

Лечение больных с резистентной иммунной тромбоцитопенией: обзор литературы и клинические наблюдения

В.В. Птушкин¹, С.В. Миненко¹, Э.Р. Биячурев¹, А.В. Пшонкин¹, А.В. Шубина²

¹ФГУ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии

Минздрава России, Москва;

²ГКБ им С.П. Боткина, Москва

Контакты: Вадим Вадимович Птушкин vadimvadin@inbox.ru

Иммунная тромбоцитопения (ИТП) — редкое хроническое аутоиммунное заболевание, сопровождающееся изолированным снижением содержания тромбоцитов крови с пропорциональным повышением риска кровотечений. Стандартные методы лечения (кортикостероиды, иммуноглобулины и спленэктомия) эффективны у 70–90 % пациентов, однако у 10 % больных уровень тромбоцитов не повышается. Новая группа препаратов — стимуляторов рецепторов ТПО способна помочь этим больным. В ряде исследований показана их высокая эффективность при хронической ИТП, однако опыт их применения для подготовки к проведению оперативных вмешательств ограничен.

В статье представлены 3 случая эффективного использования ромиплостима у пациентов с хронической резистентной ИТП перед операцией (включая 2 спленэктомии и 1 резекцию опухоли носа). Первая пациентка 19 лет в течение года получала множественные курсы стероидов, иммуноглобулинов, ритуксимаба без эффекта: тромбоциты — $7\text{--}15 \times 10^9/\text{л}$, макрогематурия, стероидные некрозы большеберцовых костей. Было решено провести спленэктомию. В связи с риском геморрагических осложнений больная получала ромиплостим в конечной дозе 3 мкг/кг в течение 4 недель. При достижении уровня тромбоцитов $240 \times 10^9/\text{л}$ проведена спленэктомия. Послеоперационный уровень тромбоцитов составил $1200 \times 10^9/\text{л}$, через 3 недели — $400 \times 10^9/\text{л}$. Вторая пациентка 64 лет с 3-летним анамнезом ИТП поступила в клинику для плановой спленэктомии, однако низкое содержание тромбоцитов в крови ($5\text{--}7 \times 10^9/\text{л}$) и геморрагический синдром с постоянной потребностью в трансфузиях тромбоконцентраата несмотря на высокие дозы стероидов и иммуноглобулина препятствовали безопасному проведению операции. Получала ромиплостим с повышением дозы в течение 6 недель (максимально 10 мкг/кг). При уровне тромбоцитов $148 \times 10^9/\text{л}$ выполнена спленэктомия. После операции уровень тромбоцитов составил $380 \times 10^9/\text{л}$, через 3 недели — $120 \times 10^9/\text{л}$. Третий пациент 22 лет с 15-летним анамнезом ИТП поступил в клинику с массивным носовым кровотечением. При обследовании выявлена опухоль носа. Получал в/в иммуноглобулины и стероиды, и при показателе тромбоцитов $50 \times 10^9/\text{л}$ была попытка биопсии с повторным массивным кровотечением. Перед повторной операцией больной получал ромиплостим в дозе 1 мкг/кг, при повышении тромбоцитов до $250 \times 10^9/\text{л}$ после 2 введений препарата проведено удаление опухоли. Побочных действий ромиплостима не отмечено, тромбоцических осложнений в послеоперационном периоде не было. Представленные данные вместе с аналогичными описаниями случаев успешного оперативного вмешательства при использовании стимуляторов ТПО позволяют рассматривать назначение ромиплостима как эффективный метод разрешения тромбоцитопении при проведении плановых хирургических вмешательств у больных ИТП.

Ключевые слова: иммунная тромбоцитопения, ИТП, стимуляторы рецепторов тромбопоэтина

Treatment of patients with refractory immune thrombocytopenia: literature review and case report

V.V. Ptushkin¹, S.V. Minenko¹, E.R. Biyachuev¹, A.V. Pshonkin¹, A.V. Shubina²

¹Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow;

²Botkin Municipal Clinical Hospital, Moscow

ITP is a rare chronic autoimmune disease with isolated platelets decrease and high risk of bleeding complications. Standard treatment (steroids, HD of immunoglobulin and splenectomy) are effective in 70–90 % of patients, but in 10 % of them platelet count is not increased. A new group of drugs — TPO receptor agonists — is able to help to these patients. Their high efficacy in chronic ITP has shown in several studies, but the experience of their application before surgery is limited.

We used romiplostim in 3 patients with chronic refractory ITP before surgery (2 — splenectomy and 1 — resection of nasal tumor). The first patient, 19 years old, received multiple steroids, immunoglobulins and rituximab courses without effect during the last year. Platelets count was $7\text{--}15 \times 10^9/\text{l}$ and hematuria and steroid tibia necrosis were revealed. Splenectomy was decided to be done. Because of the risk of hemorrhagic complications patients received romiplostim (3 mkg/kg) during 4 weeks. Upon reaching platelet counts $240 \times 10^9/\text{l}$ splenectomy was performed. A postoperative platelet count was $1200 \times 10^9/\text{l}$, 3 weeks later — $400 \times 10^9/\text{l}$. The second patient, 64 years old, with a 3-year ITP history was admitted to the hospital for splenectomy, but the platelet count ($5.7 \times 10^9/\text{l}$) and a hemorrhagic syndrome with a constant need for platelet transfusions despite high doses of steroids and immunoglobulin received, interfere with the safety of operations. Romiplostim was administered in increasing doses during 6 weeks to a maximum 10 mg/kg. Platelet count was $148 \times 10^9/\text{l}$ and splenectomy

was performed. Postoperative platelet count was $380 \times 10^9/l$, 3 weeks later — $120 \times 10^9/l$. The third patient, 22 years old, with a 15-year ITP history admitted with severe epistaxis. Nasal tumor was revealed. Patient was treated with immunoglobulins and steroids, and biopsy was attempt when platelet count increased to $50 \times 10^9/l$. This procedure ended with severe bleeding. Patient received 1 mg/kg of romiplostim and a week later platelet count was $250 \times 10^9/l$. Successfully tumor resection was done. No romiplostim side effects or thrombotic complications during postoperative period were found.

The obtained data together with similar case reports of successful surgery after TPO-agonists administration allow considering romiplostim as an effective method of thrombocytopenia therapy before surgery in ITP patients.

Key words: immune thrombocytopenia, ITP, TPO receptors agonists

Первичная иммунная тромбоцитопения (идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура — ИТП) — это приобретенное иммунологическое заболевание, характеризующееся изолированным снижением содержания кровяных пластинок $< 100 \times 10^9/l$ при отсутствии иных определяемых причин, способных вызвать это состояние [1]. 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 [2] и нарушение продукции кровяных пластинок в костном мозге [3].

Лечение персистирующей и хронической ИТП

Начальное лечение при ИТП (глюкокортикоиды, иммуноглобулины) бывает успешным у 80–90 % больных. Тем не менее, до 10 % пациентов не повышают уровень тромбоцитов, и более чем у половины развивается рецидив в течение нескольких месяцев или лет от начальной терапии. Обычно при рецидиве повторно вводят препараты 1-й линии, и вопрос о необходимости проведения альтернативной терапии ставится в тех случаях, когда начальное лечение или лечение рецидива оказались не эффективными. Выбор терапии 2-й линии представляет определенные сложности из-за токсичности и высокой стоимости ряда препаратов резерва. В настоящее время, согласно рекомендациям Международного консенсуса, решение о начале и выборе терапии 2-й линии для каждого отдельного пациента должно учитывать индивидуальные показания и противопоказания. Главной целью служит достижение минимального содержания тромбоцитов, достаточного для предупреждения геморрагических осложнений. Эта величина зависит от характера активности больного, его возраста и индивидуальных особенностей гемостаза. В тех случаях, когда уровень тромбоцитов превышает $50 \times 10^9/l$, отсутствует геморрагический синдром, пациент не занимается травмоопасным видом деятельности и ему не планируется оперативное вмешательство, следует ограничиться динамическим наблюдением.

При сокращении количества тромбоцитов $< 20\text{--}30 \times 10^9/l$, их повышение до безопасного уровня может быть достигнуто путем длительной под-

держивающей терапии низкими дозами кортикостероидов (5–10 мг преднизолона). Однако в 30 % случаев хронической ИТП кортикостероиды оказываются не эффективными или есть противопоказания к их применению (сахарный диабет, остеопороз, катаракта, инфекция и т. д.). В этих случаях может быть рассмотрен вопрос о проведении спленэктомии с целью удаления основного плацдарма разрушения тромбоцитов [4].

Спленэктомия. Спленэктомия позволяет быстро и надежно решить проблему тромбоцитопении у большинства пациентов с ИТП. Долговременная эффективность метода по данным анализа К. Кожури (2004) составляет 66 %, а частота смертельных осложнений при лапароскопическом методе удаления селезенки не превышает 0,2 % [5]. Рецидив заболевания наблюдается в 25–40 % случаев, чаще в первый год после операции. По мнению большинства авторов, у взрослых больных ИТП спленэктомия не должна проводиться ранее 6 месяцев от дебюта ИТП, в связи с тем, что в ряде случаев (6–10 % у взрослых) наблюдается спонтанное восстановление уровня тромбоцитов до нормальных цифр. В ретроспективном анализе, включившем данные опроса специалистов в 6 странах Европы и опубликованном в 2008 г., было показано, что большинство врачей (91 %) считают предпочтительным вариантом 1-й линии терапии ИТП применение кортикостероидов, а 2-й (71 %) — спленэктомию. В то же время 74 % респондентов готовы отложить спленэктомию или отказаться от нее при опасениях больного или наличии противопоказаний [6]. В реальности лишь 6 % от 610 первичных больных по данным этого анализа перенесли спленэктомию. Что же ограничивает более широкое применение данного эффективного и недорогого метода лечения персистирующей или хронической ИТП. В первую очередь это опасение инфекции. Известно, что больные после спленэктомии более подвержены инфекции, вызываемой инкапсулированными микробами (стрептококки, нейссерия, гемофилус, клебсиелла). Эти патогены после присоединения антител или компонентов комплемента C3b эффективно задерживаются макрофагами селезенки, но при ее отсутствии могут вызывать инфицирование внутренних органов. Общий риск не превышает 5–7 % в течение жизни, однако развивающаяся инфекция, как правило, крайне

агрессивна (менингит, сепсис), и смертность составляет 40–70 % [7]. Единственным путем недопущения инфекции служит иммунизация против инкапсулированных патогенов и антибиотикопрофилактика. Помимо повышения риска инфекции脾эктомия сопровождается увеличением содержания циркулирующих микрочастиц (эритроцитарные, лейкоцитарные), способных активировать свертывание и способствовать прогрессии сердечно-сосудистых заболеваний [8]. Также отмечено, что после脾эктомии повышается риск легочной гипертензии [9].

Лекарственная терапия 2-й линии. До 30–40 % пациентов после脾эктомии или отказавшиеся от нее вследствие сопутствующих заболеваний имеют содержание тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$. В таких случаях при наличии риска геморрагических осложнений в соответствии с рекомендациями экспертов может быть использован широкий спектр препаратов, относящихся к цитостатикам (циклофосфамид, аза-тиоприн, винкристин), иммуносупрессорам (ритуксимаб, циклоспорин, микофенолата мофетил, алемтузумаб) или гормонам (даназол) [10–13]. Начальная эффективность этих средств обычно составляет 30–80 %, однако длительное действие достигается существенно реже. В одном из исследований было показано, что смертность взрослых пациентов с ИТП, ответивших на начальную терапию глюкокортикоидами и иммуноглобулинами, принципиально не отличается от популяционной, в то время как необходимость использования препаратов второго ряда увеличивает этот показатель в 4,2 раза [14]. При этом гибель больных от геморрагических осложнений и от осложнений терапии (инфекция, вторичные опухоли) происходит с равной частотой. Недостаточная эффективность и высокая токсичность имеющихся средств подталкивали к поиску новых направлений поддержания безопасного уровня тромбоцитов, в том числе у пациентов после脾эктомии. В качестве одного из таких направлений рассматривалось применение ритуксимаба — химерного моноклонального антитела, которое специфически связывается с антигеном CD20, локализованном на мембране большинства В-лимфоцитов и приводит к разрушению этих клеток с последующим ослаблением многих иммунологических реакций. Ритуксимаб оказался эффективным при лечении некоторых аутоиммунных заболеваний (ревматоидный артрит, системная красная волчанка) и в том числе ИТП. Препарат назначается в дозе 100–375 мг/м² 1 раз в неделю при количестве введений от одного до четырех. Увеличение содержания тромбоцитов крови при назначении ритуксимаба может отмечаться после 1–2 введений, однако у некоторых пациентов действие препарата реализуется только к 6–8-й неделе [15]. Общая эффективность лечения достигает 60 % при частоте полных ремиссий около 40 % [16], однако необходимо учитывать, что практически все данные по ри-

туксимабу получены вне рамок сравнительных контролируемых исследований. Недавно проведенный ретроспективный анализ долговременной эффективности ритуксимаба показал, что лишь 1 пациент из 5 удерживает ремиссию в течение нескольких лет [17]. В настоящее время проводятся исследования по применению ритуксимаба в режиме поддерживающего лечения. Многие эксперты считают, что, несмотря на хорошую переносимость этого препарата, его долговременную токсичность нельзя считать серьезно исследованной (указания на случаи мультифокальной лейкоэнцефалопатии) [18].

Рекомбинантные тромбопоэтины. Основным цитокином, регулирующим тромбоцитопоэз у человека и животных, является тромбопоэтин. Данный белок, связываясь со специфическим рецептором (ТПО-R), запускает ряд молекулярных событий, определяющих выживание и пролиферацию как предшественников мегакариоцитов, так и стволовых кроветворных клеток [19]. Тромбопоэтин служит основным регуляторным фактором поддержания безопасного уровня тромбоцитов в организме. До последнего времени считалось, что содержание этого белка определяется уровнем тромбоцитопении, однако данная зависимость у пациентов с ИТП может изменяться. Если снижение содержания тромбоцитов крови при апластической анемии сопровождается существенным ростом уровня ТПО, то аналогичная степень тромбоцитопении при ИТП не приводит к сопоставимому росту тромбопоэтина крови [20]. Это может быть связано с особенностями его продукции. В отличие от эритропоэтина и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора продукция основной фракции тромбопоэтина конституциональна [21], т. е. препарат продуцируется в относительно постоянном количестве печенью и утилизируется путем соединения с рецептором на макрофагах и тромбоцитах. При снижении количества тромбоцитов за счет их низкой продукции (апластические состояния) связывание препарата с рецептором сокращается, и его концентрация в крови возрастает. При ИТП продукция тромбоцитов на первом этапе заболевания повышена, но повышено и их разрушение макрофагами вместе с присоединившимся ТПО. Увеличение потребления ТПО при стабильной продукции может приводить к снижению его концентрации и снижению стимуляции мегакариоцитов — фабрики кровяных пластинок. Подобная концепция позволяет предполагать возможное позитивное действие назначения экзогенного ТПО у пациентов с хронической резистентной ИТП. В то же время создание искусственного агониста рецепторов к тромбопоэтину встретило немало трудностей. Ген ТПО был выделен и клонирован в 1994 г. и его продукт — белок был получен в рекомбинантной форме [22, 23]. Этот препарат оказывал биологические эффекты как природный ТПО, однако при его клиническом использовании возникло серьезное осложнение.

Почти у 10 % здоровых доноров и 2–4 % пациентов, получавших рекомбинантный препарат, стали вырабатываться нейтрализующие антитела как к ТПО, введенному извне, так и к своему собственному белку [24]. Клинически это проявлялось длительными глубокими тромбоцитопениями с высокой потребностью в заместительных трансфузиях тромбоконцентрата, что привело к запрету клинического применения рекомбинантного человеческого ТПО (агонисты рецепторов ТПО I поколения).

Сохранявшаяся потребность в стимуляторах тромбоцитарного звена гемопоэза стимулировала поиск альтернативных по молекулярной структуре агонистов рецепторов ТПО (агонисты II поколения). Условно их можно разделить на 2 группы: альтернативные молекулы, взаимодействующие с внеклеточным участком рецептора, аналогично природному ТПО, и малые молекулы, взаимодействующие с трансмембранным участком рецептора. К 1-й группе относится ромиплостим (AMG531), а ко 2-й — элтромбопаг (SB49711) и AKR-501 (YM 477). Ромиплостим назначается подкожно 1 раз в неделю, а препараты 2-й группы — ежедневно перорально.

Молекула ромиплостима представляет собой сложную структуру, называемую пептителом, включающую 2 Fc-фрагмента человеческого иммуноглобулина IgG1, каждый из которых соединен с двумя ТПО-рецептор-связывающими пептидами [25]. Аминокислотная последовательность ромиплостима абсолютно отлична от аминокислотной последовательности эндогенного ТПО, поэтому перекрестная реакция антител к ромиплостиму с эндогенным ТПО отсутствует. В доклинических и клинических исследованиях было показано, что использование ромиплостима не приводило к развитию тромбоцитопении. Препарат назначается в дозе от 1 до 10 мкг/кг подкожно 1 раз в неделю. Начальная доза составляет 1 мкг/кг, она увеличивается еженедельно на 1 мкг/кг до достижения количества тромбоцитов $> 50 \times 10^9/\text{л}$. Количество тромбоцитов следует оценивать еженедельно до тех пор, пока не будет достигнут стабильный показатель ($\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ по крайней мере в течение 4 недель без коррекции дозы препарата). В дальнейшем следует оценивать количество тромбоцитов ежемесячно. Не следует превышать максимальную еженедельную дозу 10 мкг/кг. Элтромбопаг (революйд) — непептидный стимулятор рецептора ТПО, связывается с трансмембранной частью рецептора, что сопровождается индукцией пролиферации и дифференцировки предшественников мегакарицитов в костном мозге. Элтромбопаг назначается ежедневно перорально в дозе 50 мг в сутки. При недостаточном эффекте (тромбоциты $< 50 \times 10^9/\text{л}$) доза может быть увеличена до 75 мг в сутки [26].

В двух параллельных плацебо-контролируемых рандомизированных исследованиях III фазы тромбопоэтин (ромиплостим) использовали у 63 пациен-

тов с резистентной ИТП после спленэктомии и у 62 пациентов без спленэктомии. Эффективной терапия считалась при повышении уровня тромбоцитов $> 50 \text{ тыс.} \times 10^9/\text{л}$ длительностью не менее 4 недель. Терапия ТПО оказалась эффективной у 79 % и 88 % пациентов соответственно [27]. В группе плацебо у всех пациентов после спленэктомии тромбоцитопения сохранялась. В группе пациентов, не подвергавшихся спленэктомии повышение уровня тромбоцитов было отмечено только у 14 % больных, получавших плацебо. Сопоставимые данные были получены и в исследованиях с элтромбопагом, при меньшей длительности наблюдений [28].

Переносимость тромбопоэтинов в цитируемых работах была удовлетворительной, не отмечено каких-либо серьезных побочных действий за исключением редкого развития ретикулинового фиброза костного мозга. Данное осложнение не сопровождалось нарушением гемопоэтической функции костного мозга и имело тенденцию к обратному развитию после отмены агонистов рецептора ТПО [29]. Если препараты ТПО первой генерации были способны усиливать АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов, то для ромиплостима и элтромбопага подобного действия *in vitro* не выявлено [30]. В контролируемых клинических исследованиях у пациентов с ИТП частота тромботических осложнений в группе плацебо и ромиплостима была сопоставимой (2,4 %). Для революйда описано несколько случаев развития или прогрессирования катаракты, а также транзиторное повышение уровня печеночных ферментов и непрямого билирубина [28].

Наиболее крупное и хорошо прослеженное с точки зрения долговременной эффективности и токсичности исследование эффективности агонистов рецепторов ТПО включило 234 пациента с диагнозом ИТП [31]. После рандомизации 2:1 157 пациентов получали ромиплостим, а остальные 77 — терапию 2-й линии на усмотрение исследователей. Период наблюдения составил 52 недели. Основными изучаемыми критериями были частота неэффективности (содержание тромбоцитов $< 20 \times 10^9/\text{л}$ на протяжении 4 недель при максимальной дозе ромиплостима) и частота спленэктомий. Также сравнивалось время от начала исследования до проведения спленэктомии, частота тромбоцитарного ответа и качество жизни, определяемое по специальному опроснику для пациентов с ИТП (ITP-RAQ). Опросник включал 44 пункта в 10 шкалах, затрагивающих различные аспекты качества жизни, изменяющиеся при данном заболевании. По основным показателям (пол, возраст, предшествующая длительность заболевания и характер начальной терапии) сравниваемые группы были эквивалентны. Частота тромбоцитарного ответа (содержание тромбоцитов $> 50 \times 10^9/\text{л}$ в течение всего времени наблюдения) оказалась в 2,3 раза выше в группе ромиплостима (95 % конфиденциаль-

ный интервал, 2,0–2,6; $p < 0,001$). По основным изучаемым критериям ромиплостим также показал существенное преимущество. Так, частота неудач лечения (11 % против 30 %) и частота спленэктомий (9 % против 36 %) оказались существенно ниже в группе стимулятора рецепторов к ТПО. Кроме того, необходимость назначения терапии резерва (азатиоприн — 1 % против 9 %, ритуксимаб — 1 % против 20 %, даназол — 2 % против 9 %) у этих пациентов возникала в несколько раз реже. Потребность в глюкокортикоидных гормонах дополнительно к основной терапии — 37 % против 63 % и иммуноглобулинах — 7 % против 33 % была ниже у пациентов, принимавших ромиплостим. При существенно более высокой эффективности применение ромиплостима сопровождалось меньшим числом серьезных осложнений (23 % и 37 % соответственно). Пациенты, применявшие ромиплостим, имели существенно меньшую общую частоту кровотечений ($p = 0,001$) и частоту тяжелых кровотечений (3-я степень тяжести и выше $p = 0,02$). Тромботические осложнения имели место у 4 % больных в группе ромиплостима и у 3 % — в группе сравнения. Гематологические новообразования развились у 2 пациентов (3 %) в группе контроля (МДС и лимфома) и не были отмечены в группе стимулятора тромбопоэтина. Контроль состояния костного мозга, осуществляемый путем мониторинга формирования ретикулина в трепанобиоптатах, показал, что только у 1 пациента из 152, исходно не имевшего отложений ретикулина, отмечено его появление. При этом отложения ретикулина не носили патологического характера. К моменту начала исследования показатели качества жизни между группами принципиально не различались, однако в процессе лечения отмечено их улучшение у больных, получавших ромиплостим. По большинству из исследуемых параметров (общие симптомы, физическая активность, социальная активность, чувство страха, общее качество жизни) выявлено значимое преимущество в группе больных, получавших стимулятор рецепторов к ТПО.

Всего за время лечения (1 год) и последующего наблюдения (0,5 года) умер 1 пациент в основной группе (0,7 %) и 5 пациентов из группы контроля (7 %). Различия представляются существенными, однако они получены на относительно малочисленном контингенте и за короткое время наблюдения. В работе T. Gernsheimer (2010) [32] проведен анализ общей выживаемости пациентов с ИТП, включенных в несколько исследований. Всего было прослежено 354 больных в сроки до 87–215 недель. Большая часть из них (238) получали ромиплостим и 116 были включены в группу плацебо (41) или стандартного лечения 2-й линии (75). Больные, получавшие и не получавшие ромиплостим, были сопоставимы по клиническим характеристикам. Смертность в группе ромиплостима оказалась в 5 раз ниже, чем в группе

плацебо/поддерживающая терапия (HR, 0,187; 95 % CI, 0,048–0,931; $p = 0,04$). Учитывая различную продолжительность наблюдения (пациенты, получавшие ромиплостим, наблюдались дольше) был проведен дополнительный анализ с компенсацией этих различий, показавший даже большее позитивное влияние агониста ТПО на показатели выживаемости (HR, 0,120; 95 % CI, 0,035–0,410; $p = 0,0007$).

Высокая эффективность и хорошая (в отличие от большинства препаратов резерва) переносимость делает данную группу препаратов весьма привлекательной для лечения больных с резистентной ИТП. Ниже представлено описание трех клинических случаев использования ромиплостима у пациентов с резистентной формой ИТП в качестве терапии, направленной на повышение уровня тромбоцитов перед плановой операцией.

Клинический случай № 1

Пациентка М. 19 лет, заболела в марте 2010 г., когда появилась петехиальная сыпь на коже нижних и верхних конечностей, в анализе крови изменений выявлено не было. Через 2 месяца возникло массивное носовое кровотечение, для купирования которого бригадой СМП больная была доставлена в клинику. При обследовании изменений со стороны органов и систем, за исключением уменьшения количества тромбоцитов в периферической крови ($8 \times 10^9/\text{л}$) и признаков раздражения мегакариоцитарного ростка в костном мозге, выявлено не было. Больной был поставлен диагноз иммунная тромбоцитопения и начата терапия глюкокортикоидными (ГКС).

Пациентка получала преднизолон в дозе 2 мг/кг/сутки в течение 4 недель без существенного эффекта. Уровень тромбоцитов составил $15\text{--}30 \times 10^9/\text{л}$. При снижении дозы ГКС уровень тромбоцитов снизился до $10 \times 10^9/\text{л}$. Доза преднизолона была восстановлена, через неделю при повторной попытке ее снижения у пациентки развилась макрогематурия. Назначение дексаметазона (40 мг в сутки 4 дня — 2 курса с интервалом 2 недели) не сопровождалось существенным повышением содержания тромбоцитов, но осложнилось болями в левом коленном суставе. При рентгенографии левого коленного сустава патологии не отмечено, однако по данным МРТ выявлен асептический некроз бедренной кости с патологическим переломом в зоне некроза и некроз большеберцовой кости левого коленного сустава. Глюкокортикоиды были отменены и, в связи с сохраняющейся тромбоцитопенией, была начата терапия ритуксимабом. Больная получила 4 инфузии препарата по $375 \text{ мг}/\text{м}^2$ с интервалом в 1 неделю. Ко 2-й неделе терапии отмечалось повышение уровня тромбоцитов до 200 тыс./мкл, однако к окончанию курса уровень тромбоцитов снизился до первоначальных значений, прогрессировал кожный геморрагический синдром. В связи с резистентным характером и длительностью тромбоцитопении > 6 месяцев было решено провести

спленэктомии, однако течение болезни свидетельствовало о риске неуспешности операции и высоком риске интра- и послеоперационных геморрагических осложнений. Принято решение о терапии агонистами рецепторов ТПО (ромиплостим) с целью достичь стабильного временного повышения уровня тромбоцитов.

Была начата терапия ромиплостимом (Nplate, AMGEN) в дозе 1 мг/кг подкожно 1 раз в неделю при исходном уровне тромбоцитов $8 \times 10^9/\text{л}$. В связи с минимальным увеличением количества тромбоцитов через неделю ($10 \times 10^9/\text{л}$) доза была увеличена до 3 мг/кг, затем до 5 мг/кг. Побочных действий препарата не отмечено. Уровень тромбоцитов на 4-й неделе терапии повысился до $240 \times 10^9/\text{л}$, что сопровождалось уменьшением болезненности в области переломов нижней конечности, существенным увеличением активности пациентки. В ноябре 2010 г. была выполнена лапароскопическая спленэктомия. Послеоперационный период протекал гладко, клинических и данных УЗИ за тромботические осложнения не выявлено. В анализах крови на следующие сутки после операции отмечался тромбоцитоз до $1500 \times 10^9/\text{л}$ с постепенным снижением числа тромбоцитов до $400 \times 10^9/\text{л}$ к 5–6-й неделе после операции.

Клинический случай №2

Пациентка Л. 64 лет, была направлена в клинику для выполнения плановой спленэктомии в связи с длительным анамнезом ИТП, плохо контролируемой лекарственными препаратами. Впервые тромбоцитопения была выявлена около 4 лет назад после аппендэктомии (уровень тромбоцитов составил $14 \times 10^9/\text{л}$). Тогда было проведено комплексное обследование, которое позволило исключить диагноз вторичной тромбоцитопении. При терапии ГКС (метилпреднизолон 1 мг/кг) в течение 4 недель уровень тромбоцитов повысился до $280 \times 10^9/\text{л}$. Через 6 месяцев отмечен рецидив заболевания. Пациентка получала иммуноглобулин в дозе 0,4 г/кг в/в в течение 5 дней, уровень тромбоцитов повысился до $158 \times 10^9/\text{л}$ и оставался таким в течение 3 месяцев, но затем снова была отмечена глубокая тромбоцитопения. Проводилась терапия иммуноглобулином и ГКС в течение 5 месяцев с положительным эффектом. Следующий рецидив заболевания развился через 14 месяцев, уровень тромбоцитов снизился до $7 \times 10^9/\text{л}$. Пациентка получала ритуксимаб (375 мг/м², всего 8 курсов). Уровень тромбоцитов оставался низким ($38 \times 10^9/\text{л}$), а через месяц уменьшился до $11 \times 10^9/\text{л}$, в связи с чем было принято решение об удалении селезенки, для чего пациентка была госпитализирована. При обследовании данных за наличие другой патологии, кроме ИТП, не выявлено. Терапия преднизолоном (1 мг/кг) сопровождалась резким повышением сахара крови до 20 ммоль/л, плохо поддающимся коррекции инсулином, повышением АД. Содержание тромбоцитов в крови оставалось низким ($7–11 \times 10^9/\text{л}$), прогрессировало маточное кровотечение. В связи с недостаточ-

ным эффектом и плохой переносимостью ГКС было решено провести предоперационную подготовку ромиплостимом. Начальная доза препарата в связи с упорным характером тромбоцитопении была увеличена до 3 мг/кг. Через неделю содержание тромбоцитов крови составило $14 \times 10^9/\text{л}$, доза была увеличена до 5 мг/кг, затем до 7 мг/кг, что привело к повышению тромбоцитов только до $48 \times 10^9/\text{л}$. Препарат был назначен в максимальной дозе 10 мг/кг, к 5-й неделе терапии содержание тромбоцитов повысилось до $148 \times 10^9/\text{л}$. Была выполнена спленэктомия; содержание тромбоцитов крови к 5-й неделе после операции составило $150 \times 10^9/\text{л}$ с максимальным подъемом через 3 дня после операции до $380 \times 10^9/\text{л}$. Переносимость ромиплостима была удовлетворительной.

Клинический случай №3

Пациент О. 22 лет, поступил в клинику с массивным носовым кровотечением. Диагноз ИТП впервые установлен в 4-летнем возрасте, наблюдался в МДКБ, с подросткового возраста регулярно гематологом не наблюдался. Терапии по поводу ИТП в течение последних 2 лет не получал, геморрагических проявлений не отмечалось. С мая больного стала беспокоить заложенность носа, в связи с чем обратился к отоларингологу по месту жительства, получал симптоматическую терапию без эффекта, в связи с чем была выполнена КТ придаточных пазух носа и выявлено опухолевое образование в правой верхнечелюстной пазухе 3×2 см с деструкцией медиальной стенки правой верхнечелюстной пазухи, средней носовой раковины справа, правосторонний этмоидит и сфеноидит. Рекомендована биопсия образования, однако в процессе дообследования у больного возникло некупируемое носовое кровотечение, что привело к госпитализации с дальнейшим дообследованием и определением тактики терапии. В общем анализе крови выявлено снижение числа тромбоцитов ($43 \times 10^9/\text{л}$). Дополнительные лабораторные тесты не подтвердили вторичной тромбоцитопении. Была проведена биопсия образования, сопровождавшаяся массивным кровотечением, полученный материал был не информативен. В связи с ранее нестабильным эффектом глюкокортикоидных препаратов и необходимостью достижения стабильно высокого содержания тромбоцитов проведена кратковременная терапия ромиплостимом. Препарат вводился в дозе 1 мг/кг подкожно 1 раз в неделю. Уровень тромбоцитов на 2-й неделе терапии повысился до $300 \times 10^9/\text{л}$, была успешно выполнена расширенная биопсия образования полости носа справа. Послеоперационный период протекал без особенностей. Переносимость препарата была хорошей, побочных явлений не отмечалось.

Обсуждение

Длительное назначение агонистов ТПО при ИТП показало высокую эффективность в клинических исследованиях, однако в ряде случаев существует потребность в относительно кратковременном

подъеме содержания тромбоцитов крови. Нередко у больных ИТП имеется сниженный, но относительно безопасный уровень тромбоцитов ($20\text{--}40 \times 10^9/\text{л}$), что достаточно для предотвращения геморрагических осложнений при малотравматичном образе жизни, но недостаточно для проведения оперативного вмешательства. До последнего времени основным способом решения вопросов такого рода оставалось применение высоких доз иммуноглобулинов с или без кортикостероидов. Эффект иммуноглобулинов развивается быстро (одни-два суток при введении в дозе 1 г/кг в сутки), но не во всех случаях, и длительность его вариабельна. Общая частота позитивных ответов, по мнению большинства авторов, составляет $80\text{--}85\%$ [33, 34], однако эффект во многих исследованиях оценивался как положительный при достижении содержания тромбоцитов крови $> 20 \times 10^9/\text{л}$ в течение 72 часов от момента введения. Если же его оценивать по числу полных ремиссий (уровень тромбоцитов $> 100 \times 10^9/\text{л}$), то действенность данного варианта терапии составляет не более $48\text{--}56\%$ [35, 36]. Кроме того, при хронической ИТП длительность и выраженность подъема тромбоцитов крови существенно ниже, чем при лечении первичных больных. В одном из исследований введение IgG пациентам с хронической ИТП повышало исходный уровень тромбоцитов лишь на 1–2 недели с возвращением к изначально низкому числу тромбоцитов у 13 из 17 пролеченных пациентов [37]. Продление эффекта требует повторного назначения препаратов иммуноглобулинов. Помимо краткости и нестабильности действия при хронической ИТП к недостаткам IgG также относятся высокая стоимость и часто встречающиеся трансфузионные реакции (головная боль, озноб, боли в мышцах, тошнота и рвота), выраженность которых можно уменьшить, назначив премедикацию или снизив скорость введения. Реже назначение препаратов этой группы осложняют гемолиз, тромбозы, отек легких и асептический менингит [38]. Все это делает назначение иммуноглобулинов далеко не идеальным методом коррекции уровня тромбоцитов при хронической ИТП. Стимуляторы тромбопоэтиновых рецепторов могут теоретически служить альтернативным вариантом терапии для решения вопроса о временном увеличении содержания тромбоцитов крови в случаях высокого риска геморрагических осложнений. В одном небольшом исследовании повторное кратковременное (6 недель) назначение агонистов ТПО (эльтромбопаг) показало возможность быстрого подъема тромбоцитов с максимумом тромбоцитов ко 2-й неделе и сохранением безопасно высокого уровня на протяжении времени терапии [39]. Отмена препарата приводила к снижению содержания тромбоцитов, но 2-й и 3-й циклы показали сохранение позитивного эффекта ТПО на увеличение тромбоцитов и уменьшение риска кро-

вотечений. В другом исследовании пациенты, получающие стимуляторы ТПО, подвергались медицинским манипуляциям с высоким риском геморрагий — трансуретральной резекции, колоноскопии, экстракции зуба, полипэктомии и никаких осложнений авторами не было отмечено [40]. В то же время число подобных наблюдений пока крайне незначительно и речь идет о минимальных по объему хирургических вмешательствах.

Безопасное количество тромбоцитов при проведении спленэктомии и в послеоперационном периоде остается вопросом дискуссионным. С одной стороны, относительная редкость тяжелых геморрагических осложнений показана во многих сериях, когда спленэктомия проводилась при низком содержании тромбоцитов крови в надежде на их быстрый подъем сразу после удаления селезенки. С другой стороны, такой эффект бывает далеко не у всех больных, особенно при сочетанной (печеночно-селезеночной) секвестрации тромбоцитов и при длительном анамнезе заболевания. Эти больные могут иметь тяжелые кровотечения в послеоперационном периоде. Геморрагические осложнения служили главной причиной 30-дневной летальности при спленэктомии (в 11 из 48 случаев при открытой и в 1 из 3 случаев при лапароскопической) в самой большой серии наблюдений [5]. Методов, позволяющих точно предсказать эффект спленэктомии, за исключением определения области основной деструкции тромбоцитов, меченых радиоактивным индием, не существует. Последнее исследование позволяет предсказать недостаточную действенность данного метода лечения при преимущественно печеночном (10% эффекта) или смешанном (38% эффекта) типе деструкции тромбоцитов [41]. В то же время, этот метод мало распространен и не является абсолютно точным. Открытым также остается вопрос риска тромбозов. Известно, что спленэктомия нередко осложняется тромбозом селезеночной вены и вен нижних конечностей. Этот риск существенно разнится между пациентами с гематологическими новообразованиями и гепатомегалией или случаями спленэктомии у пациентов с ИТП и травмой селезенки. В последней группе он составляет около 1% против 10% при миелопролиферативных заболеваниях [42]. Тем не менее, учитывая риск постспленэктомического тромбоцитоза, необходимо тщательно анализировать каждый случай оперативного вмешательства у пациентов, получающих тромбопоэтины, и рассматривать вопросы профилактики с возможным добавлением антиагрегантов. У 3 пациентов с хронической резистентной ИТП, обсуждаемых в настоящей статье, назначение ромиплостима позволило относительно быстро и стабильно увеличить уровень тромбоцитов до нормального и провести оперативные вмешательства без геморрагических осложнений.

Л и т е р а т у р а

1. Rodeghiero F., Stasi R., Gernsheimer T. 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.
2. Olsson B., Andersson P.O., Jernas M. et al. T-cell mediated cytotoxicity toward platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Nat Med* 2003;9(9):1123–4.
3. McMillan R., Wang L., Tomer A., Nichol J., Pistillo J. Suppression of in vitro megakaryocyte production by antiplatelet autoantibodies from adult patients with chronic ITP. *Blood* 2004;103(4):1364–9.
4. Provan D., Stasi R., Newland A.C. et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia *Blood* 2010;115(2):168–186.
5. Kojouri K., Vesely S.K., Terrell D.R., George J.N. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood* 2004;104(9):2623–34.
6. Rodeghiero F., Besalduch J., Michel M. et al. Treatment practices in adults with chronic immune thrombocytopenia â a European perspective. *European Journal of Haematology* 2010;84(2):160–8.
7. Schwartz P.E., Sterioff S., Mucha P. et al. Postsplenectomy sepsis and mortality in adults. *Journal of the American Medical Association* 1982;248(18):2279–83.
8. Fontana V., Jy W., Ahn E.R. et al. Increased procoagulant cell-derived microparticles (C-MP) in splenectomized patients with ITP. *Thromb Res* 2008;122(5):599–603.
9. Jais X., Ioos V., Jardim C. et al. Splenectomy and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thorax* 2005;60:1031–4.
10. Verlin M., Laros R.K., Penner J.A. Treatment of refractory thrombocytopenic purpura with cyclophosphamide. *Am J Hematol* 1976;1(1):97–104.
11. Quiquandon I., Fenaux P., Caulier M.T. et al. Re-evaluation of the role of azathioprine in the treatment of adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a report on 53 cases. *Br J Haematol* 1990 Feb;74(2):223–8.
12. Provan D., Moss A.J., Newland A.C., Bussell J.B. Efficacy of mycophenolate mofetil as single-agent therapy for refractory immune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 2006;81(1):19–25.
13. Maloïsel F., Andres E., Zimmer J. et al. Danazol therapy in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: long-term results. *Am J Med* 2004;116(9):590–4.
14. Portielje J., Westendorp R., Kluin-Nelemans H. et al. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001;97:2549–54.
15. Stasi R., Stipa E., Forte V., Meo P., Amadori S. Variable patterns of response to rituximab treatment in adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2002;99(10):3872–3.
16. Arnold D.M., Dentali F., Crowther M.A. et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 2007;146(1):25–33.
17. Patel V.L., Mahévas M., Stasi R. Long-Term Outcome Following B-Cell Depletion Therapy with Rituximab In Children and Adults with Immune Thrombocytopenia (ITP) Abstracts of 52nd ASH Annual Meeting Orlando, Abstr.72.
18. Fianchi L., Rossi E., Murri R. et al. Severe infectious complications in a patient treated with rituximab for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol* 2007;86(3):225–6.
19. Kaushansky K. Thrombopoietin: the primary regulator of megakaryocyte and platelet production. *Thromb Haemost* 1995;74(1):521–5.
20. Nichol J.L. Endogenous TPO (eTPO) levels in health and disease: possible clues for therapeutic intervention. *Stem Cells* 1998;16(Suppl 2):165–75.
21. Fielder P.J., Gurney A.L., Stefanich E., Marian M., Moore M.W., Carver-Moore K., de Sauvage F.J. Regulation of thrombopoietin levels by c-mpl-mediated binding to platelets. *Blood* 1998;92(6):2189–91.
22. Mignotte V., Vigon I., Boucher de Crevecoeur E. et al. Structure and transcription of the human c-mpl gene (MPL). *Genomics* 1994;20:5–12.
23. Bartley T.D., Bogenberger J., Hunt P. et al. Identification and cloning of a megakaryocyte growth and development factor that is a ligand for the cytokine receptor mpl. *Cell* 1994;77:1117–24.
24. Li J., Yang C., Xia Y. et al. Thrombocytopenia caused by the development of antibodies to thrombopoietin. *Blood* 2001;98(12):3241–8.
25. Bussell J.B., Kuter D.J., George J.N. et al. AMG 531, a thrombopoiesis-stimulating protein, for chronic ITP. *N Engl J Med* 2006;355:1672–81.
26. Bussell J.B., Cheng G., Saleh M.N. et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2007;357(22):2237–47.
27. Kuter D.J., Bussell J.B., Lyons R.M. et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomized controlled trial. *Lancet* 2008;371(9610):395–403.
28. Cheng G., Saleh M.N., Marcher C. et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet* 2011;377:393–402.
29. Kuter D.J., Mufti G.J., Bain B.J., Hasserjian R.P., Davis W., Rutstein M. Evaluation of bone marrow reticulatin formation in chronic immune thrombocytopenia patients treated with romiplostim. *Blood* 2009;114:3748–56.
30. Kumagai Y., Fujita T., Ozaki M. et al. Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of AMG 531, a Thrombopoiesis-Stimulating Peptibody, in Healthy Japanese Subjects: A Randomized, Placebo-Controlled Study. *J Clin Pharmacol* 2007;47:1489–97.
31. Kuter D., Rummel M., Boccia R. et al. Romiplostim or Standard of Care in Patients with Immune Thrombocytopenia. The new England journal of medicine established in 1812 November 11, 2010;363(20):1889–999.
32. Gernsheimer T., Kuter D.J., Cines D.B. et al. Analysis of Mortality Rates During Romiplostim Clinical Studies of Patients (Pts) with Immune Thrombocytopenia (ITP) Abstracts of 52nd ASH Annual Meeting Orlando, Abstr.3701.
33. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol* 2003;120(4):574–96.
34. Blanchette V., Imbach P., Andrew M., Randomised trial of intravenous immunoglobulin G, intravenous anti-D, and oral prednisone in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *Lancet* 1994;344(8924):703–7.
35. Newland A.C., Treleaven J.G., Minchinton R.M., Waters A.H. High-dose intravenous IgG in adults with autoimmune thrombocytopenia. *Lancet* 1983 Jan 15;1(8316):84–7.
36. Carroll R.R., Noyes W.D., Rosse W.F., Kitchens C.S. Intravenous immunoglobulin administration in the treatment of severe chronic immune thrombocytopenic purpura. *Am J Med* 1984 Mar 30;76(3A):181–6.
37. Janvier M., Clauvel J.P., Tobelem G. Treatment of chronic autoimmune thrombocytopenic purpura with intravenous immunoglobulins. Study of 18 cases. *Nouv Rev Fr Hematol* 1983;25(4):253–7.
38. Schiavotto C., Ruggeri M., Rodeghiero F. Adverse reactions after high-dose intravenous immunoglobulin: incidence in 83 patients treated for idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) and review of the literature. *Haematologica* 1993;78(6 Suppl 2):35–40.
39. Bussell J.B., Psaila B., Saleh M.N. et al. Efficacy and safety of repeated intermittent treatment with eltrombopag in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura [50th ASH Annual Meeting abstract]. *Blood* 2008;112:3431.
40. Tarantino M., Bussell J., Saleh M. et al. Eltrombopag helps chronic idiopathic thrombocytopenic purpura patients to undergo procedures without bleeding or additional treatment to rise platelet counts. *Hematologica* 2008;93(Suppl 1):296.
41. Najean Y., Rain J-D., Billotey C. et al. The site of destruction of autologous 111 In-labelled platelets and the efficiency of splenectomy in children and adults with idiopathic thrombocytopenic purpura: a study of 578 patients with 268 splenectomies. *British Journal of Haematology* 1997;97(3):547–50.
42. Krauth M., Lechner K., Neugebauer E.A.M. et al. The postoperative splenic/portal vein thrombosis after splenectomy and its prevention — an unresolved issue. *Haematologica* 2008;9(8):1227–32.