

Патогенетическое обоснование терапии идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (первичной иммунной тромбоцитопении) у взрослых

Ирина Ивановна Зотова*, Сергей Васильевич Грицаев

Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии
Федерального медико-биологического агентства, г. Санкт-Петербург, Россия

Реферат

DOI: 10.17816/KMJ2018-279

В обзоре представлены современные данные о ключевых механизмах патогенеза идиопатической тромбоцитопенической пурпуры и сравнительная характеристика основных методов терапии. В последние годы интерес к изучению этого давно известного заболевания чрезвычайно возрос, пересмотрены основные подходы к диагностике и лечению. Признание значимости иммуноопосредованного механизма развития этого заболевания привело к замене применяемого многие годы термина «идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура» на «иммунная тромбоцитопения». Кроме того, известно, что развитие геморрагических проявлений (пурпуры) характерно не для всех больных. Основу развития заболевания составляет дисбаланс между процессом выработки тромбоцитов и их разрушением, что отражается в снижении продукции тромбоцитов и увеличении их элиминации. Традиционные методы лечения, такие как глюкокортикоиды и спленэктомия, направлены на подавление целого комплекса клеточных взаимодействий, приводящих к повышенной деструкции тромбоцитов. Современные средства терапии идиопатической тромбоцитопенической пурпуры — агонисты рецептора тромбопоэтина, напротив, стимулируют выработку тромбоцитов и рекомендованы к использованию при потере или отсутствии ответа на предшествующую терапию. Вероятнее всего, эффективность указанных препаратов при резистентном течении идиопатической тромбоцитопенической пурпуры связана с принципиально иным, альтернативным механизмом их действия. Группа больных идиопатической тромбоцитопенической пурпурой неоднородна как по характеру течения заболевания, так и по возможному ответу на лечение. Ограниченное количество клинических исследований в отношении некоторых методов лечения идиопатической тромбоцитопенической пурпуры и несовпадение критериев оценки ответа на терапию затрудняют их прямое сопоставление. Несовершенство определённых видов терапии, обусловленное развитием нежелательных явлений, и непредсказуемость ответа на лечение диктуют необходимость поиска новых подходов к выбору оптимального варианта терапии идиопатической тромбоцитопенической пурпуры с учётом индивидуальных особенностей больных.

Ключевые слова: иммунная тромбоцитопения, мегакариопоэз, тромбопоэтин, линия терапии.

Pathogenetic justification for the therapy of idiopathic thrombocytopenic purpura (primary immune thrombocytopenia) in adults

I.I. Zotova, S.V. Gritsaev

Russian Scientific Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of the Federal Medical-Biological Agency, Saint Petersburg, Russia

The review presents current data on key mechanisms of the pathogenesis of idiopathic thrombocytopenic purpura and comparative characteristics of main therapy methods. In recent years, the interest in studying this long known disease has significantly increased, and basic approaches to diagnosis and treatment have been revised. Recognition of the importance of immune-mediated mechanism of development of this disease led to the replacement of the term used for many years «idiopathic thrombocytopenic purpura» to «immune thrombocytopenia». Moreover, development of hemorrhagic manifestations (purpura) is known to be characteristic not for all patients. The basis for the disease development is imbalance between the process of platelet production and destruction, as reflected in decrease of platelet production and increase of their elimination. Conventional treatment methods such as corticosteroids and splenectomy are directed at the suppression of a complex of cell interactions that lead to increased platelet destruction. Modern therapy for idiopathic thrombocytopenic purpura — thrombopoietin receptor agonists, on the contrary, stimulate the platelet production and are recommended for the use when loss or lack of response to previous therapy are observed. Most likely the efficacy of these drugs in resistant idiopathic thrombocytopenic purpura is associated with a fundamentally different, alternative mechanism of action. The idiopathic thrombocytopenic purpura group of patients is heterogeneous both in the character of the disease course and possible response to treatment. A limited number of clinical trials of some treatment methods for idiopathic thrombocytopenic purpura and differing criteria for assessing the response to therapy complicate their direct comparison. The imperfection of certain treatment options, due to development of adverse events, and unpredictability of response to treatment necessitate the search for new approaches to the selection of the optimal variant of treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura taking into account the individual characteristics of patients.

Keywords: immune thrombocytopenia, megakaryocytopoiesis, thrombopoietin, line of therapy.

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП), или первичная иммунная тромбоцитопения, — приобретённое аутоиммунное заболевание, встречающееся у детей и взрослых и характеризующееся изолированным снижением числа тромбоцитов в периферической крови ниже $100 \times 10^9/\text{л}$ в отсутствие других причин или заболеваний, способных вызвать тромбоцитопению [1–6].

Согласно современным представлениям о патогенезе заболевания известно, что в основе его развития лежит повышенная деструкция тромбоцитов макрофагальными клетками вследствие синтеза аутоантител к структурам мембраны тромбоцитов и мегакариоцитов (МКЦ) и неадекватный мегакариоцитопоз в костном мозге [7–11].

У пациентов с ИТП тромбоциты связаны с антителами, представленными иммуноглобулинами класса G, которые распознают гликопротеины GpIIb/IIIa и GpIb/IX, расположенные на мембранах тромбоцитов и МКЦ, что приводит к нарушению созревания и отшнуровки тромбоцитов [12]. Реже выявляют антитела множественной специфичности, направленные против других антигенов поверхности тромбоцитов [13, 14].

В течение многих лет синтез В-лимфоцитами и плазматическими клетками анти-GpIIb/IIIa-антител, считали единственным патофизиологическим механизмом развития ИТП. Однако в последние годы показано, что значимую роль в патогенезе ИТП играет и патология Т-клеточного звена иммунитета. Для выработки антител против нормальных антигенов тромбоцитов В-лимфоцитам необходимо присутствие специфических $CD4^+$ Т-клеток [Т-хелперы (Th) и регуляторные Т-клетки (Tregs)] [9, 10]. Основная функция последних заключается в профилактике аутоиммунных заболеваний.

Подавление иммунного ответа обеспечено механизмом, основанным на трёхстороннем взаимодействии между Tregs, Th и антиген-представляющими клетками. Кроме того, известна способность Tregs к самостоятельному подавлению В-клеток [11]. Это обеспечивает способность Tregs предотвращать развитие аутоиммунных заболеваний, к числу которых относится и первичная ИТП. Кроме того, у больных ИТП отмечают увеличение количества $CD8^+$ Т-лимфоцитов, обладающих цитотоксическим действием на тромбоциты и МКЦ, и $CD3^+$ Т-лимфоцитов, участвующих в клеточно-опосредованной цитотоксичности

посредством секреции определённых цитокинов, индуцирующих апоптоз МКЦ.

Основное проявление заболевания — геморрагический синдром (ГС) различной степени выраженности: от отсутствия симптомов кровотоочивости или минимальных проявлений на коже и слизистых оболочках до тяжёлых, угрожающих жизни кровотечений. Маточные, желудочно-кишечные кровотечения и гематурия встречаются редко, так же как и субарахноидальные кровоизлияния, частота которых не превышает 0,5%. Наиболее часто они развиваются у больных, резистентных к терапии, а также у пожилых пациентов, имеющих сопутствующие заболевания [7, 15, 16]. Ежегодный риск кровотечений с летальным исходом у пациентов с ИТП составляет около 1,6–3,9% [17].

Проявления ГС зависят от уровня тромбоцитопении. Известно, что при количестве тромбоцитов выше $30\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$ спонтанный ГС возникает редко, в то время как длительное снижение числа тромбоцитов менее $30 \times 10^9/\text{л}$ — фактор риска развития клинически значимых кровотечений [4, 7, 16].

Пациенты с ИТП представляют собой чрезвычайно гетерогенную группу. Многие из них даже при очень низком количестве тромбоцитов не имеют проявлений, связанных с тромбоцитопенией, в то время как у других могут развиваться кровотечения различной степени тяжести с момента дебюта заболевания. Так, F. Rodeghiero и соавт. опубликовали результаты наблюдения за больными ИТП в обычной клинической практике за период более 12 мес. Оказалось, что 40% из них, несмотря на низкие показатели тромбоцитов, вообще не имели кровотечений и не нуждались в лечении [18].

Тяжёлая форма ИТП, резистентная к традиционным методам терапии, развивается у 8–10% больных [19]. Эта группа пациентов отличается более высокими показателями смертности в течение 5 лет (47,8%) и риском развития значимых кровотечений при 2-летнем наблюдении (76%) [17].

Литературные данные о заболеваемости и распространённости первичной ИТП достаточно ограничены. Заболеваемость колеблется от 1,6 до 3,9 новых случаев на 100 тыс. населения в год. Показатели распространённости значительно варьируют в различных публикациях (от 4,5 до 20 на 100 тыс. населения) [16, 20]. Сведений по эпидемиологическим и демографическим характеристикам, а также особенностям течения заболевания, эффективности

и безопасности различных вариантов терапии в Российской Федерации недостаточно.

В связи с этим необходимо отметить, что в последние годы на пути решения этой социально значимой проблемы прослеживаются определённые достижения совместной работы отечественных гематологов. Подтверждением этого служат публикации результатов промежуточного анализа данных Российского регистра больных первичной ИТП [16, 21], а также их представление на конгрессе Европейского общества гематологов в 2017 г. Получаемая с помощью регистра информация содержит данные не только о заболеваемости и распространённости ИТП, но и о методах терапии, используемых в различных регионах страны. Учитывая необходимость длительного и дорогостоящего лечения некоторых пациентов с ИТП, данные, предоставляемые регистром, могут в дальнейшем способствовать проведению обоснованного фармакоэкономического анализа различных лечебных программ и оптимизировать расходы бюджета здравоохранения.

Больные ИТП представляют собой неоднородную группу не только по клиническим проявлениям, но и по возможному ответу на лечение. Цель терапии — предупреждение риска развития геморрагических осложнений путём повышения количества тромбоцитов до безопасного уровня, что обеспечивает нормальное существование пациента и не снижает качество его жизни. В большинстве руководств рекомендуют начинать лечение при снижении числа тромбоцитов до $30 \times 10^9/\text{л}$ и менее в связи с увеличением риска развития кровотечений, прежде всего внутричерепных [2, 20].

В связи с тем, что у части больных заболевание протекает с незначительными проявлениями ГС, существует тенденция к использованию минимально токсичных методов лечения, что особенно важно при длительной терапии пациентов с рефрактерным или рецидивирующим течением заболевания. Кроме того, у ряда больных нежелательные явления (НЯ), связанные с лечением, могут быть более значимыми, чем проблемы, связанные с самим заболеванием [22].

Таким образом, определение лечебной тактики и выбор метода терапии при ИТП базируются на индивидуальном подходе, обусловленном не только количеством тромбоцитов, но и выраженностью ГС, коморбидностью, образом жизни больного,

осложнениями от ранее проводимого лечения, планируемыми инвазивными вмешательствами и др. [2–4, 6].

Группой международных и российских экспертов в области ИТП на основании существующих данных литературы и клинических исследований разработаны рекомендации по лечению [2, 4–6].

На протяжении последних десятилетий выбор препаратов для первой линии остаётся неизменным и включает глюкокортикоиды (ГК), внутривенный иммуноглобулин и антирезусный иммуноглобулин (анти-D) в странах, где последний зарегистрирован для применения.

ГК служат дешёвым и быстрым методом лечения ИТП. На фоне терапии преднизолоном в стандартной дозе 1 мг/кг количество тромбоцитов увеличивается в течение 1–2 дней у 75% больных, но в большинстве случаев ответ на терапию нестойкий. Рецидив после прекращения лечения возникает довольно часто, а вероятность его развития невозможно предсказать. Данные о частоте ремиссий в опубликованной литературе варьируют. Так, по результатам А. Сукер и соавт., около 40–60% пациентов поддерживают ответ в течение 6 мес, 20–30% — в течение 1–2 лет [23]. Известно, что НЯ ГК являются распространёнными и предсказуемыми, что в большинстве случаев ограничивает их длительное применение [2, 4, 6, 13].

Терапия внутривенным иммуноглобулином рекомендована больным, резистентным к ГК, или при наличии противопоказаний к лечению ГК, в случае угрозы развития тяжёлых кровотечений. Увеличения количества тромбоцитов $>50 \times 10^9/\text{л}$ достигают приблизительно у 80% больных уже после первого дня терапии внутривенным иммуноглобулином. Как правило, оно достигает максимального значения в конце первой недели после завершения лечения [24]. Однако такой эффект носит временный характер и сохраняется не более 3–4 нед, после чего число тромбоцитов может снизиться до первоначального уровня [3]. Основными показаниями для применения внутривенного иммуноглобулина при ИТП считают urgentные ситуации, при которых необходимо быстрое повышение количества тромбоцитов, например при массивных кровотечениях или подготовке к неотложным хирургическим вмешательствам [2, 4, 6].

В случае непрерывно рецидивирующего течения ИТП, требующего постоянной

терапии для поддержания безопасного уровня тромбоцитов, показано проведение второй линии терапии. Варианты лечения могут быть разделены на две группы: назначаемые однократно или одним курсом с ожидаемым развитием длительной ремиссии [спленэктомия (СЭ), ритуксимаб] и требующие продолжительного или хронического введения [повторное назначение ГК, агонисты рецептора тромбопоэтина (аТПО-р), иммунодепрессанты] [1, 2, 4].

СЭ используют при ИТП на протяжении последних 100 лет, она рекомендована при потере ответа на инициальную терапию [2, 4–6, 25].

Частота ответа на СЭ в различных исследованиях составляет около 80%. К. Kojouh и соавт. было показано, что устойчивое повышение числа тромбоцитов до $150 \times 10^9/\text{л}$ отмечают у 66% пациентов на протяжении 5 лет после СЭ при средней продолжительности периода наблюдения 28 мес [26]. Приблизительно 14% больных не отвечают на СЭ, у 20% ответивших в дальнейшем развивается рецидив [27]. По данным Y. Najean и соавт., большинство рецидивов ИТП после СЭ, происходит в течение первых 2 лет после операции [28]. Часть больных, не достигших ремиссии в ближайшее после СЭ время, в дальнейшем демонстрируют достижение частичного ответа с уровнем тромбоцитов выше, чем до проведения оперативного вмешательства [29].

Частота развития осложнений от проведения СЭ колеблется в широких пределах и зависит от целого ряда факторов [22, 25, 26, 30]. СЭ ассоциирована с такими послеоперационными осложнениями, как кровотечения и тромбоз, а также высоким риском развития тяжёлых бактериальных инфекций с необходимостью проведения профилактической вакцинации и ревакцинации, что создаёт дополнительные неудобства и снижает качество жизни пациента [18].

Нередко в качестве терапии второй линии предпринимают попытку повторного назначения ГК. В этой связи интересными представляются данные, опубликованные группой турецких исследователей, касающиеся обзора результатов лечения пациентов с ИТП при неудаче терапии первой линии. В рамках исследования был проведён сравнительный анализ ответа на терапию при повторном назначении ГК и проведении СЭ в качестве опций второй линии. Полного ответа удалось достичь у 44% больных, получивших ГК, и у 68%, подвергшихся СЭ.

Кривые Каплана–Мейера продемонстрировали, что продолжительность ответа, полученного после проведения СЭ, была значительно выше в сравнении с повторным применением ГК. Длительная безрецидивная выживаемость у пациентов при использовании ГК и проведении СЭ составила 13 и 58% соответственно. Таким образом, СЭ оказалась наиболее эффективной у больных, не отвечающих на ГК в первой линии терапии [31].

Если повторное назначение ГК или проведение СЭ оказываются неэффективными, а также в случае наличия противопоказаний к проведению хирургического вмешательства или отказа пациента от операции возможно применение иммуносупрессивной терапии, включая моноклональное анти-CD20 антитело ритуксимаб [2, 7].

Согласно национальным клиническим рекомендациям, в настоящее время отсутствует регистрация ритуксимаба в качестве препарата, разрешённого для лечения больных ИТП [6]. Однако его использование возможно по решению врачебной комиссии при наличии жизненных показаний и согласия пациента. Необходимо отметить, что несмотря на широкое использование в клинической практике, эффективность и безопасность ритуксимаба при ИТП нуждается в подтверждении данными хорошо спланированных многоцентровых рандомизированных клинических исследований. Учитывая продолжающееся изучение применения препарата у больных ИТП, литературные сведения по результатам лечения остаются противоречивыми [32, 33].

Достижение ответа на терапию у части больных возможно при применении других иммуносупрессивных препаратов (таких, как азатиоприн, даназол, дапсон, циклоспорин А, циклофосфамид). Однако их эффективность при ИТП в среднем не превышает 30–35% [2–4, 6]. Кроме того, ответ на терапию, как правило, неустойчивый, а лечение сопровождается развитием значительного количества НЯ, что ограничивает использование указанных препаратов, особенно при хронической форме заболевания [3].

Таким образом, методы лекарственной терапии ИТП во второй и более линиях не позволяют добиваться безрецидивного течения заболевания у большинства пациентов. Кроме того, неприемлемые НЯ, связанные с лечением, и высокая стоимость некоторых препаратов затрудняют их длительное применение [2].

По-прежнему актуальны вопросы поиска критериев выбора и обоснованности применения определённого метода терапии при неэффективности предшествующего лечения у конкретного пациента. Это предполагает разработку алгоритма терапии на отдельных этапах, в основе которого должен быть заложен принцип научно обоснованного выбора.

Действие препаратов первой линии терапии направлено на уменьшение разрушения тромбоцитов и восстановление нормального иммунного ответа посредством уменьшения взаимодействия антигена тромбоцитов с антиген-представляющими клетками. Кроме того, препараты действуют на В-клетки и плазматические клетки, уменьшая таким образом синтез аутоантител и нормализуя нарушенные функции Tregs.

Методы терапии второй линии также приводят к нормализации иммунного ответа посредством увеличения количества Tregs. В случае развития рефрактерного течения ИТП для обеспечения восстановления физиологического количества тромбоцитов у части пациентов требуется объединение нескольких терапевтических подходов [15].

Таким образом, с учётом клинической вариабельности больных ИТП, а также участия нескольких механизмов в развитии заболевания только комплексный подход к изучению особенностей течения заболевания и возможного ответа на проводимую терапию может помочь улучшить понимание особенностей ИТП и предоставить теоретическую основу для дальнейшего изучения эффективности различных методов лечения. Всё более актуальным становится поиск возможной связи особенностей иммунного ответа и развития рефрактерных или рецидивирующих форм ИТП, представляющих наибольшие сложности при выборе метода терапии.

В последние годы для лечения указанной категории пациентов успешно применяют аТПО-р, действие которых основано на механизме стимуляции мегакариопоэза посредством воздействия на рецепторы тромбопоэтина [2, 7, 8, 16, 34]. Препараты непосредственно взаимодействуют с МКЦ, стимулируя выработку тромбоцитов, а также оказывают косвенное иммуномодулирующее действие на Tregs.

Разнообразие и многочисленность рецепторов клеток мегакариоцитарного ряда предполагают наличие широкого спектра регуляторов мегакариоцито- и тромбоцитопоэза.

Тромбопоэтин, или с-mpl-лиганд (мегакариоцитарный фактор роста и дифференцировки), является основным цитокином, обладающим специфичным действием в отношении мегакариоцитарной линии, начиная с ранних предшественников мегакариоцитопоэза [35]. Ключевой механизм созревания МКЦ и продукции тромбоцитов — взаимодействие тромбопоэтина с рецептором mpl. В рецепторе выделяют цитоплазматический, трансмембранный и внеклеточный домены.

Отсутствие компенсаторного увеличения уровня тромбопоэтина в ответ на выраженную иммуноопосредованную тромбоцитопению — один из принципиальных патофизиологических механизмов развития ИТП [8, 13, 34, 35].

Понимание роли нарушенной продукции тромбоцитов в патогенезе ИТП стало поводом для разработки биотехнологических препаратов, способных стимулировать рецептор тромбопоэтина и усиливать образование тромбоцитов. В результате появились аТПО-р, способные имитировать эффект эндогенного тромбопоэтина [36].

В течение последних 10–15 лет проводились многочисленные рандомизированные клинические исследования по оценке эффективности и безопасности применения аТПО-р при ИТП, изучению длительности лечения и способности поддерживать уровень тромбоцитов в случае неэффективности предшествующей терапии. Результаты проведённых исследований явились значимыми для регистрации двух аТПО-р (ромиплостима и элтромбопага) во многих странах мира, включая Россию.

Оба препарата являются аТПО-р и различаются по региону взаимодействия с рецептором: ромиплостим связывается с внеклеточным доменом, элтромбопаг — с трансмембранной частью рецептора. Кроме того, есть различия и по способу их применения: элтромбопаг назначают внутрь, ромиплостим — в виде подкожных инъекций.

Достижение тромбоцитарного ответа отмечают у 79–88% больных при применении ромиплостима и у 79% пациентов, получающих элтромбопаг. Препараты эффективны вне зависимости от исходного уровня тромбоцитов, предшествовавшей терапии и статуса СЭ, что было показано как для ромиплостима [4, 37], так и для элтромбопага [38].

Применение аТПО-р способствовало снижению частоты серьёзных кровотечений

и уменьшению потребности в неотложных мероприятиях. Другой отличительной чертой стали приемлемый профиль безопасности и отсутствие нарастания количества НЯ по мере увеличения длительности терапии. Кроме того, на фоне терапии аТПО-р некоторым пациентам удавалось прекратить другое лечение ИТП (например, длительную терапию ГК) [39].

Несомненный практический интерес представляют результаты сравнительных исследований эффективности аТПО-р с другими вариантами терапии ИТП. Так, в частности, в исследовании J. Wasser и соавт. была продемонстрирована большая эффективность ромиплостима по сравнению с ритуксимабом у неспленэктомированных больных с хронической ИТП во второй линии терапии [40].

Целью любого нового лечебного подхода у пациентов с ИТП — безопасность терапии и устойчивость тромбоцитарного ответа при длительном применении. Именно на изучение долгосрочной эффективности и безопасности длительной непрерывной терапии направлены в последние годы исследования аТПО-р, включая вероятность развития таких НЯ, как отложение ретикулиновых и коллагеновых волокон в костном мозге [41, 42] и тромботические осложнения [38, 39, 43].

Также значительный интерес представляют опубликованные в последние годы сообщения о возможности длительного поддержания стойкого тромбоцитарного ответа (ремиссии) у части больных резистентной ИТП после прекращения лечения с использованием аТПО-р. Известно, что после прекращения терапии аТПО-р число тромбоцитов обычно снижается до исходного значения через 2–3 нед. Однако в некоторых случаях количество тромбоцитов может сохраняться на достаточном для поддержания гемостаза уровне после прекращения терапии в отсутствие другого лечения ИТП [44, 45].

В последние годы тенденция направления клинических исследований по изучению эффективности аТПО-р ориентирована также и в сторону рассмотрения возможностей более раннего назначения препаратов. Так, в исследовании A. Newland и соавт. (2016) впервые была проведена оценка частоты достижения ремиссий при проведении терапии ромиплостимом у пациентов на ранних стадиях ИТП (≤ 6 мес от установления диагноза). Тромбоцитарный ответ

был получен у 93% пациентов. Развитие ремиссии было отмечено у 32% больных, получавших ромиплостим в течение ≤ 12 мес. Исходя из этого, досрочная отмена ромиплостима может быть возможна для пациентов, страдающих не только хронической ИТП, как это было продемонстрировано в предыдущих исследованиях, но и персистирующей стадией заболевания. Кроме того, было показано, что с развитием ремиссии ассоциировалось более высокое количество тромбоцитов в течение первых 2 мес терапии, в то время как у пациентов, не достигших ремиссии, отмечалось меньшее значение показателя в данный период [46].

Несмотря на то обстоятельство, что участие иммунной системы в становлении ИТП известно давно, не менее важные открытия продолжают происходить и в наши дни.

Агонисты рецептора тромбопоэтина, показавшие в ходе проведённых исследований эффективность и безопасность и стремительно вошедшие в обычную клиническую практику, безусловно, стали открытием последнего десятилетия.

Вместе с тем, остаётся много нерешённых вопросов как в выборе метода терапии ИТП, так и в изучении клинической и биологической гетерогенности пациентов. При анализе зарубежных и отечественных публикаций прослеживается гетерогенная картина по результатам терапии ИТП и в целом, и по данным использования аТПО-р в частности [47–49]. Малоизученными остаются такие противоположные группы больных ИТП, как рефрактерные к терапии и сохраняющие длительный устойчивый ответ после отмены лечения.

Всё более актуальной становится необходимость проведения дополнительных исследований с целью определения маркёров прогноза тяжести течения заболевания и ответа на терапию с последующим выделением различных групп больных ИТП.

ЛИТЕРАТУРА

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: 2386–2393. DOI: 10.1182/blood-2008-07-162503.
2. Provan D., Stasi R., Newland A.C. et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010; 115: 168–186. DOI: 10.1182/blood-2009-06-225565.
3. Stasi R., Provan D. Management of immune

thrombocytopenic purpura in adults. *Mayo Clin. Proc.* 2004; 79: 504–522. DOI: 10.4065/79.4.504.

4. Масчан А.А., Румянцев А.Г., Ковалёва Л.Г. и др. Рекомендации российского совета экспертов по диагностике и лечению больных первичной иммунной тромбоцитопенией. *Онкогематология.* 2010; (3): 36–45. [Maschan A.A., Romyantsev A.G., Kovaleva L.G. et al. Guidelines of Russian expert council on diagnostic and therapy of patients with primary immune thrombocytopenia. *Onkogematologiya.* 2010; (3): 36–45. (In Russ.)]

5. Neunert C., Lim W., Crowther M. et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood.* 2011; 117 (16): 4190–4207. DOI: 10.1182/blood-2010-08-302984.

6. Меликян А.Л., Пустовая Е.И., Цветаева Н.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению первичной иммунной тромбоцитопении (идиопатической тромбоцитопенической пурпуры) у взрослых (редакция 2016 г.). *Гематол. и трансфузиол.* 2017; 62 (1, suppl. 1): 1–24. [Melikyan A.L., Pustovaya E.I., Tsvetaeva N.V. et al. National clinical recommendations for diagnosis and therapy of idiopathic thrombocytopenic purpura (primary immune thrombocytopenia) in adults (2016 edition). *Gematologiya and transfusiologiya.* 2017; 62 (1, suppl. 1): 1–24. (In Russ.)] DOI: 10.18821/0234-5730-2017-62-1-S1-1-60.

7. Ковалёва Л.Г., Сафонова Т.И., Пустовая Е.И. и др. Клинико-статистические данные и оценка различных методов терапии идиопатической тромбоцитопенической пурпуры. *Теран. архив.* 2011; 4: 60–65. [Kovaleva L.G., Safonova T.I., Pustovaya E.I. et al. Clinical statistics and effectiveness of different treatments of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2011; 4: 60–65. (In Russ.)]

8. Kuter D.J. Milestones in understanding platelet production: a historical overview. *Br. J. Haematol.* 2014; 165 (2): 248–258. DOI: 10.1111/bjh.12781.

9. Olsson B., Andersson P.O., Jernes M. et al. T-cell-mediated cytotoxicity toward platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Nat. Med.* 2003; 9 (9): 1123–1124. DOI: 10.1038/nm921.

10. Corthay A. How do regulatory T cells work? *Scand. J. Immunol.* 2009; 70 (4): 326–336. DOI: 10.1111/j.1365-3083.2009.02308.

11. Andre S., Tough D.F., Lacroix-Desmazes S. et al. Surveillance of antigen-presenting cells by CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells in autoimmunity. *Am. J. Pathol.* 2009; 174 (5): 1575–1587. DOI: 10.2353/ajpath.2009.080987.

12. McMillan R. The pathogenesis of chronic immune thrombocytopenic purpura. *Semin. Hematol.* 2007; 44 (4, suppl. 5): S3–S11. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2007.11.002.

13. Stasi R., Evangelista M.L., Stipa E. et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: current concepts in pathophysiology and management. *Thromb. Haemost.* 2008; 99 (1): 4–13. DOI: 10.1160/TH07-08-0513.

14. Минеева Н.В., Кробинцев И.И., Блинов М.Н. и др. Антигены и антитела к тромбоцитам (обзор литературы). *Онкогематология.* 2013; (3): 60–68. [Mineeva N.V., Krobinets I.I., Blinov M.N. et al. Platelet antigens and antibodies. Literature review. *Onkogematologiya.* 2013; (3): 60–68. (In Russ.)]

15. McMillan R., Durette C. Long-term outcomes in adults with chronic ITP after splenectomy failure. *Blood.* 2004; 104: 956–960. DOI: 10.1182/blood-2003-11-3908.

16. Лисуков И.А., Масчан А.А., Шамардина А.В. и др. Иммунная тромбоцитопения: клинические проявления и ответ на терапию. Промежуточный анализ данных Российского регистра пациентов с первичной иммунной тромбоцитопенией и обзор литературы. *Онкогематология.* 2013; (2): 61–69. [Lisukov I.A., Maschan A.A., Shamardina A.V. et al. Immune thrombocytopenia: clinical manifestation and therapy response. The interim analysis of Russian register of patients with primary immune thrombocytopenia and literature review. *Onkogematologiya.* 2013; (2): 61–69. (In Russ.)]

17. Cohen Y.C., Djulbegovic B., Shamai-Lubovitz O. et al. The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160: 1630–1638. DOI: 10.1001/archinte.160.11.1630.

18. Rodeghiero F., Besalduch J., Michel M. et al. Treatment practices in adults with chronic immune thrombocytopenia — a European perspective. *Eur. J. Haematol.* 2010; 84: 160–168. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2009.01361.

19. Gernsheimer T. Epidemiology and pathophysiology of immune thrombocytopenic purpura. *Eur. J. Haematol.* 2008; (69): 3–8. DOI: 10.1111/j.1600 0609.2007.00998.

20. Schoonen W.M., Kucera G., Coalson J. et al. Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database. *Br. J. Haematol.* 2009; 145: 235–244. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.07615.

21. Melikyan A.L., Pustovaya E.I., Volodicheva E.M. et al. Incidence of Primary Immune Thrombocytopenia (ITP) in adults in one region of Russia. *Blood.* 2016; 128 (22): 4941.

22. Portielje J.E., Westendorp R.G., Kluin-Nelemans H.C. et al. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2001; 97: 2549–2554. DOI: 10.1182/blood.V97.9.2549.

23. Cuker A., Prak E.T., Cines D.B. Can immune thrombocytopenia be cured with medical therapy? *Semin. Thromb. Hemost.* 2015; 41 (4): 395–404. DOI: 10.1055/s-0034-1544001.

24. Godeau B., Lesage S., Divine M. et al. Treatment of adult chronic autoimmune thrombocytopenic purpura with repeated high-dose intravenous immunoglobulin. *Blood.* 1993; 82 (5): 1415–1421. PMID: 8364194.

25. Ghanima W., Godeau B., Cines D.B. et al. How I treat immune thrombocytopenia: the choice between splenectomy or a medical therapy as a second-line treatment. *Blood.* 2012; 120 (5): 960–969. DOI: 10.1182/blood-2011-12-309153.

26. 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 (9): 2623–2634. DOI: 10.1182/blood-2004-03-1168.

27. Vianelli N., Galli M., de Vivo A. et al. Efficacy and safety of splenectomy in immune thrombocytopenic purpura: long-term results of 402 cases. *Haematologica.* 2005; 90 (1): 72–77.

28. Najean Y., Rain J.D., Billotey C. The site of destruction of autologous ¹¹¹In-labelled platelets and the efficiency of splenectomy in children and adults with idiopathic thrombocytopenic purpura: a study of 578 patients with 268 splenectomies. *Br. J. Haematol.* 1997; 97 (3): 547–550. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1997.832723.

29. Johansson E., Engvall P., Landgren O. et al. Response to splenectomy is durable after a certain

- point in time in adult patients with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Eur. J. Haematol.* 2006; 77: 61–66. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2006.00665.
30. Keidar A., Sagi B., Szold A. Laparoscopic splenectomy for immune thrombocytopenic purpura in patients with severe refractory thrombocytopenia. *Pathophysiol. Haemost. Thromb.* 2003; 33: 116–119. DOI: 10.1159/000073856.
31. Pamuk G.E., Pamuk O.N., Baclar Z. et al. Overview of 321 patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Retrospective analysis of the clinical features and response to therapy. *Ann. Hematol.* 2002; 81 (8): 436–440. DOI: 10.1007/s00277-002-0488.
32. Patel V.L., Mahevas M., Lee S.Y. et al. Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia. *Blood.* 2012; 119: 5989–5995. DOI: 10.1182/blood-2011-11-393975.
33. Chapin J., Lee C.S., Zhang H. et al. Gender and duration of disease differentiate responses to rituximab-dexamethasone therapy in adults with immune thrombocytopenia. *Am. J. Hematol.* 2016; 91 (9): 907–911. DOI: 10.1002/ajh.24434.
34. Abadi U., Yarchovsky-Dolberg O., Ellis M.H. Immune thrombocytopenia: recent progress in pathophysiology and treatment. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2015; 21 (5): 397–404. DOI: 10.1177/1076029614526639.
35. Makar R.S., Zhukov O.S., Sahud M.A. et al. Thrombopoietin levels in patients with disorders of platelet production: diagnostic potential and utility in predicting response to TPO receptor agonists. *Am. J. Hematol.* 2013; 88 (12): 1041–1044. DOI: 10.1002/ajh.23562.
36. Nurden A.T., Viallard J.F., Nurden P. et al. New generation drugs that stimulate platelet production in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Lancet.* 2009; 373 (9674): 1562–1569. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60255-5.
37. Kuter D.J., Bussel J.B., Lyons R.M. et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2008; 371 (9610): 395–403. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60203-2.
38. 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 (9763): 393–402. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60959-2.
39. Kuter D.J., Rummel M., Boccia R. et al. Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363 (20): 1889–1899. DOI: 10.1056/NEJMoa1002625.
40. Wasser J., Boccia R., Lyons R.M. Use of rituximab in a study comparing the thrombopoietin mimetic romiplostim with standard of care (SOC) in a patients with immune thrombocytopenia (ITP). *Blood.* 2011; 118 (21): 3282.
41. Janssens A., Rodeghiero F., Anderson D. et al. Changes in bone marrow morphology in adults receiving romiplostim for the treatment of thrombocytopenia associated with primary immune thrombocytopenia. *Ann. Hematol.* 2016; 95 (7): 1077–1087. DOI: 10.1007/s00277-016-2682-2.
42. Brynes R.K., Orazi A., Theodore D. et al. Evaluation of bone marrow reticulin in patients with chronic immune thrombocytopenia treated with eltrombopag: Data from the EXTEND study. *Am. J. Hematol.* 2015; 90 (7): 598–601. DOI: 10.1002/ajh.24011.
43. Gernsheimer T.B., George J.N., Aledort L.M. et al. Evaluation of bleeding and thrombotic events during long-term use of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP). *J. Thromb. Haemost.* 2010; 8 (6): 1372–1382. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.03830.
44. González-López T.J., Pascual C., Álvarez-Román M.T. et al. Successful discontinuation of eltrombopag after complete remission in patients with primary immune thrombocytopenia. *Am. J. Hematol.* 2015; 90 (3): e40–e43. DOI: 10.1002/ajh.23900.
45. Marshall A.L., Scarpone R., De Greef M. et al. Remissions after long-term use of romiplostim for immune thrombocytopenia. *Haematologica.* 2016; 101 (12): e476–e478. DOI: 10.3324/haematol.2016.151886.
46. Newland A., Godeau B., Priego V. et al. Remission and platelet responses with romiplostim in primary immune thrombocytopenia: final results from a phase 2 study. *Br. J. Haematol.* 2016; 172 (2): 262–273. DOI: 10.1111/bjh.13827.
47. Mazza P., Minoia C., Melpignano A. et al. The use of thrombopoietin-receptor agonists (TPO-RAs) in immune thrombocytopenia (ITP): a «real life» retrospective multicenter experience of the Rete Ematologica Pugliese (REP). *Ann. Hematol.* 2016; 95 (2): 239–244. DOI: 10.1007/s00277-015-2556.
48. González-López T.J., Álvarez-Román M.T., Pascual C. et al. Eltrombopag safety and efficacy for primary chronic immune thrombocytopenia in clinical practice. *Eur. J. Haematol.* 2016; 97 (3): 297–302. DOI: 10.1111/ejh.12725.
49. Зотова И.И., Грицаев С.В., Шилова Е.Р. и др. Агонисты рецептора тромбопоэтина в лечении идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (первичной иммунной тромбоцитопении): эффективность и безопасность в повседневной клинической практике. *Клин. онкогематол.* 2017; 10 (1): 93–100. [Zotova I.I., Gritsaev S.V., Shilova E.R. et al. Thrombopoietin receptor agonists in treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura (primary immune thrombocytopenia): Efficacy and safety in everyday clinical practice. *Klinicheskaya Onkogematologiya.* 2017; 10 (1): 93–100. (In Russ.)] DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-1-93-100.