплоТКМ	Костный мозг + ПСКК	$2,8 \times 10^6/\text{кг} + 4,2 \times 10^6/\text{кг}$	Жен.	Полная	Положит.	Отрицат.
2	ОМЛ, 2-я ремиссия	гаплоТКМ	Костный мозг + ПСКК	$1,2 \times 10^6/\text{кг} + 2,8 \times 10^6/\text{кг}$	Жен.	Полная	Положит.	Отрицат.
3	Острый лимфобластный лейкоз, 2-я ремиссия	Неродств. аллоТКМ	ПСКК	$8,3 \times 10^6/\text{кг}$	Жен.	Полная	Положит.	Отрицат.

Режим кондиционирования включал немиелоаблативные дозы флударабина и бусульфана, для профилактики РТПХ использовали такролимус $0,03 \text{ мг/кг}$ с дня (Д)+1 и циклофосфан в дозе 50 мг/кг в Д+3 и Д+4.

В табл. 2 представлены данные, характеризующие восстановление гемопоэза. С момента приживления трансплантата достигнута полная клинико-гематологическая ремиссия заболевания и полный донорский химеризм, сохранявшиеся весь период наблюдения.

Таблица 2. Характеристика приживления трансплантата

№	Нейтрофилы более $0,5 \times 10^9/\text{л}$	Тромбоциты более $20 \times 10^9/\text{л}$	Тромбоциты более $100 \times 10^9/\text{л}$
1	Д+12	Д+13	Д+21
2	Д+18	Д+19	Д+27
3	Д+21	Д+12	Д+25

В Д+23 была диагностирована бессимптомная реактивация ЦМВ-инфекции с максимальным титром вируса в крови $5,62 \times 10^4/\text{мл}$, что потребовало проведения терапии ганцикловиром в дозе 5 мг/кг/день с последующим переводом на прием валганцикловира в дозе 900 мг/день .

В Д+38 в связи с увеличением в гемограмме количества шизоцитов (4 %), ретикулоцитозом 26 %, нарастающей тромбоцитопенией $3-4 \times 10^9/\text{л}$ с появлением кожного геморрагического синдрома, рецидивирующих носовых кровотечений и трансфузионной зависимости, повышением уровня лактатдегидрогеназы (892 Ед/л), развитием общемозговой симптоматики и азотемии была диагностирована ТТП. Остановлен прием такролимуса, проведен короткий курс терапии метилпреднизолоном в дозе 1 мг/кг/день в течение 7 дней, достигнуто купирование общемозговой симптоматики, нормализация функции почек, однако уровень тромбоцитов оставался крайне низким, сохранялась трансфузионная зависимость.

Д+63: у пациента отмечено развитие острой РТПХ кожи II степени, возобновлена терапия метилпреднизолоном в дозе 1 мг/кг и базовая иммуносупрессия такролимусом.

После Д+100 у пациента стали отмечаться признаки гипофункции трансплантата.

В Д+146 в связи с нарастающей цитопенией (лейкоциты $1,0 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $5 \times 10^9/\text{л}$), резистентной к терапии гранулоцитарным колоние-стимулирующим фактором и эритропоэтином, присоединением геморрагического синдрома была выполнена дополнительная трансфузия донорского костного мозга ($\text{CD}34^+$; $1,2 \times 10^6/\text{кг}$ веса пациента).

В Д+146 была начата терапия ромиплостимом в начальной дозе 1 мкг/кг подкожно 1 раз в неделю. После 2 недель лечения была достигнута стабилизация

уровня тромбоцитов более $10 \times 10^9/\text{л}$ с купированием геморрагического синдрома. С 3-й недели терапии доза препарата была увеличена до 4 мкг/кг , выполнено 2 введения с интервалом 7 дней.

В Д+180 тромбоциты достигли уровня $50 \times 10^9/\text{л}$. Терапия ромиплостимом была остановлена, однако в дальнейшем было отмечено углубление тромбоцитопении до $5-7 \times 10^9/\text{л}$ с возобновлением кожного геморрагического синдрома, потребовавшего трансфузий тромбоцитов. В Д+180 выполнена трепанобиопсия костного мозга, выявлено резкое сужение мегакариоцитопоза и снижение функциональной активности мегакариоцитов на фоне нормальных показателей миелоидного и эритроидного ростков кроветворения.

Введение ромиплостима возобновлено с Д+221 в дозе 4 мкг/кг . После 2 недель терапии была достигнута стабилизация числа тромбоцитов более $15 \times 10^9/\text{л}$ с купированием геморрагического синдрома. Терапия была продолжена в прежней дозе в течение 5 недель с достижением дальнейшего роста числа тромбоцитов более $50 \times 10^9/\text{л}$ и $150 \times 10^9/\text{л}$ соответственно в Д+255 и Д+270. При дальнейшем наблюдении уровень тромбоцитов оставался стабильным.

Клинический случай № 2. Пациент Б., 19 лет, диагноз ОМЛ, М5-вариант. Первый ранний костномозговой рецидив. Вторая полная клинико-гематологическая ремиссия.

Родственных и неродственных совместимых доноров у пациента не было. С целью консолидации ремиссии пациенту было предложено проведение гаплоидентичной аллогенной ТКМ (см. табл. 1). Режим кондиционирования включал немиелоаблативные дозы флударабина и бусульфана, для профилактики РТПХ использовали циклоsporин 3 мг/кг/день с Д+1 и циклофосфан в дозе 50 мг/кг в Д+3 и Д+4.

Полный донорский химеризм достигнут в Д+21, данные по восстановлению показателей периферической крови представлены в табл. 2.

Д+35: диагностирована реактивация ЦМВ-инфекции, что потребовало назначения противовирусной терапии (валганциклоvir 900 мг/сут с последующим переводом на терапию ганцикловиром в дозе 10 мг/кг/день в связи с нарастанием титра вируса в крови).

Д+49: геморрагический цистит вирусной этиологии (ЦМВ + ВК-вирус (полиомавирус)), к противовирусной терапии добавлен внутривенный иммуноглобулин в дозе $0,3 \text{ г/кг/день}$ в течение 7 дней.

В Д+62 диагностирована ТТП (общемозговая симптоматика, артериальная гипертензия, нарастающая почечная и печеночная недостаточность, шизоциты 8 %, ретикулоцитоз 56 %, быстро нарастающая тромбоцитопения $30 \times 10^9/\text{л}$, увеличение уровня лактатдегидрогеназы (1800 Ед/л). Остановлена терапия циклоsporином А, начата терапия метилпреднизолоном в дозе 1 мг/кг/день . В течение недели достигнуто разрешение полиорганной недостаточности, купиро-

вание общемозговой симптоматики, однако уровень тромбоцитов продолжал прогрессивно снижаться ($10 \times 10^9/\text{л}$) в Д+76.

Д+78: пациенту начата терапия ромиплостимом в дозе 4 мкг/кг, всего было выполнено 5 еженедельных введений без эскалации дозы препарата. В течение первых 2 недель терапии отмечена стабилизация уровня тромбоцитов, что позволило избежать развития трансфузионной зависимости и геморрагических осложнений. С 3-й недели отмечен постепенный рост числа тромбоцитов до $25 \times 10^9/\text{л}$, $35 \times 10^9/\text{л}$ и $45 \times 10^9/\text{л}$ соответственно в Д+92, Д+100 и Д+108.

После прекращения введения ромиплостима уровень тромбоцитов оставался стабильным (более $50 \times 10^9/\text{л}$).

Клинический случай № 3. Пациент С., 18 лет, диагноз острый лимфобластный лейкоз, ВП вариант. Первый поздний изолированный костномозговой рецидив. Вторая клинико-гематологическая ремиссия.

Пациенту была выполнена аллогенная ТКМ от полностью совместимого неродственного донора (табл. 1). Режим кондиционирования включал немиелоаблативные дозы флударабина и бусульфана, для профилактики РТПХ использовали алемтузумаб 30 мг Д+1, такролимус 0,03 мг/кг/день с Д+7, микофенолата мофетил 30 мг/кг/день с Д+7.

Приживление трансплантата было документировано в Д+21. Данные миелограммы подтвердили сохранение ремиссии заболевания и наличие полного донорского химеризма. Отмечалось быстрое восстановление числа тромбоцитов (табл. 2).

С момента приживления трансплантата документирована реактивация ЦМВ-инфекции с максимальным титром вируса в крови $6,28 \times 10^5/\text{мл}$. Несмотря на проводимую терапию ганцикловиром в дозе 10 мг/кг/день, персистенция вируса сохранялась, что привело к развитию ЦМВ-ассоциированного геморрагического цистита в Д+31, а также тяжелой двусторонней пневмонии смешанного генеза (ЦМВ + аспергиллез). Проводилась этиотропная терапия: ганцикловир 10 мг/кг, вориконазол 400 мг/сут.

В Д+28 диагностирована острая РТПХ с поражением кожи II степени. Была начата терапия метилпреднизолоном в дозе 1 мг/кг/день с положительным эффектом, снижение дозы препарата начато через 2 недели с полной отменой в Д+60.

Д+80: рецидив РТПХ кожи II степени и одновременно быстрое нарастание общемозговой неврологической симптоматики, почечной недостаточности и лабораторных изменений (в гемограмме: шизоциты 10 %, ретикулоциты 30 %, тромбоциты $31 \times 10^9/\text{л}$, лактатдегидрогеназа 950 Ед/л). Диагностирована ТТП, отменен такролимус, возобновлена терапия метилпреднизолоном в дозе 1 мг/кг/день.

На этом фоне был достигнут быстрый регресс проявлений органной недостаточности и РТПХ, однако сохранялась стойкая тенденция к нарастанию тромбоцитопении до $10 \times 10^9/\text{л}$ с развитием выражен-

ного геморрагического синдрома (кожные геморрагии, носовые кровотечения). Отмечена резистентность к трансфузиям тромбоцитов.

Д+83: усилена терапия ТТП, начато введение ритуксимаба в дозе 375 мг/м². После 2 введений препарата с интервалом в 7 дней улучшения не достигнуто. Сохранялась глубокая тромбоцитопения $5 \times 10^9/\text{л}$, прогрессировал геморрагический синдром (рецидивирующие носовые кровотечения, кровоизлияния в конъюнктиву глаз, обширные кожные геморрагии). Сохранялась резистентность к трансфузиям тромбоцитов. Кроме того, у пациента был диагностирован инвазивный аспергиллез с поражением придаточных пазух носа, вследствие чего доза вориконазола была увеличена до 600 мг/сутки.

Учитывая крайне высокий риск развития неконтролируемой инфекции на фоне продолжения терапии ритуксимабом, отсутствие эффекта от проводимой терапии, дальнейшее введение препарата остановлено.

В Д+132 начато введение ромиплостима в начальной дозе 1 мкг/кг. В течение 7 дней отмечено отсутствие прогрессии геморрагического синдрома, стабилизация тромбоцитов на уровне $15 \times 10^9/\text{л}$. Доза препарата увеличена до 3 мкг/кг/день в Д+139 и Д+146. Отмечен рост числа тромбоцитов более $20 \times 10^9/\text{л}$. В дальнейшем выполнено еще 2 введения ромиплостима в дозе 5 мкг/кг с интервалом в 1 неделю, что позволило добиться стабилизации уровня тромбоцитов более $30 \times 10^9/\text{л}$. Дальнейшие введения ромиплостима не проводились. Необходимо отметить, что у пациента сохранялась длительная персистенция ЦМВ в крови в высоком титре, что требовало постоянной терапии противовирусными препаратами, при этом количество тромбоцитов сохранялось стабильным, показаний для трансфузий тромбоцитов у больного не было.

Обсуждение

Ромиплостим является тромбоцитопоэз-стимулирующим фактором роста, состоящим из 2 IgGFc-доменов и 4 белковых молекул ТПО-миметика. Механизм действия ромиплостима аналогичен эндогенному ТПО, при этом препарат ему не гомологичен и не вызывает выработку блокирующих антител [16].

В литературе имеются единичные публикации об использовании ромиплостима для коррекции тромбоцитопении после ТКМ. S. Gangatharan представил клиническое наблюдение, свидетельствующее об эффективности ромиплостима для коррекции персистирующей ИТП после аутологичной ТКМ у ВИЧ-инфицированного пациента с ОМЛ. В посттрансплантационном периоде у больного развилась тяжелая ИТП, резистентная к преднизолону (100 мг/день). Внутривенное введение больших доз (60 г) иммуноглобулинов и назначение ритуксимаба (375 мг/м²) оказались неэффективны. В Д+80 был назначен ромиплостим (375 мкг в неделю). В Д+111

количество тромбоцитов превысило $20 \times 10^9/\text{л}$, а в Д+130 — $100 \times 10^9/\text{л}$. В течение последующих 2 недель препарат был отменен [17].

Еще одна публикация свидетельствует об эффективности ромиплостима для купирования резистентной ИТП, развившейся у 4-летнего ребенка с X-связанной адренолейкодистрофией после аллогенной ТКМ. Тромбоцитопения оказалась рефрактерна к введению внутривенных иммуноглобулинов (1 г/кг/день в течение 2 дней), анти Rho(D) иммуноглобулина (35 мкг/кг), метилпреднизолона (2 мг/кг в день в течение 4 дней), винкристина (1 мг/кг) в сочетании с дексаметазоном (40 мг/м^2 в день в течение 4 дней), ритуксимаба (375 мг/м^2 — 4 инфузии). На фоне данной терапии количество тромбоцитов не превышало $10 \times 10^9/\text{л}$, в Д+73 у пациента было диагностировано кровоизлияние в головной мозг. В Д+83 был назначен ромиплостим в дозе 1 мкг/кг в неделю с последующей эскалацией дозы до 3 мкг/кг в неделю. После 4-го введения ромиплостима количество тромбоцитов превысило $50 \times 10^9/\text{л}$ и препарат был отменен. Через 2 недели количество тромбоцитов достигло $150 \times 10^9/\text{л}$ [18].

Данные клинические наблюдения свидетельствуют об эффективности ромиплостима при развитии ИТП после ТКМ. Во всех представленных нами клинических случаях у пациентов были сочетанные причины для длительной персистирующей тромбоцитопении — реактивация вирусной инфекции, назначение ганцикловира, развитие ТТП и РТПХ. Кроме того, у первого пациента с трансформацией миелодиспластического синдрома в ОМЛ была диагностирована гипофункция трансплантата, потребовавшая дополнительного введения донорского костного мозга. Также необходимо отметить достаточно глубокую тромбоцитопению у всех больных (менее $10 \times 10^9/\text{л}$), клинически значимый геморрагический синдром и развитие рефрактерности к трансфузиям тромбоцитов в первом и третьем наблюдении.

Тем не менее использование ромиплостима оказалось эффективным у всех наших больных, при этом «безопасный» уровень тромбоцитов достигался в течение 2–3 недель терапии с использованием относительно небольших доз препарата ($1\text{--}3 \text{ мкг/кг}$). У 2-го пациента более раннее назначение ромиплостима позволило избежать развития геморрагического синдрома и трансфузионной зависимости.

У всех пациентов были клинико-лабораторные признаки развития ТТП, в патогенезе которой, как и при ИТП, отмечается относительно низкая продукция ТПО [5, 6]. Вероятно, использование агонистов ТПО-рецептора после аллогенных ТКМ особенно оправданно при развитии таких осложнений, как ТТП.

В опубликованных клинических исследованиях ромиплостим дозозависимо стимулировал тромбоцитопоз с пиком подъема количества тромбоцитов на 12–16-й день. Время до начала ответа в среднем составило от 1 до 4 недель [19]. Создается впечатление, что назначение агонистов ТПО-рецептора может быть недостаточным при неотложных ситуациях, связанных с критической тромбоцитопенией. В связи с этим представляется целесообразным более раннее включение ТПО-миметиков в комбинированную терапию персистирующих тромбоцитопений после аллогенных ТКМ для профилактики развития жизнеугрожающих геморрагических осложнений и трансфузионной зависимости, что было достигнуто у нашего 2-го пациента.

Наиболее частыми побочными эффектами при назначении ромиплостима, судя по публикациям результатов клинических исследований, были умеренные головные боли и боль в горле. Мы не отмечали каких-либо побочных эффектов при применении данного препарата нашими больными.

Таким образом, литературные данные и наш первый клинический опыт показывает, что агонисты ТПО-рецептора могут быть высокоэффективны в комбинированной терапии персистирующих тромбоцитопений после аллогенной ТКМ.

Л и т е р а т у р а

1. Kim D., Sohn S., Jeon S. et al. Prognostic significance of platelet recovery pattern after allogeneic HLA-identical sibling transplantation and its association with severe acute GVHD. *Bone Marrow Transplant* 2006;37:101–8.
2. Bolwell B., Pohlman B., Sobecks R. et al. Prognostic importance of the platelet count 100 days post allogeneic bone marrow transplant. *Bone Marrow Transplant* 2004;33:419–23.
3. First L., Smith B., Lipton J. et al. Isolated thrombocytopenia after allogeneic bone marrow transplantation: existence of transient and chronic thrombocytopenic syndromes. *Blood* 1985;65:368–74.
4. Yamazaki R., Kuwana M., Mori T. et al. Prolonged thrombocytopenia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: associations with impaired platelet production and increased platelet turnover. *Bone Marrow Transplant* 2006;38:377–84.
5. Hijiya K., Wada H., Shimura M. et al. Increased serum levels of thrombopoietin in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura? Idiopathic thrombocytopenic purpura, or disseminated intravascular coagulation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1997;8(6):345–9.
6. Usui K., Tahara T., Iki S. et al. Serum thrombopoietin level in various hematological diseases. *Stem Cells* 1996;14(5):558–65.
7. Aledort L., Hayward C., Chen M. et al. Prospective screening of 205 patients with ITP, including diagnosis, serological markers and the relationship between platelet counts, endogenous thrombopoietin, and circulating antithrombopoietin antibodies. *Am J Hematol* 2004;76(3):205–13.
8. Keever-Taylor C., Klein J., Eastwood D. et al. Factors affecting neutrophil and platelet reconstitution following T cell-depleted bone marrow transplantation: differential effects of growth factor type and role of CD34+ cell dose. *Bone Marrow Transplant* 2001;27:791–800.
9. Singhal S., Powles R., Treleaven J. et al. A low CD34+ cell dose results in high mortality and poorer survival after blood or marrow stem cell transplantation from HLA-identical siblings: should 2×10^6 CD34+ cells/kg be considered the minimum threshold? *Bone Marrow Transplant* 2000;26:489–96.
10. Verdonck L., de Gast G., van Heugten H. et al. Cytomegalovirus infection causes delayed platelet recovery after bone marrow transplantation. *Blood* 1991;78:844–8.
11. Zhang X., Fu H., Xu L. et al. Prolonged thrombocytopenia following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and its association with a reduction in ploidy and an immaturation of megakaryocytic. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17:274–80.
12. Wang B., Nichol J., Sullivan J. et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of AMG 531, a novel thrombopoietin receptor ligand. *Clin Pharmacol Ther* 2004;76:628–38.
13. Bussel J., Kuter D., George R. et al. AMG 531, a thrombopoiesis-stimulating protein, for chronic ITP. *N Engl J Med* 2006;255:1672–81.
14. Steensma D. Hematopoietic growth factors in myelodysplastic syndromes. *Semin Oncol* 2011;38(5):635–47.
15. Panzer S. Eltrombopag in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura and HCV-related thrombocytopenia. *Drugs Today* 2009;45(2):93–9.
16. Bussel J., Kuter D., George J. et al. AMG 531, a thrombopoiesis-stimulating protein, for chronic ITP. *N Engl J Med* 2006;335:1672–81.
17. Gangatharan S., Cooney J. Persistent thrombocytopenia post auto-SCT for AML treated with romiplostim in a patient with HIV. *Bone Marrow Transplant* 2011;46(9):1280–1.
18. Beck J., Burke M., Tolar J. Response of refractory immune thrombocytopenia after bone marrow transplantation to romiplostim. *Pediatr Blood Cancer* 2010;54:490–1.
19. Rank A., Weigert O., Stermann H. Management of chronic immune thrombocytopenic purpura: targeting insufficient megakaryopoiesis as a novel therapeutic principle. *Biologics: Targets & Therapy* 2010;4:139–45.