СТИМУЛЯЦИЯ ПРОДУКЦИИ ТРОМБОЦИТОВ: НОВЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ХРОНИЧЕСКОЙ ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКОЙ ПУРПУРЫ

А.А. Масчан, А.Г. Румянцев

Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздравсоцразвития, Москва

Хроническая иммунная тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) является одной из самых частых иммунных гемопатий, в развитии которой ведущую роль играют антитела, направленные против узкого спектра тромбоцитарных антигенов. Несмотря на то что смертность при хронической ИТП невелика (не более 1%), заболевание драматически снижает качество жизни пациента и зачастую требует сложного и дорогого лечения. Антитромбоцитарные антитела, опосредующие ИТП, направлены против гликопротеина GP IIb/IIIa и, реже, GP Ib/IX. При ИТП могут отмечаться как повышенная костномозговая продукция тромбоцитов и ускоренный периферический клиренс, так и резко сниженная продукция при нормальном времени жизни тромбоцитов. Показано, что антитела к гликопротеинам мембраны тромбоцитов напрямую нарушают продукцию тромбоцитов мегакариоцитами. Стандартные медикаментозные вмешательства при хронической ИТП — глюкокортикоиды в различных дозах, высокие дозы внутривенного иммуноглобулина, антирезусный иммуноглобулин, ритуксимаб — редко позволяют достигать устойчивого повышения числа тромбоцитов, в то время как спленэктомия эффективна у 2/3 пациентов. Новым подходом к терапии хронической ИТП является стимуляция продукции тромбоцитов мегакариоцитами. Генно-инженерный конструкт ромиплостим стимулирует рецептор тромбопоэтина и эффективен при длительном применении у 87% пациентов с хронической ИТП независимо от предшествующей спленэктомии. Развития антител к тромбопоэтину при применении ромиплостима не отмечалось.

Ключевые слова: *хроническая иммунная тромбоцитопеническая пурпура, ромиплостим, лечение*

STIMULATION OF PLATELET PRODUCTION: THE NEW TREATMENT APPROACH TO CHRONIC IMMUNE THROMBOCYTOPENIC PURPURA

A.A. Maschan, A.G. Rumyantsev

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

Chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP) is one of the most frequent immune hematological disorders in which development the leading part is played by the antibodies directed against a narrow spectrum of platelet antigens. Though death rate at chronic ITP is insignificant, no more than 1%; disease strongly reduces patients quality of a life, and frequently requires difficult and expensive treatment. Antiplatelets antibodies mediating ITP, are directed against glycoprotein GP IIb/IIIa and, less often, GP Ib/IX. At ITP can be registered both raised bone marrow platelet production and accelerated peripheral blood platelet clearance, and strongly decreased production and normal platelet life-span. Antibodies to platelet membrane glycoproteins directly disturb platelet production in bone marrow. Standard drug interventions at chronic ITP - glucocorticoids in various doses, high doses intravenous immunoglobulin, anti-D immunoglobulin, rituximab - rare lead to stable increase platelet number while in 2/3 patients splenectomy is effective. The new therapy approach in chronic ITP is stimulation of platelet production in bone marrow. Recombinant fusion protein Romiplostim stimulates trombopoietin receptor and it is effective at long-term therapy in 87% patients with chronic ITP irrespective of previous splenectomy. TPO antibodies development with romiplostim therapy was not revealed.

Key words: *chronic ITP, romiplastim, treatment*

Введение

Иммунная тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) — одна из самых частых иммунных гемопатий, в развитии которой ведущую роль играют антитела, направленные против узкого спектра тромбоцитарных антигенов. Заболевание может развиваться как вторично по отношению к самым разнообразным нозологиям — инфекциям, заболеваниям соединительной ткани, врожденным иммунодефицитным синдромам, злокачественным и незлокачественным лимфопролиферативным синдромам, — так и без какой-либо очевидной связи с ними. В последнем случае ИТП носит название идиопатической. Частота развития ИТП практически не различается среди детей и взрослых и составляет 16—32 случая на 1 млн в год [1]. У взрослых ИТП практически всегда характеризуется подспудным, малозаметным началом и хроническим течением, в то время как у детей более типичным является яркое клиническое оформление заболевания с острым дебютом геморрагических проявлений после вирусной инфекции или вакцинации, склонностью к самоограниченному течению и стойкому восстановлению числа тромбоцитов в 80—90% случаев. Специфичность антитромбоцитарных антител идентична независимо от того, является тромбоцитопения идиопатической или вторичной, а также от возраста пациента с ИТП. Хроническая ИТП протекает одинаково у взрослых и детей. Расчеты показывают, что в России хронической ИТП страдают несколько десятков тысяч пациентов. Несмотря на то что смертность при

хронической ИТП невелика (не более 1%) [2, 3], заболевание драматически влияет на качество жизни пациента, нарушает личностную самооценку и социальную интеграцию и зачастую требует сложного и дорогого лечения, к тому же исключительно редко приводящего к окончательному выздоровлению.

Механизмы снижения числа тромбоцитов при ИТП

Более 50 лет назад было показано, что в плазме пациентов с ИТП содержится фактор, вызывающий снижение числа тромбоцитов у здоровых людей [4]. В дальнейшем этот плазменный фактор был охарактеризован как антитромбоцитарные иммуноглобулины (Ig). Основной мишенью, против которой направлены антитромбоцитарные антитела, является гликопротеин GP IIb/IIIa, реже встречаются анти-GP Ib/IX-антитела и еще реже — антитела, направленные против других антигенов поверхности тромбоцитов [5, 6]. Иногда у пациентов с ИТП выявляются антитромбоцитарные антитела множественной специфичности. В течение многих лет именно продукция В-лимфоцитами и плазматическими клетками антитромбоцитарных антител считалась главным патофизиологическим механизмом развития ИТП, однако впоследствии выяснилось, что такой взгляд является значительным упрощением. Прежде всего было показано, что В-лимфоциты, продуцирующие анти-GP IIb/IIIa-антитела, характеризуются узким репертуаром реаранжированных легких цепей Ig и, следовательно, происходят от ограниченного количества В-клеточных клонов [7, 8]. Помимо этого, продемонстрировано, что продукция анти-GP IIb/IIIa-антител В-лимфоцитами требует присутствия GP IIb/IIIa-специфичных Т-хелперов [9]. Интересно, что эти анти-GP IIb/IIIa-специфичные Т-хелперы активируют синтез анти-GP IIb/IIIa-антител при распознавании не самого нативного протеина GP IIb/IIIa, а его фрагментов [10]. Еще интереснее то, что анти-GP IIb/IIIa-специфичные Т-хелперы присутствуют в крови *у всех здоровых* людей, являясь прямым указанием на то, что, несмотря на экспрессию GP IIb/IIIa в тимусе, главную роль в поддержании толерантности по отношению к тромбоцитам играют периферические механизмы [11]. Кроме того, показано, что тромбоциты пациентов с ИТП экспрессируют лиганд CD40, способствуя синтезу антитромбоцитарных аутоантител В-лимфоцитами. Таким образом, в качестве основного патофизиологического механизма ИТП сегодня рассматривается срыв периферической толерантности с последующей активацией продукции антитромбоцитарных антител. Главным анатомическим резервуаром В-лимфоцитов, продуцирующих антитромбоцитарные антитела, служит селезенка.

Финальным патофизиологическим событием, предшествующим фагоцитозу и деструкции тромбоцитов макрофагами, является связывание их антителами. В свою очередь «нагруженные» антителами тромбоциты после связывания с Fc-рецептором поглощаются макрофагами селезенки и, гораздо реже, печени или лимфоузлов. В абсолютном большинстве случаев фагоцитоз тромбоцитов происходит после связывания с низкоаффинными FcγRIIA- и FcγRIIIA-рецепторами. Существенно реже, особенно если ИТП вызвана анти-GP Ib/IX-антителами, механизмом деструкции тромбоцитов является комплементзависимый лизис [12]. Значимость продемонстрированного *in vitro* лизиса тромбоцитов активированными Т-лимфоцитами неизвестна.

В отличие от аутоиммунной гемолитической анемии, при которой продукция эритроцитов костным мозгом резко повышена, при классической, опосредованной антитромбоцитарными антителами ИТП могут отмечаться как повышенная костномозговая продукция тромбоцитов и ускоренный периферический клиренс, так и резко сниженная продукция при практически нормальном времени жизни тромбоцитов. Это характерно примерно для 40% больных ИТП [13, 14]. Данное наблюдение напрямую указывает, что дополнительный и весьма важный механизм тромбоцитопении при ИТП — ингибиция продукции тромбоцитов мегакариоцитами. В полном соответствии с этим лабораторные данные подтверждают угнетение тромбоцитпродуцирующей функции мегакариоцитов при воздействии антител к гликопротеинам поверхности тромбоцитов [15, 16].

Стандартный лечебный арсенал при ИТП

В соответствии с патофизиологическими механизмами развития ИТП возможными подходами к лечению пациентов с ИТП могут быть снижение синтеза антитромбоцитарных антител и замедление/блокада элиминации макрофагами «сенсибилизированных» антитромбоцитарными антителами тромбоцитов. Оба подхода с успехом используются в клинической практике в течение многих десятилетий: глюкокортикоиды, высокие дозы поливалентных внутривенных (в/в) Ig, антирезусный иммуноглобулин (анти-D Ig) и спленэктомия являются самыми применяемыми, в разной степени сочетающими в себе способность к ингибиции синтеза антитромбоцитарных антител и блокаде макрофагального клиренса тромбоцитов. Скорость повышения тромбоцитов в ответ на лечение в наибольшей степени зависит от эффективности блокады Fc-опосредованного клиренса тромбоцитов, а длительность ответа — от способности метода стойко снижать продукцию антитромбоцитарных антител. Самое быстрое повышение числа тромбоцитов достигается после применения высоких доз Ig в/в: после введения их в курсовой дозе 1000—2000 мг/кг массы тела пациента повышение тромбоцитов выше 50 000/мкл у подавляющего числа пациентов наступает на следующий день [17]. Единственным ранним механизмом повышения тромбоцитов под влиянием высоких доз Ig служит именно блокада макрофагов. Интересно, что блокада макрофагов опосредуется взаимодействием молекул Ig с особым классом Fc-рецепторов — FcγRIIB, ингибирующих фагоцитоз [18]. Менее зна-

чимые и более поздние механизмы терапевтического действия высоких доз Ig при ИТП — ускорение распада антитромбоцитарных антител и снижение их синтеза путем антиидиотипической регуляции.

Наиболее широко применяемыми препаратами в лечении хронической ИТП являются глюкокортикоидные гормоны, основной механизм действия которых заключается в угнетении экстернализации и синтеза Fc-рецепторов макрофагов и подавлении клиренса тромбоцитов. Глюкокортикоиды в стандартных (1—2 мг/кг/сут) дозах действуют значительно медленнее высоких доз Ig — клинически значимое повышение числа тромбоцитов начинается к 5—7-му дню, однако по истечении 3 нед от начала лечения число ответивших и уровень тромбоцитов соответствуют этим показателям в группе реципиентов высоких доз Ig. Высокие дозы глюкокортикоидов (метилпреднизолон 30 мг/кг × 3 дня в/в) действуют гораздо быстрее стандартных доз, но все же на сутки—двое медленнее высоких доз Ig [19]; промежуточные дозы (4 мг/кг/сут в течение недели) по скорости достижения тромбоцитарного ответа уступают высоким дозам, но превосходят стандартные. Следует подчеркнуть, что эффективность всех перечисленных выше режимов введения глюкокортикоидов через 3 нед одинакова, и при выборе того или иного режима необходимо основываться на том, насколько опасен геморрагический синдром у пациента, как быстро необходим подъем тромбоцитов и какие побочные явления и неудобства применения препаратов наиболее приемлемы. Альтернативой преднизолону и метилпреднизолону может являться дексаметазон в суточной дозе 40 мг в/в или внутрь 4 дня [20].

Введение анти-D Ig в/в является эффективным, относительно дешевым и безопасным методом контроля ИТП. Основным, если не единственным механизмом действия анти-D Ig является относительно кратковременная блокада макрофагов селезенки «сенсибилизированными» эритроцитами. Интервал до достижения числа тромбоцитов >50 000/мкл при в/в введении препарата в стандартной дозе 50 мкг/кг обычно составляет 2—4 дня. Более высокие дозы анти-D Ig — 75 мкг/кг — позволяют достичь повышения числа тромбоцитов в сроки, сопоставимые с высокими дозами Ig, однако способны вызвать более серьезное снижение уровня гемоглобина по сравнению со стандартными дозировками [21, 22]. Анти-D Ig может применяться только у резус-положительных пациентов, неэффективен у спленэктомированных больных и противопоказан пациентам со сниженным <100 г/л уровнем гемоглобина.

Спленэктомия является стандартом лечения взрослых пациентов с ИТП, у которых терапия 1-й линии не дает стойкого эффекта, или в случае если для контроля геморрагического синдрома и поддержания безопасного числа тромбоцитов требуется слишком токсичное (продленные курсы глюкокортикоидов) либо слишком дорогое (неоднократные курсы высоких доз Ig) лечение. Механизм лечебного действия спленэктомии двоякий: устраняется как плацдарм уничтожения тромбоцитов, так и резервуар лимфоцитов, синтезирующих антитромбоцитарные антитела. С преобладанием одного из механизмов связаны различия в кинетике наблюдаемого ответа — иногда повышение тромбоцитов достигается едва ли не во время операции — «после пережатия сосудистой ножки», как говорят хирурги, иногда — по прошествии нескольких дней, недель, а нередко и месяцев после операции. По данным анализа результатов спленэктомии, у 2623 пациентов из 47 опубликованных исследований полный ответ достигнут в 66% случаев, причем у 64% ответивших он сохранялся как минимум в течение 5 лет [23]. У детей, особенно если речь идет о детях в возрасте до 5 лет, с учетом принципиальной возможности консервативного (самостоятельного) излечения ИТП рекомендуется всеми силами воздерживаться от спленэктомии, по крайней мере, в течение первого года с момента диагностики болезни.

Медикаментозное лечение 2-й линии

Среди множества альтернативных медикаментозных подходов, применявшихся в лечении ИТП, следует упомянуть о низких дозах интерферона, даназоле, винкристине, циклофосфамиде, циклоспорине А и микофенолате. Несмотря на то что первые сообщения об эффективности этих препаратов всегда оптимистичные, ни один из них не обладает воспроизводимой эффективностью, и решение прибегнуть к любому из них продиктовано либо безысходностью, обусловленной тяжелым течением ИТП, либо настоятельным желанием врача лечить, а пациента — ощущать на себе врачебную заботу.

Гораздо более эффективным является применение ритуксимаба — моноклонального химерного антитела к CD20-антигену, который экспрессируется исключительно на В-лимфоцитах. Препарат неселективно элиминирует весь В-клеточный пул, в том числе и клоны В-лимфоцитов, продуцирующие антитромбоцитарные антитела. Вероятность достижения полного и частичного тромбоцитарного ответа при лечении ритуксимабом (в разовой дозе 375 мг/м^2 2—4 введения) составляет 30—60%, однако стойкая (более 1 года) ремиссия наблюдается только у 30—50% ответивших [24, 25]. Возможно, лечебный эффект ритуксимаба реализуется не только через физическое уничтожение клонов В-лимфоцитов, синтезирующих антитромбоцитарные антитела, но и через иммуномодуляцию, в результате которой происходит стойкая элиминация антигенспецифичных Т-хелперов, а также восстановление числа регуляторных Т-лимфоцитов.

Взаимодействие тромбопоэтина (ТРО) с его рецептором является ключевым механизмом созревания мегакариоцитов и продукции тромбоцитов. Демонстрация сниженной продукции тромбоцитов костным мозгом у пациентов с ИТП и неадекватно низких по сравнению с тромбоцитопенией у реципиен-

тов химиотерапии (ХТ) уровней ТРО послужила рациональной базой для применения стимуляторов тромбоцитопоэза. Развитие же молекулярной инженерии позволило воплотить эту концепцию в жизнь.

Первыми препаратами — стимуляторами тромбоцитопоэза, прошедшими клинические испытания I фазы, были рекомбинантный человеческий гликозилированный ТРО и MDGF — фактор роста и дифференцировки мегакариоцитов, представлявший собой «укороченную» негликозилированную молекулу, соединенную с полиэтиленгликолем. MDGF имел высокую гомологию с нативным ТРО, связывался с его рецептором (mpl) и вызывал повышение числа тромбоцитов у здоровых добровольцев и у пациентов, получавших стандартную миелотоксичную ХТ. Однако в процессе наблюдения над реципиентами MDGF выяснилось, что у некоторых из них (13 из 325 здоровых добровольцев и 4 из 650 реципиентов ХТ) развивалась глубокая тромбоцитопения, обусловленная образованием антител как к самому MDGF, так и к нативному ТРО [26]. Это послужило основанием для прекращения испытаний препарата и воспрепятствовало выводу его на рынок.

Гораздо более успешной попыткой создания пептидного стимулятора рецептора ТРО стала разработка химерного молекулярного конструкта «peptibody» AMG 351 (ромиплостим, «Nplate», Amgen). Последний представляет собой гомодимер, в котором 2 модифицированных Fc-фрагмента человеческого Ig связаны с двумя пептидными молекулами, каждая из которых содержит 2 сайта связывания рецептора ТРО. Особенностями структуры пептидного стимулятора является отсутствие гомологии с ТРО, что тем не менее не препятствует эффективной стимуляции mpl при отсутствии риска образования антител, перекрестно реагирующих с ТРО [27].

Результаты первого исследования ромиплостима у пациентов с ИТП опубликованы в 2006 г. В это исследование были включены 16 пациентов с медианой числа тромбоцитов $14{,}5\times10^9$/л и медианой длительности заболевания 8 лет. Спленэктомия была выполнена 13 пациентам. Из 15 больных, получавших лечение ромиплостимом в дозе 30—300 мкг подкожно, у 11 зарегистрирован клинически значимый подъем тромбоцитов. Повышение тромбоцитов на 20×10^9/л достигалось через 5 дней с момента инъекции, а пик подъема тромбоцитов приходился на 10-й день. Эффективная доза ромиплостима была определена как >1 мкг/кг. Введение препарата в дозе 500 мкг было связано с риском повышения тромбоцитов $>1000\times10^9$/л [28]. Таким образом, гипотеза о возможности повышения числа тромбоцитов путем стимуляции тромбоцитопоэза получила экспериментальное подтверждение. Логическим продолжением первых испытаний стали плацебо-контролируемые исследования краткосрочного применения ромиплостима, продемонстрировавшие высокую эффективность препарата в отношении повышения числа тромбоцитов.

Обнадеживающая эффективность и демонстрация отсутствия риска синтеза антител к нативному ТРО сделали возможным исследование эффективности ромиплостима при длительном использовании, поскольку именно безопасность и надежность тромбоцитарного ответа при длительном применении являются целью любого нового лечебного подхода у пациентов с ИТП. Результаты первого такого исследования опубликованы в 2008 г. В исследование были включены 142 пациента, получавшие ромиплостим в виде еженедельных подкожных инъекций с повышением дозы в случае отсутствия повышения тромбоцитов. Максимальная длительность лечения составила 144 нед. Общая частота тромбоцитарного ответа (повышение $> 50\times10^9$/л при, как минимум, удвоении числа тромбоцитов по сравнению с базальным уровнем) составила 87%. При этом 30% пациентов достигли ответа после первой же инъекции ромиплостима, а 51% — после третьей. Несмотря на то что средняя недельная доза ромиплостима в группе в целом составила 5,9 мкг/кг, 77% пациентов получали дозу 2 мкг/кг/нед в течение более 90% времени проведения исследования. Лишь у 1 больного было зарегистрировано транзиторное появление нейтрализующих антител к ромиплостиму, не имевших перекрестной реактивности с ТРО. Хотя серьезные нежелательные явления, особенно кровоточивость, наблюдались у 31% пациентов, они, по мнению исследователей, не были связаны с ромиплостимом. Кроме того, из 9 пациентов, у которых были выполнены серийные трепанобиопсии костного мозга в динамике, у 8 отмечалось нарастание ретикулинового фиброза при долгосрочном применении, что, впрочем, никак не отражалось на эритро- и миелопоэтической функциях костного мозга [29].

Еще одной интересной разработкой в направлении стимуляции тромбоцитопоэза при ИТП является создание элтромбопага (ранее SB497115) — низкомолекулярного стимулятора рецептора ТРО для орального применения. Предварительные данные, опубликованные в форме абстрактов, свидетельствуют о том, что элтромбопаг эффективен в отношении как повышения числа тромбоцитов, так и, что более важно, снижения риска кровоточивости [30, 31]. Данные о долгосрочной эффективности элтромбопага пока не представлены.

Заключение

Лечение пациентов с хронической ИТП представляет трудную задачу. За исключением случаев опасных кровотечений или необходимости проведения инвазивных вмешательств, врач при ведении пациента с хронической ИТП должен стремиться не к нормализации уровня тромбоцитов, а к долговременному снижению риска кровотечений и напрямую связанному с этим повышению качества жизни. К сожалению, именно эта цель является труднодостижимой, и имеющиеся в распоряжении средства — ритуксимаб, глюкокортикоиды, в/в Ig, даназол, иммуно-

супрессанты, которые тем или иным способом вмешиваются в процессы иммуноопосредованного клиренса тромбоцитов, хотя и эффективны у значительного числа больных, однако не позволяют добиваться безрецидивного течения у большинства из них. Кроме того, неприемлемые для пациентов побочные эффекты и высокая стоимость многих препаратов делают их длительное применение невозможным.

В связи с этим ТРО-агенты, которые стимулируют продукцию тромбоцитов мегакариоцитами пациентов с ИТП, представляют особый интерес. Ромиплостим — оригинальный генно-инженерный стимулятор рецептора ТРО — исследуется в лечении больных ИТП с 2004 г. и демонстрирует весьма обнадеживающие эффективность и безопасность. Именно эти показатели при долгосрочном применении являются главным требованием к любому средству лечения ИТП. В этом отношении ромиплостим, эффективный у 87% пациентов и не вызывающий серьезных нежелательных последствий при длительном применении, может в скором времени стать надежным средством лечения больных ИТП.

Литература

1. Frederiksen H., Schmidt K. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. Blood 1999;94:909—13.
2. Donato H., PicЧn A., Martinez M. et al. Demographic data, natural history, and prognostic factors of idiopathic thrombocytopenic purpura in children: A multicentered study from Argentina. Pediatr Blood Cancer 2008;52(4):491—6.
3. Godeau B., Provan D., Bussel J. Immune thrombocytopenic purpura in adults. Curr Opin Hematol 2007;14(5):535—56.
4. Harrington W.J., Minnich V., Hollingsworth J.W. et al. Demonstration of a thrombocytopenic factor in the blood of patients with thrombocytopenic purpura. J Lab Clin Med 1951;38:1—10.
5. Hamidpour M., Behrendt M., Griffiths B. et al. The isolation and characterization of antiplatelet antibodies. Eur J Haematol 2006;76(4):331—8.
6. McMillan R. Antiplatelet antibodies in chronic adult immune thrombocytopenic purpura: assays and epitopes. J Pediatr Hematol Oncol 2003;25(Suppl 1):57—61.
7. Fischer P., Jendreyko N., Hoffmann M. et al. Platelet reactive IgG antibodies cloned by phage display and panning with IVIG from three patients with autoimmune thrombocytopenia. Br J Haematol 1999;105:626—40.
8. Roark J.H., Bussel J.B., Cines D.B. et al. Genetic analysis of autoantibodies in idiopathic thrombocytopenic purpura reveals evidence of clonal expansion and somatic mutation. Blood 2002;100:1388—98.
9. Kuwana M., Ikeda Y. The role of autoreactive T-cells in the pathogenesis of idiopathic thrombocytopenic purpura. Int J Hematol 2005;81(2):106—12.
10. Kuwana M., Kaburaki J., Kitasato H. et al. Immunodominant epitopes on glycoprotein IIb—IIIa recognized by autoreactive T cells in patients with immune thrombocytopenic purpura. Blood 2001;98:130—9.
11. Filion M.C., Proulx C., Bradley A.J. et al. Presence in peripheral blood of healthy individuals of autoreactive T cells to a membrane antigen present on bone marrow derived cells. Blood 1996;88:2144—50.
12. Webster M.L., Sayeh E., Crow M. et al. Relative efficacy of intravenous immunoglobulin G in ameliorating thrombocytopenia induced by antiplatelet GPIIbIIIalpha versus GPIb alpha antibodies. Blood 2006;108(3):943—6.
13. Siegel R.S., Rae J.L., Barth S. et al. Platelet survival and turnover: important factors in predicting response to splenectomy in immune thrombocytopenic purpura. Am J Hematol 1989;30:206—12.
14. Louwes H., Zeinali Lathori O.A., Vellenga E. et al. Platelet kinetic studies in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Am J Med 1999;106:430—4.
15. Chang M., Nakagawa P.A., Williams S.A. et al. Immune thrombocytopenic purpura (ITP) plasma and purified ITP monoclonal autoantibodies inhibit megakaryocytopoiesis in vitro. Blood 2003;102(3):887—95.
16. McMillan R., Wang L., Tomer A. et al. Suppression of in vitro megakaryocyte production by antiplatelet autoantibodies from adult patients with chronic ITP. Blood 2004;103(4):1364—9.
17. Stasi R., Provan D. Management of immune thrombocytopenic purpura in adults. Mayo Clinic Proc 2004;79:504—22
18. Samuelsson A., Towers T.L., Ravetch J.V. Anti-inflammatory activity of IVIG mediated through the inhibitory Fc receptor. Science NY 2001;291:484—6.
19. Legouffe E., Hulin C., Grange M.J. et al. French ATIP Study Group. Intravenous immunoglobulin or high-dose methylprednisolone, with or without oral prednisone, for adults with untreated severe autoimmune thrombocytopenic purpura: a randomised, multicentre trial. Lancet 2002;359(9300):23—9.
20. Mazzucconi M.G., Fazi P., Bernasconi S. et al. Therapy with high-dose dexamethasone (HD-DXM) in previously untreated patients affected by idiopathic thrombocytopenic purpura: a GIMEMA experience. Blood 2007;109:1401—7.
21. Scaradavou A., Woo B., Woloski B.M. et al. Intravenous anti-D treatment of immune thrombocytopenic purpura: experience in 272 patients. Blood 1997;89:2689—700.
22. Newman G.C., Novoa M.V., Fodero E.M. et al. A dose of 75 microg/kg/d of i.v. anti-D increases the platelet count more rapidly and for a longer period of time than 50 microg/kg/d in adults with immune thrombocytopenic purpura. Br J Haematol 2001;112:1076—8.
23. Kojouri K., Vesely S.K., Terrell D.R. et al. 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;104:2623—34.
24. Stasi R., Pagano A., Stipa E., Amadori S. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Blood 2001;98(4):952—7.
25. Godeau B., Porcher R., Fain O. et al. Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura: results of a prospective multicenter phase 2 study. Blood 2008;112(4):999—1004.
26. Li J., Yang C., XiaY. et al. Thrombocytopenia caused by the development of antibodies to thrombopoietin. Blood 2001;98:3241—8.
27. Nichol J.L. AMG 531: an investigational thrombopoiesis-stimulating peptibody. Pediatr Blood Cancer 2006;47 (5 Suppl):723—5.
28. Newland A., Caulier M.T., Kappers-Klunne M. et al. An open-label, unit dose-finding study of AMG 531, a novel thrombopoiesis-stimulating peptibody, in patients with immune thrombocytopenic purpura. Br J Haematol 2006;135(4):547—53.
29. Bussel J.B., Kuter D.J., Pullarkat V. et al. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. Blood 2008, Nov 3. [Epub ahead of print]
30. Bussel J.B., Cheng G., Saleh M. et al. Analysis of bleeding in patients with immune thrombocytopenic purpura (ITP): a randomized, double-blind, placebo controlled trial of eltrombopag, an oral platelet growth factor. Blood 2006;108:Abstr 475.
31. Bussel J., Provan A., Shamsi T. et al. Eltrombopag raises platelet count and reduces bleeding compared with placebo during short-term treatment in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a phase III study. Haematologica 2007;92(Suppl 1):Abstr 1814.