

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ «МОСКОВСКИЙ ОБЛАСТНОЙ
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ
ИМ. М.Ф. ВЛАДИМИРСКОГО»

На правах рукописи



Захаров Сергей Геннадьевич

Роль Т-клеточного иммунитета при иммунной тромбоцитопении

3.1.28. Гематология и переливание крови

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:

доктор медицинских наук
Митина Татьяна Алексеевна

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	23
1.1. Характеристика иммунной тромбоцитопении.....	23
1.1.1. Определение, классификация, эпидемиология.....	23
1.1.2. Основные проявления.....	29
1.1.3. Иммунная тромбоцитопения и качество жизни.....	34
1.1.4. Принципы диагностики.....	37
1.1.5. Дифференциальная диагностика иммунной тромбоцитопении с другими патологиями, сопровождающимися тромбоцитопенией.....	40
1.2. Подходы к терапии.....	41
1.2.1. Терапия.....	41
1.2.2. Терапия 1-й линии глюкокортикостероидами.....	42
1.2.3. Осложнения, возникающие при лечении глюкокортикостероидами пациентов, страдающих идиопатической тромбоцитопенической пурпурой	43
1.2.4. Терапия внутривенным иммуноглобулином.....	54
1.2.5. Терапия 2-й линии агонистами тромбоцетиновых рецепторов.....	57
1.2.6. Осложнения, возникающие при лечении агонистами рецепторов тромбоцетина у пациентов с иммунной тромбоцитопенией.....	67
1.2.7. Терапия пациентов с иммунной тромбоцитопенией 3-й линии.....	82
1.3. Рефрактерная иммунная тромбоцитопения.....	83
1.4. Беременность и иммунная тромбоцитопения.....	84
1.4.1. Дифференциальная диагностика иммунной тромбоцитопении с состояниями, представляющими угрозу для жизни, в акушерской практике	85
1.4.2. Ведение беременности у пациенток с иммунной тромбоцитопенией	85
1.4.3. Лечение беременных с иммунной тромбоцитопенией.....	86
1.5. Особенности отдельных патогенетических механизмов при иммунной тромбоцитопении	87

1.5.1. Патофизиология иммунной тромбоцитопении	87
1.5.2. Fc-опосредованный механизм гибели тромбоцитов	87
1.5.3. Апоптоз и жизненный цикл тромбоцитов	89
1.5.4. Антитромбоцитарные антитела.....	91
1.5.5. Роль митохондрий в патогенезе иммунной тромбоцитопении	95
1.5.6. Роль Т-клеток в патогенезе иммунной тромбоцитопении	96
1.5.7. Новые направления при иммунной тромбоцитопении	98
1.6. Заключение по обзору литературы.....	99
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	102
2.1. Дизайн исследования. Объем обследования пациентов с иммунной тромбоцитопенией	102
2.2. Набор пациентов	103
2.3. Установление диагноза иммунной тромбоцитопении	104
2.4. Оценка эффективности терапии у пациентов с иммунной тромбоцитопенией	106
2.5. Иммунологические исследования	107
2.6. Методы исследования антитромбоцитарных антител	108
2.7. Терапия Ритуксимабом	109
2.8. Терапия пациентов с иммунной тромбоцитопенией глюкокортикостероидами.....	110
2.9. Оценка эффективности и безопасности терапии агонистами тромбопоэтиновых рецепторов.....	111
2.10. Терапия агонистом тромбопоэтиновых рецепторов 2-го поколения Аватромбопагом	112
2.11. Статистическая обработка данных.....	113
ГЛАВА 3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ ...	114
3.1. Распределение диагнозов иммунной тромбоцитопении по полу	116
3.2. Статистика возраста пациентов с иммунной тромбоцитопенией.....	117
3.3. Возраст пациентов на момент постановки диагноза иммунной тромбоцитопении	118

3.4. Данные физикального обследования: индекс массы тела	119
3.5. Оценка клинико-гематологических показателей у пациентов с иммунной тромбоцитопенией	121
3.6. Кровотечения в анамнезе пациентов у пациентов с иммунной тромбоцитопенией	123
3.7. Сопутствующие заболевания у пациентов с иммунной тромбоцитопенией: ключевые аспекты	124
3.8. Распределение пациентов в зависимости от числа проведённых линий лекарственной терапии и оценка их ответа на осуществляемое лечение..	126
ГЛАВА 4. ИССЛЕДОВАНИЕ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ С ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЕЙ.....	128
4.1. Особенности субпопуляционного состава и функциональной активности лимфоцитов и моноцитов периферической крови у больных первичной аутоиммунной тромбоцитопенией	128
4.2. Клинико-прогностическая значимость Т-регуляторных клеток и экспрессии CD28 на Т-лимфоцитах у пациентов с иммунной тромбоцитопенией.....	132
4.3. Заключение по главе 4	134
ГЛАВА 5. ПРЕПАРАТ, ВЫЗЫВАЮЩИЙ ДЕПЛЕЦИЮ В-ЛИМФОЦИТОВ.....	137
5.1. Анализ изменений уровня тромбоцитов у всех пациентов до и после терапии Ритуксимабом	137
5.2. Подгрупповой анализ изменений уровня тромбоцитов у пациентов до и после терапии Ритуксимабом	139
ГЛАВА 6. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ЛИНИЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЕЙ НА ТЕРРИТОРИИ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ	142
6.1. Оценка эффективности первой линии терапии глюкокортикостероидами у пациентов с иммунной тромбоцитопенией на территории Московской области.....	142

6.1.1. Уровень тромбоцитов в группах пациентов до и после курса терапии глюкокортикостероидами.....	144
6.1.2. Оценка эффективности первой линии терапии глюкокортикостероидами после 3 недель терапии.	145
6.2. Терапия агонистами тромбопоэтиновых рецепторов.....	152
6.3. Анализ изменений уровня тромбоцитов у пациентов до и после терапии препаратом Элтромбопаг.....	154
6.3.1. Оценка уровня тромбоцитов до и после терапии Элтромбопагом.....	156
6.4. Анализ изменений уровня тромбоцитов у всех пациентов до и после терапии препаратом Ромиплостимом	157
6.5. Анализ изменений уровня тромбоцитов у всех пациентов до и после терапии новым агонистом тромбопоэтиновых рецепторов Аватромбопагом у резистентных/рецидивных пациентов с иммунной тромбоцитопенией	163
ГЛАВА 7. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	169
ВЫВОДЫ	181
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	184
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	186
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	188

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, или иммунная тромбоцитопения (ИТП), – это приобретённое, первичное заболевание крови, которое может возникать как у взрослых, так и у детей. Оно связано с изменением работы звеньев иммунной системы и проявляется в виде снижения уровня тромбоцитов в крови, геморрагическим синдромом и изменением качества жизни. Это состояние может быть и острым, и хроническим, сопровождаясь повышенным риском кровотечений различной степени выраженности [1–4].

Считается, что основной причиной возникновения иммунной тромбоцитопении является нарушение периферической иммунной толерантности, в результате чего активированные В-лимфоциты и плазматические клетки начинают выраженную продукцию антител к тромбоцитам.

Важную роль в возникновении иммунной тромбоцитопении играют антитела (АТ), которые направлены против определённого спектра гликопротеинов (ГП) на поверхности тромбоцитов и мегакариоцитов.

Мишенью воздействия антитромбоцитарных антител (АТ) являются гликопротеины (ГП) IIb/IIIa. Реже встречаются антитела, направленные на гликопротеины Ib/IX, и совсем редко продуцируются антитела, которые направлены против других антигенов на поверхности тромбоцитов или обладают множественной специфичностью, направленной на разные звенья иммунной системы.

Проведенные исследования демонстрируют нам, что В-лимфоциты, которые вырабатывают антитела против гликопротеинов IIb и IIIa, имеют ограниченный набор изменённых лёгких цепей иммуноглобулинов. Это означает, что они происходят от небольшого количества В-клеточных клонов [5].

В дальнейшем было установлено, что для выработки В-лимфоцитами антител против гликопротеинов IIb/IIIa необходимо присутствие Т-хелперов,

специфичных к ГП IIb/IIIa. Эти Т-хелперы активируют синтез антител против ГП IIb/IIIa, распознавая не сам нативный белок ГП IIb/IIIa, а его фрагменты.

Гликопротеин IIb/IIIa представляет собой иммунодоминантный антиген, и у всех здоровых людей в крови присутствуют Т-хелперы, специфичные к этому антигену. Это свидетельствует о том, что периферические механизмы играют ключевую роль в поддержании толерантности к тромбоцитам [6].

Кроме того, установлено, что тромбоциты пациентов с иммунной тромбоцитопенией экспрессируют лиганд CD40, что способствует выработке антитромбоцитарных аутоантител В-лимфоцитами.

Следующий этап патофизиологического процесса заключается в связывании тромбоцитов с этими антителами. Тромбоциты, активированные антителами, присоединяются к FcγRIIA- и FcγRIIIA-рецепторам, которые отличаются низкой степенью сродства. После этого они поглощаются макрофагами, расположенными в селезёнке, печени или лимфатических узлах, и подвергаются разрушению.

Значительно реже, особенно если причиной ИТП являются антитела к гликопротеину Ib/IX, разрушение тромбоцитов происходит из-за лизиса, опосредованного комплементом [7].

В разрушении тромбоцитов также задействованы и другие иммунные механизмы. Например, известны Т-клеточные пути, которые способствуют разрушению тромбоцитов. Нарушение периферической толерантности происходит из-за дефектов в работе специфических Т- и В-регуляторных клеток.

Лабораторные исследования также показывают, что антитела (АТ) могут воздействовать на мегакариоциты, что в свою очередь приводит к снижению их способности отшнуровывать тромбоциты [8, 9].

Кроме иммунных механизмов, в развитии ИТП важную роль играет нарушение регуляции образования мегакариоцитов под воздействием эндогенного тромбопоэтина (ТПО). Было выявлено, что у некоторых пациентов с ИТП концентрация эндогенного ТПО относительно снижена, и он не может должным образом контролировать образование тромбоцитов [10, 11].

В настоящее время иммунная тромбоцитопения рассматривается как результат сложной дисрегуляции иммунной системы. В процесс вовлечены как гуморальное, так и клеточное звенья иммунитета, которые атакуют как тромбоциты, так и мегакариоциты. Это нарушение сопровождается аномальной регуляцией образования мегакариоцитов [12–16].

Например, известны Т-клеточные пути, которые способствуют разрушению тромбоцитов. Нарушение периферической толерантности происходит из-за дефектов в работе специфических Т- и В-регуляторных клеток. Вместе с тем, влияние Т-клеточного звена иммунитета на патогенез идиопатической иммунной тромбоцитопении остается малоизученным. И в первую очередь это касается Т-регуляторных клеток, как центральных, так и периферических. А также их влияния на гуморальные составляющие при иммунной тромбоцитопении.

Изучение Т-клеточных показателей при ИТП важно и целью разработки новых терапевтических опций. CD8⁺ Т-лимфоциты являются основными клетками – эффекторами противоопухолевого, противоифекционного иммунитета. В то же время, описано несколько популяций регуляторных CD8⁺ Т-клеток, способных подавлять пролиферативную и цитотоксическую активность Т-клеток-эффекторов.

Популяция регуляторных CD8⁺ Т-клеток гетерогенна, она включает различные субпопуляции CD8⁺ CD28[–], CD8⁺ CD25⁺, CD8⁺ CD122⁺, CD8⁺ IL10⁺ Т-клеток .(17) Супрессорная (регуляторная) активность CD8⁺ Т-клеток была продемонстрирована при различных аутоиммунных заболеваниях в экспериментальных исследованиях.

Особый интерес представляют CD8⁺ CD28[–] Т-клетки, не экспрессирующие основной костимулирующий рецептор CD28, который необходим для полноценной активации наивных Т-лимфоцитов [18].

CD8⁺ CD28[–] Т-клетки являются гетерогенной популяцией и включают в себя как клетки-супрессоры, так и клетки-эффекторы. Это подтверждается продукцией ими и супрессорных (IL-10, IL-4, TGF- β) и эффекторных (IFN- γ , TNF- α) цитокинов [18].

В экспериментальных исследованиях Najafian и соавт. показали, что адоптивный перенос CD8⁺ CD28[–], но не CD8⁺CD28⁺ Т-клеток подавлял аутоиммунный процесс у CD8-дефицитных мышей [19].

Другими авторами показано, что именно CD8⁺CD28[–], но не CD8⁺CD28⁺ Т-клетки подавляли продукцию IFN- γ специфическими к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину (MOG) CD4⁺ Т-лимфоцитами [20].

Эта подгруппа клеток при стимуляции *in vitro* продуцирует в основном цитокины интерлейкин-4 (IL-4), IL-10 и IL-13; экспрессирует Foxp3 и цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный антиген 4 (CTLA-4).

CD8⁺CD28[–] Трегуляторные клетки экспрессируют GITR, CD25, CD103, CD62L, и рестриктивны по антигенам МНС класса I [21].

Пул циркулирующих CD8⁺CD28^{low} Treg может состоять как из tTreg (тимического происхождения), так и из периферических /индуцированных pTreg клеток.

Учитывая, что CD8⁺CD28[–] Т-клетки, выделенные у здоровых доноров, не обладают иммуносупрессивными свойствами [21].

Можно предположить, что CD8⁺CD28[–] регуляторные Т-клетки индуцируются на периферии после нарушения иммунного гомеостаза.

Так, CD8⁺CD28[–] Т-клетки с регуляторным фенотипом наблюдались у пациентов, перенесших успешную трансплантацию органов [22–24], аллогенную трансплантацию тромбоцитов [25], а также у пациентов с аутоиммунными заболеваниями [26, 27]. Присутствие и активность CD8⁺ CD28[–] регуляторных Т-клеток были продемонстрированы при злокачественных опухолях человека [28–30]. В то время как роль Т-регуляторных клеток в компартменте CD4⁺лимфоцитов у больных ИТП изучена неоднократно, значение Т-регуляторных клеток с фенотипом CD8⁺ при данной аутоиммунной патологии полностью не ясна [31].

На мышинной модели иммунной тромбоцитопении было доказано, что CD8⁺ регуляторные Т-клетки играют важную роль в иммуносупрессии. Эксперименты *in vitro* показали, что регуляторные Т-клетки CD8⁺ подавляют развитие CD4⁺ Т-клеток и цитотоксичность цитотоксических Т-лимфоцитов [32]. Таким образом,

снижение количества CD8⁺ регуляторных Т-клеток является ключевым фактором развития ИТП. Это подчеркивает важность и необходимость изучения обеих субпопуляций регуляторных Т-клеток (Treg), чтобы понять их сложную физиологическую роль, отражающую их возможные взаимодополняющие функции в иммунорегуляции.

Терапия иммунной тромбоцитопении проводится согласно клиническим рекомендациям, однако этапность их применения не оптимальна и не всегда основана на персонифицированном подходе. При терапии ИТП важно учитывают тяжесть геморрагического синдрома, уровень тромбоцитов, сопутствующие заболевания, образ жизни пациента и другие факторы риска развития побочных эффектов терапии.

Глюкокортикостероиды – первая линия терапии при впервые диагностированной ИТП. Применяют преднизолон (1 мг/кг массы тела внутрь), метилпреднизолон и дексаметазон. Стандартная терапия – не более 2–3 недель из-за риска осложнений. Эффективность 70–80%, ремиссия часто нестабильна. Внутривенный иммуноглобулин – эффект обычно преходящий. Спленэктомия показана при отсутствии ответа на терапию первой линии. Частота ответов 80–88%, долгосрочных 5 лет и более 60–78%. У 12–20% пациентов неэффективна, высокий риск тромботических и инфекционных осложнений, особенно у пациентов старше 65 лет. С учетом этих фактов были разработаны и применяются агонисты тромбопоэтиновых рецепторов.

Агонисты тромбопоэтиновых рецепторов (ромиплостим, элтромбопаг и аватромбопаг) применяют в качестве второй линии терапии. Ромиплостим вводят подкожно, элтромбопаг и аватромбопаг принимают перорально. Дозу и длительность подбирают индивидуально.

В качестве третьей линии терапии используют моноклональное антитело Ритуксимаб.

Другие иммуносупрессивные препараты винкристин, циклофосфамид, азатиоприн, дапсон, циклоспорин А, микофенолат мофетил используют при рефрактерном/рецидивном течении иммунной тромбоцитопении. Даже

стандартные методы терапии у части пациентов с ИТП не всегда эффективны, ремиссия нестабильна, быстро наступает рецидив после прекращения терапии. Длительное применение ГКС вызывает осложнения: остеопороз, угнетение функции надпочечников, синдром Иценко – Кушинга, язвы ЖКТ, артериальную гипертензию и др. Спленэктомия повышает риск инфекций и тромбозов.

Ограниченная эффективность ВВИГ. Агонисты тромбоцетиновых рецепторов не гарантируют стойкого ответа, а их применение затратно. Нет согласованных подходов к выбору терапии, критериям начала лечения и продолжительности курсов.

Сложности с рефрактерными формами. У 25% пациентов с хронической ИТП развивается рефрактерная форма, требующая комбинированной терапии. Это усложняет лечение и повышает риск побочных эффектов. Таким образом, текущая этапность терапии ИТП не всегда позволяет стабильно контролировать заболевание с минимальным риском осложнений.

Степень разработанности темы исследования

Этиология и патогенез заболевания недостаточно изучены, хотя известно, что при иммунной тромбоцитопении возникает выработка антител к белкам, которые находятся на поверхности тромбоцитов и мегакариоцитов. Это приводит к усиленному разрушению тромбоцитов под воздействием аутоантител и нарушениям в процессах мегакариопоэза и тромбоцитопоэза [33, 34].

В результате прикрепления аутоантител к внешней поверхности тромбоцитов образуется комплекс антиген-антитело, который взаимодействует с рецепторами макрофагов и дендритных клеток. Комплекс разрушается в результате деструкции, главным образом в селезёнке, печени и лимфатических узлах.

Современные методы диагностики и лечения ИТП направлены на определенные звенья гуморального иммунитета, которые непосредственно вовлечены в патологический процесс. К сожалению, в настоящее время существует крайне мало информации о том, как именно происходит регуляция этих

патологических процессов, которые контролируются Т-клеточным звеном иммунитета. Таким образом, механизмы цитотоксического действия при ИТП, опосредованные

Т-клетками, остаются малоизученными. Однако можно с уверенностью сказать, что вклад субпопуляции Т-регуляторных лимфоцитов (Treg) в этот процесс весьма значителен [16].

Регуляторные Т-лимфоциты, Т-регуляторные клетки, Т-супрессоры – регуляторы иммунного ответа. Их главная задача – регулировать интенсивность и продолжительность иммунного ответа, контролируя активность Т-хелперов и Т-киллеров.

Ключевым признаком этих клеток служит белок FOXP3. FOXP3 представляет собой транскрипционный фактор, который регулирует экспрессию генов, отвечающих за дифференцировку Т-клеток и других факторов, участвующих в подавлении иммунного ответа. Вот почему эти клетки часто называют регуляторными Т-клетками FOXP3+ [35–37].

Выделяют два основных механизма супрессии: прямой, осуществляемый при непосредственном контакте клеток, и дистантный, реализуемый посредством растворимых цитокинов. Мишенями для регуляторных Т-клеток (Treg) служат как Т-клетки, так и дендритные клетки, играющие ключевую роль в презентации антигенов и активации Т-клеток [38].

При иммунной тромбоцитопении эти механизмы изучены недостаточно, и мы не имеем полного представления об этиологии и патогенезе этого заболевания. Это касается как центральных Т-регуляторных клеток с поверхностным фенотипом CD4+CD25+CD127, так и периферических супрессоров с фенотипом CD8+CD28- [39].

В современной терапевтической практике для лечения иммунной тромбоцитопенической пурпуры (ИТП) применяются подходы, ориентированные на подавление патологических гуморальных иммунных реакций либо на стимуляцию тромбопоэтиновых рецепторов.

При этом Т-клеточный иммунитет, выполняющий регуляторную функцию, не рассматривается как мишень для терапевтического воздействия. Вероятно, именно это является причиной неудач и рецидивов при лечении ИТП [40–45].

Исследование состояния Т-клеточного звена иммунной системы позволит расширить понимание этиологических факторов, уточнить механизмы патогенеза и прогнозирования течения данного иммунологического расстройства.

Цель и задачи исследования

Цель исследования: персонификация и повышение эффективности терапии иммунной тромбоцитопении на основе оценки показателей Т-клеточного иммунитета и клинических характеристик пациентов.

Задачи исследования:

1. Провести анализ клинико-демографического ландшафта пациентов с иммунной тромбоцитопенией. Выявить факторы риска, которые необходимо учитывать перед назначением терапии первой линии ГКС.
2. Изучить особенности субпопуляционного состава и функциональной активности лимфоцитов и моноцитов периферической крови у больных первичной иммунной тромбоцитопенией.
3. Оценить клинико-прогностическую значимость показателей Т-клеточного звена иммунитета у пациентов с впервые диагностированной ИТП и с резистентностью к ГКС.
4. Оценить эффективность первой линии терапии ГКС у пациентов с ИТП.
5. Оценить эффективность второй линии терапии агонистами тромбопоэтиновых рецепторов 1-го поколения (элтромбопаг и ромиплостим) у пациентов с иммунной тромбоцитопенией.
6. Актуализировать «портрет» пациентов с ИТП для проведения анти-В-клеточной терапии.
7. Оценить эффективность агониста тромбопоэтиновых рецепторов нового поколения (аватромбопаг) у резистентных/рецидивных пациентов с ИТП.
8. Разработать алгоритм диагностики, прогноза и терапии ИТП

Научная новизна

Впервые в РФ у пациентов с впервые выявленной иммунной тромбоцитопенией (ИТП) и у резистентных пациентов к терапии глюкокортикостероидными препаратами (ГКС) проведено комплексное исследование субпопуляционного состава и функциональной активности лимфоцитов периферической крови (ПК) с использованием метода лазерной проточной цитометрии, в том числе:

1) определено относительное содержание циркулирующих Т-регуляторных клеток с различным фенотипом (CD4+CD25+hiCD127–, CD4-CD8+CD28–);

2) изучены особенности экспрессии ко-стимулирующих молекул CD28 на Т-лимфоцитах и CD40 на В-лимфоцитах ПК.

Впервые в РФ при иммунной тромбоцитопении проведено исследование экспрессии HLA-DR на моноцитах ПК по двум параметрам: определена доля моноцитов ПК, экспрессирующих HLA-DR (CD14+HLA-DR+) от всей популяции моноцитов, а также изучена интенсивность мембранной экспрессии молекулы HLA-DR по параметру средней интенсивности флюоресценции (MFI).

Результаты данных исследований расширяют наши представления о механизмах иммунопатогенеза ИТП и дают основание рассматривать ИТП как иммунокомпromетированное патологическое состояние, имеющее в своей основе выраженные дефекты врожденного и адаптивного звеньев клеточного иммунитета. Проведенные исследования клеточного иммунитета позволили выявить потенциальные иммунологические маркеры прогноза и эффективности применяемой в рутинной практике терапии ГКС при иммунной тромбоцитопении.

Проведено первое в России исследование клинико-демографических характеристик пациентов с иммунной тромбоцитопенией (ИТП) в Московской области (МО), что позволило детально охарактеризовать эпидемиологическую картину заболевания в данном регионе и может служить основой для модели региональных фармакоэкономических исследований и разработок.

Впервые в российской медицинской практике проведена оценка эффективности первой линии терапии с использованием глюкокортикостероидов (ГКС) у пациентов с ИТП и определен спектр показаний и противопоказаний, основанных на индивидуальных факторах риска и клинических особенностях пациентов.

Разработан оригинальный алгоритм диагностики и терапии ИТП, учитывающий индивидуальные показатели иммунитета и коморбидных факторов пациентов. Этот алгоритм представляет собой важный шаг вперед в улучшении качества медицинской помощи пациентам с данным заболеванием.

Теоретическая и практическая значимость работы

В рамках исследования проведен детальный анализ клинικο-демографических характеристик пациентов с иммунной тромбоцитопенией (ИТП), проживающих в Московской области. Проведена оценка и выявлены факторы риска назначения системной глюкокортикостероидной терапии. У большинства больных имеются сопутствующие заболевания, что влечет за собой факторы риска назначения ГКС в первую линию в виду развития, почти у всех пациентов осложнений терапии.

Оценена эффективности первой линии терапии глюкокортикостероидами (ГКС) у данной группы пациентов. Выявлены осложнения после проведенной терапии.

Выявлены иммунологические прогностические критерии развития резистентности пациентов к препаратам ГКС:

- низкий уровень абсолютного количества Т-хелперных лимфоцитов, в том числе и доли Т-регуляторных клеток (CD4+CD25+hiCD127-);
- существенное увеличение содержания активированных (CD3+HLA-DR+) Т-лимфоцитов, а также Т-лимфоцитов, экспрессирующих CD28;
- выраженное увеличение содержания субпопуляции негативных по экспрессии CD28 Т-хелперных лимфоцитов (CD3+CD4+CD28-);

– значительное снижение средней интенсивности флуоресценции молекулы HLA-DR на моноцитах ПК, свидетельствующее о недостаточной способности моноцитарно-макрофагального звена к эффективному процессингу антигенов.

Выявленные особенности субпопуляционного состава и функциональной активности лимфоцитов и моноцитов периферической крови у пациентов с первичной аутоиммунной тромбоцитопенией при развитии резистентности к ГКС могут быть основанием для пересмотра традиционных терапевтических методов лечения.

Изучена эффективность второй линии терапии с использованием агонистов тромбопоэтиновых рецепторов, таких как элтромбопаг, ромиплостим, аватромбопаг, третьей линией терапии Ритуксимабом и последующих линий терапии.

Дополнительно была проведена оценка осложнений, связанных с применением агонистов тромбопоэтина.

На основании полученных результатов разработан алгоритм поэтапного назначения терапии у пациентов с учетом новых терапевтических подходов. Высокая эффективность предложенного алгоритма позволила рекомендовать его для широкого применения в клинической практике.

Данные, собранные для анализа у пациентов с иммунной тромбоцитопенией в Московской области, а также у пациентов Центра орфанных заболеваний ГБУЗ МО МОНИКИ, позволили значительно актуализировать информацию и создать научную базу (база данных пациентов) для планирования дальнейших исследований. Данные база данных используются для чтения лекций врачам-гематологам на научно-практических конференциях и для обучения ординаторов на кафедре гематологии и клинической трансфузиологии ФУВ МОНИКИ, а также в фармакоэкономических расчетах при составлении ежегодной заявки по лекарственному обеспечению у пациентов с ИТП В МО.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа выполнена в соответствии с задачами исследования, носит ретроспективно-проспективный характер. Исследование проведено в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, на базе отделения клинической гематологии и иммунотерапии и центра орфанных заболеваний Московской области с мая 2022 года по октябрь 2025 года. На первом этапе для решения поставленных задач был проведен анализ клинико-демографических показателей у пациентов с иммунной тромбоцитопенией в Московской области. Выявлены сопутствующие заболевания и факторы риска назначения системных глюкокортикостероидов. Проведена оценка эффективности стандартных методов терапии первой линии ГКС их эффективность и безопасность, а также возникающие осложнения. Далее проведена оценка иммунологических параметров В и Т-клеточного звеньев иммунитета с помощью метода проточной цитометрии.

Вторая часть работы была посвящена детальной оценке эффективности и безопасности различных видов терапии моноклональным антителом, а также агонистами тромбопоэтиновых рецепторов первого и второго поколения. По мере выполнения работы была сформирована база данных пациентов с иммунной тромбоцитопенией в Московской области на базе Центра орфанных заболеваний ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского. Результаты работы были проанализированы с использованием методов математической статистики. На основании полученных результатов разработан алгоритм выбора терапии у пациентов с иммунной тромбоцитопенией. На основе алгоритма терапии создана программа ЭВМ: «программа для выбора тактики терапии у пациентов с иммунной тромбоцитопенией».

Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с иммунной тромбоцитопенией с высокой частотой выявляются сопутствующие и коморбидные заболевания, увеличивающие риск развития осложнений при назначении системной кортикостероидной терапии.

2. У пациентов с впервые диагностированной ИТП и при резистентности к ГКС обнаружены нарушения адаптивного и врожденного клеточного иммунитета, выражающиеся в количественном дефиците Т-хелперных лимфоцитов и В-лимфоцитов, усилении их активационного потенциала и нарушении способности моноцитарно-макрофагального звена к эффективному процессингу антигенов.

3. У пациентов как с впервые выявленной иммунной тромбоцитопенией, так и при резистентности к ГКС отмечен количественный дефицит циркулирующих Т-регуляторных клеток CD4+CD25+hiCD127-, а также увеличение активации Т-клеток по экспрессии ко-стимулирующей молекулы CD28, что может свидетельствовать о нарушении регуляции иммунного ответа и усилении активирующего сигнала от Т-клетки к антигенпрезентирующей клетке по ко-активационному пути CD28-CD80/CD86.

4. Применение первой линии терапии больных иммунной тромбоцитопенией с использованием системных кортикостероидов позволяет добиться хороших ближайших клинических результатов, однако в связи с развитием побочных эффектов терапии или недостаточной эффективности в значительном проценте случаев требуется смена терапии.

5. Применение второй линии терапии больных иммунной тромбоцитопенией с использованием агонистов тромбопоэтиновых рецепторов 1-го поколения позволяет добиться полного ответа на терапию в большинстве случаев. Клиническая эффективность агонистов тромбопоэтиновых рецепторов, имеющих в реальной практике – одинакова (в отношении достижения тромбоцитарного ответа).

6. У пациентов с иммунной тромбоцитопенией эффективность применения ритуксимаба зависит от выраженности изменений в гуморальном звене иммунитета.

7. При назначении агонистов тромбопоэтиновых рецепторов 2-го поколения пациентам с иммунной тромбоцитопенией резистентного/рецидивного течения ответа на терапию удастся достичь во всех случаях с учетом возможности коррекции доз препарата.

Личный вклад автора

Автором диссертационной работы на основании анализа данных литературы определены цель и задачи исследования, а также выбраны оптимальные методы для проведения научной работы. Диссертационное исследование, систематизация и обработка полученных результатов выполнено лично автором. Автор непосредственно участвовал в обследовании и лечении включенных в исследование пациентов, проводил динамическое наблюдение за пациентами на этапе катамнестического наблюдения. Диссертантом была разработана оригинальная база данных для регистрации пациентов с ИТП, проведен расчет и анализ полученных результатов, положенных в основу выводов данной работы. Результаты исследования отражены в публикациях, в которых личный вклад автора составляет не менее 85%. Была сформирована база данных пациентов с иммунной тромбоцитопенией, а также создан алгоритм выбора терапии у пациентов с иммунной тромбоцитопенией. На основе алгоритма терапии создана программа ЭВМ.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности 3.1.28. Гематология переливание крови, а именно: п. 6 и п. 13.

Пункт 6. Изучение показаний, эффективности и механизмов терапии болезней системы крови; совершенствование тактики и стратегии терапии, в том числе с применением методов гравитационной хирургии, профилактики болезней системы крови, медико-социальной реабилитации больных; разработка новых лечебных препаратов с использованием методов клинической фармакологии, биоинженерии, клеточной терапии.

Пункт 13. Организация и оказание медицинской помощи, разработка новых организационных моделей и технологий при заболеваниях системы крови.

Изучение качества оказания медицинской помощи при заболеваниях системы крови. Организация донорства крови и ее компонентов, костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток, в том числе вопросы совершенствования службы крови. Статистическое наблюдение и эпидемиология болезней системы крови (популяционная гематология).

Степень достоверности и апробация результатов

Исследование проведено на большой для орфанного заболевания выборке больных с использованием современных методов диагностики и лечения. Представленные в диссертационном исследовании лабораторные, инструментальные, а также методы статистической обработки данных соответствуют поставленной цели и задачам исследования, что определяет достоверность результатов, положений, выводов и практических рекомендаций, которые обоснованы и вытекают из полученных результатов исследования.

Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Достижения, проблемы и перспективы в гематологии», по теме «Клинико-диагностический алгоритм при иммунной тромбоцитопении», (Москва, 2022); Научно-практическая конференция «Диагностика, лечение и правовые аспекты в ведении пациентов с онкогематологическими и орфанными заболеваниями» по теме «Современная терапия иммунной тромбоцитопении - роль агонистов рТПО», (Москва, 2022); Региональная конференция «Лечение, диагностика и правовые аспекты в ведении пациентов с онкогематологическими заболеваниями» на тему «Осложнения терапии ИТП» (Истра, 2022); Научно-практическая конференция Ассоциации медицинских организаций на тему «Современный агонист рецепторов тромбопоэтина в лечении пациентов с хронической идиопатической тромбоцитопенической пурпурой» (Москва, 2022); Конференция «Новые лекарственные препараты в терапии идиопатической тромбоцитопенической пурпурой» по теме «Достижения в терапии ИТП», (Сергиев Посад, 2023); Конференция «Актуальные вопросы диагностики и лечения редких гематологических заболеваний», на тему «Осложнения терапии ГКС у пациентов с

ИТП» (Москва, 2024); Научно-практическая конференция «Новый агонист ТПО в лечении пациентов с хронической ИТП» по теме Новый агонист ТПО (Ставрополь, 2025); Межрегиональная научно-практическая конференция по теме «Вопросы диагностики и лечения гематологических заболеваний» (Воронеж, 2025); IV Ежегодная конференция «Диагностика, лечение и правовые аспекты в ведении пациентов с онкогематологическими заболеваниями» «Иммунная тромбоцитопения» (Москва, 2025).

Апробация диссертации состоялась на совместном заседании секции «Терапия» Ученого совета, отделения гематологии и иммунотерапии и кафедры гематологии и клинической трансфузиологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского г. Москва (протокол № 9 от 22 сентября 2026 года).

Внедрение результатов в практику

Полученные результаты диссертационной работы внедрены в практическую работу отделения клинической гематологии и иммунотерапии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, ГБУЗ МО «Коломенская больница», поликлиники Центральной районной больницы города Дубна, гематологического отделения Центральной районной больницы города Ногинск, Центральной районной больницы города Королёв, консультативно-диагностического центра МОНИКИ (филиал) в городе Реутов.

Положения и выводы работы используются при проведении практических занятий, семинаров и чтении лекций курсантам, клиническим ординаторам кафедры гематологии и клинической трансфузиологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского и легли в основу разработанной учебной программы по гематологии (144 часа).

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 15 работ, в том числе - 3 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных

изданий ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени доктора наук; 7 статей в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus; 3 иных публикации по теме исследования; 1 свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ; 1 свидетельств о государственной регистрации базы данных.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 219 страницах и состоит из введения, семи глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы, включающего 251 источник. Диссертация содержит 35 таблиц, 41 рисунок.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Характеристика иммунной тромбоцитопении

1.1.1. Определение, классификация, эпидемиология

Иммунная тромбоцитопения (ИТП) – это аутоиммунное заболевание, которое характеризуется снижением уровня тромбоцитов в крови, что часто приводит к кровотечениям.

Исследования показывают, что это состояние обусловлено множеством факторов, включая нарушения в процессе образования тромбоцитов, изменения в иммунной системе и активацию механизмов, способствующих разрушению тромбоцитов [46].

ИТП представляет собой гетерогенное заболевание с различными вариантами течения. В большинстве случаев оно принимает хроническую форму, требуя длительного поддерживающего лечения. Это, в свою очередь, повышает риск возникновения геморрагических осложнений и негативно сказывается на качестве жизни пациентов.

Глубокое понимание причин и механизмов развития ИТП открывает новые возможности для разработки эффективных методов лечения.

В нашем обзоре мы рассмотрим последние достижения в области исследования патофизиологических процессов, лежащих в основе ИТП, а также оценим современные терапевтические стратегии и методы, позволяющие прогнозировать эффективность лечения.

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП), также известная как иммунная тромбоцитопения, представляет собой иммуноопосредованное приобретенное заболевание, которым болеют как взрослых, так и детей.

Основным проявлением иммунной тромбоцитопении является снижение числа тромбоцитов в периферической крови, что приводит к повышенному риску

кровотечений. ИТП характеризуется как транзиторным, так и устойчивым снижением количества тромбоцитов, что может проявляться в виде петехий, экхимозов и других форм геморрагического синдрома [1–4]. В последние годы наблюдается увеличение количества пациентов с иммунной тромбоцитопенией (ИТП).

В России заболеваемость среди взрослого населения в период с 2003 года по 2024 год увеличилась с 4,2 до 6,4 случаев на 100 тысяч человек в год, что соответствует ежегодному приросту на уровне 5%. Наибольший прирост отмечен среди женщин в возрастной группе 30–39 лет, где ежегодный процентный прирост составил 8,7% [46].

Иммунная тромбоцитопения в Московской области

В Московской области наблюдается более 550 пациентов с диагнозом идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП). Из них 350 человек получают дорогостоящую терапию агонистами тромбоцетиновых рецепторов, что создаёт значительную финансовую нагрузку на регион и требует значительных затрат на лечение данной группы пациентов.

Разработка новых методов диагностики, мониторинга и лечения ИТП может существенно улучшить фармакоэкономическую и социальную составляющую здравоохранения регионе.

Внедрение персонифицированного подхода к терапии и реабилитации пациентов с ИТП также является перспективным направлением.

Учитывая рост заболеваемости ИТП, особенно среди молодого трудоспособного населения, и тот факт, что примерно у 17–50% пациентов с первичной ИТП заболевание переходит в хроническую форму, требующую длительной дорогостоящей поддерживающей терапии, изучение данной патологии и разработка эффективных и безопасных методов её диагностики и лечения являются крайне актуальными задачами [47].

Эпидемиология заболевания

В последние годы наблюдается увеличение числа случаев идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (ИТП). В России за период с 2003 года по 2024 год

заболеваемость среди взрослых возросла с 4,2 до 6,4 случаев на 100 тысяч населения в год. Ежегодный прирост составил 4,3%. Особенно заметный рост заболеваемости отмечен среди женщин в возрастной группе 30–39 лет: ежегодный прирост – 8,7% [46]. У детей частота впервые диагностированной ИТП составляет примерно 4–6 случаев на 100 000 детей в год. Примерно 30% из них впоследствии сталкиваются с персистирующей ИТП, а 5–10% – с хронической формой этого заболевания [48].

Хроническая ИТП представляет собой орфанное заболевание, которое встречается менее чем в 10 случаях на 100 000 человек. Это заболевание также включено в список жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких заболеваний [49].

Классификация заболевания или состояния

Этиопатогенетическая классификация:

- 1) первичная ИТП;
- 2) вторичная ИТП

Первичная ИТП

В зависимости от продолжительности заболевания. Впервые диагностированная ИТП – это заболевание, которое длится не более трёх месяцев с момента его выявления.

Хроническая ИТП – это состояние, при котором тромбоцитопения длится более 12 месяцев с момента постановки диагноза.

Персистирующая ИТП – это форма заболевания, при которой не происходит спонтанного улучшения состояния или не достигается устойчивый и/или полный ответ на лечение в течение 3–12 месяцев с момента постановки диагноза [47].

Продолжительность заболевания определяется на основе данных, полученных в ходе наблюдений с момента, появления первых симптомов заболевания, постановки диагноза и начала терапии. В педиатрии ранее использовался термин «острая ИТП», однако в настоящее время его заменили на «впервые выявленная ИТП». Это связано с тем, что невозможно точно предсказать, насколько острым будет начало заболевания, и не существует четких критериев для

прогнозирования его продолжительности [50, 51]. Было установлено, что дети в возрасте до 10 лет, у которых заболевание началось внезапно с выраженного геморрагического синдрома после вирусной инфекции, имеют более благоприятный прогноз. Они не переходят в хроническую стадию [52, 53].

ИТП в зависимости от характера и степени выраженности геморрагического синдрома

Степени тяжести геморрагического синдрома. Часто оценить тяжесть ИТП можно только на основе анализа уже имеющихся данных.

- 1) 0-я степень – отсутствует геморрагический синдром;
- 2) 1-я степень – на коже появляются петехии и экхимозы;
- 3) 2-я степень – наблюдается незначительная кровопотеря;
- 4) 3-я степень – кровопотеря становится значительной, что требует переливания компонентов крови;
- 5) 4-я степень – угрожающая кровопотеря, сопровождающаяся кровоизлияниями в головной мозг, сетчатку глаза и кровотечениями, которые могут привести к летальному исходу [54].

Тяжелая ИТП (3-4-й степени) – это случаи заболевания, которые сопровождаются выраженными симптомами кровоточивости в начале и требуют немедленного лечения. Также к тяжелой ИТП относятся ситуации, когда на фоне лечения возникают кровотечения, и для их контроля необходимо увеличить дозировку препаратов или применить дополнительные или альтернативные методы терапии [55].

ИТП по эффективности лечения.

Полный тромбоцитарный ответ характеризуется уровнем тромбоцитов, превышающим 100×10^9 на литр, при этом отсутствует кровоточивость.

Парциальный тромбоцитарный ответ – это увеличение количества тромбоцитов более чем в два раза по сравнению с исходным уровнем ($30 \times 10^9/\text{л}$) при отсутствии кровоточивости.

Если после одного или нескольких видов лечения, например, с использованием кортикостероидов, не наступает улучшения, то это

свидетельствует о резистентной ИТП. В таком случае необходимо рассмотреть возможность применения дополнительных или альтернативных методов лечения.

Рефрактерная ИТП – это состояние, при котором у пациента не наблюдается улучшения после удаления селезёнки или же эффект от операции исчезает. При этом состояние сопровождается повышенной кровоточивостью и необходимостью в дальнейшем лечении с помощью медикаментов. Также это состояние может называться мультирезистентной ИТП [1, 33].

Вторичная ИТП может быть вызвана рядом заболеваний, которые способствуют её возникновению.

К таким заболеваниям относятся инфекции, такие как ВИЧ, вирус гепатита С, вирус Эпштейна – Барр, цитомегаловирус, *Helicobacter pylori* и многие другие.

Ещё одной группой причин являются системные заболевания, такие как системная красная волчанка, ревматоидный артрит, синдром Фишера-Эванса, синдром Шегрена и антифосфолипидный синдром.

Заболевания крови, такие как гемобластозы и лимфомы, также могут стать факторами риска.

Кроме того, существует первичный иммунодефицит, который может проявляться в различных формах: общей вариабельной иммунной недостаточности, аутоиммунного лимфопролиферативного синдрома, дефицита IgA или синдрома Вискотта – Олдрича.

Побочные реакции на вакцины и лекарственные препараты также могут увеличивать риск возникновения вторичной ИТП [11, 29].

Диагностика заболевания

В настоящее время не существует специфических диагностических маркеров для диагностики ИТП. Диагноз ИТП ставится методом исключения, то есть после проведения комплексного обследования, которое позволяет исключить другие заболевания и состояния, сопровождающиеся тромбоцитопенией, как иммунной, так и неиммунной природы. Для этого проводится сбор анамнеза, физикальное обследование и лабораторные анализы пациентов.

Предварительный диагноз «ИТП» может быть поставлен, если имеются:

- данные семейного и личного анамнеза;
- результаты физического осмотра;
- данные лабораторных исследований, особенно общий анализ крови и исследование мазков периферической крови, позволяют исключить вторичную тромбоцитопению.

Если в процессе диагностики выявляются симптомы, которые не характерны для ИТП, независимо от длительности заболевания и/или если лечение не приносит ожидаемого эффекта, это является основанием для более глубокого обследования.

Показания для обследования:

1. В общем анализе крови была обнаружена изолированная тромбоцитопения. Количество тромбоцитов снизилось до уровня менее $100 \times 10^9/\text{л}$.
2. При физикальном осмотре выявляется геморрагический синдром различной степени выраженности.
3. Необходимо исключить другие возможные причины тромбоцитопении, такие как различные заболевания и состояния.

Для постановки диагноза ИТП учитываются следующие критерии:

- тромбоцитопения, которая проявляется изолированно и имеет уровень ниже $100 \times 10^9/\text{л}$, подтверждается как минимум в двух последовательных анализах крови;
- отсутствие отклонений в морфологии и функциональности тромбоцитов;
- нормальные показатели лимфоцитов, гранулоцитов и эритроцитов;
- удовлетворительные уровни гемоглобина, эритроцитов и ретикулоцитов, если не было значительной кровопотери;
- повышение или нормальное количество мегакариоцитов (МКЦ) в миелограмме;
- размеры селезенки в пределах нормы;
- отсутствие других патологических состояний, которые могли бы вызвать тромбоцитопению;
- выявление антител, ассоциированных с тромбоцитами.

1.1.2. Основные проявления

Клинические проявления

Заболеваемость иммунной тромбоцитопенией (ИТП) варьирует в зависимости от региона проживания и возраста. В Европе и Северной Америке она составляет 1,6–5,3 случая на 100 тысяч населения в год, что делает ее относительно редким заболеванием. В то же время в некоторых странах Африки и Азии показатели могут быть выше, достигая 10–20 случаев на 100 тысяч.

ИТП чаще диагностируется у женщин, особенно в возрасте от 20 до 50 лет. Мужчины также болеют, но реже. Причины этого гендерного различия до конца не изучены, но предполагается, что гормональные и иммунологические факторы могут играть роль.

Заболеваемость ИТП может варьировать в зависимости от сезона, с пиками весной и осенью. Это может быть связано с изменениями в иммунной системе и внешними факторами, такими как сезонные инфекции [56–58].

В зависимости от продолжительности заболевания иммунной тромбоцитопенией (ИТП) выделяют три основные формы: острую (менее 3 месяцев), персистирующую (от 3 до 12 месяцев) и хроническую (более 12 месяцев). У взрослых хроническая форма ИТП развивается значительно чаще, чем у детей, в то время как только у 20–30% детей с персистирующей тромбоцитопенией сохраняется сниженный уровень тромбоцитов на протяжении 12 месяцев.

Для острой формы ИТП характерно внезапное начало с низким уровнем тромбоцитов в крови, что может приводить к различным типам кровотечений, включая носовые, десневые и кожные. Эта форма часто связана с вирусными инфекциями, такими как вирус Эпштейна – Барр и др., и может разрешиться самостоятельно в течение нескольких недель или месяцев без применения лекарственных препаратов.

Персистирующая форма ИТП обычно длится от 3 до 12 месяцев и может потребовать более тщательного наблюдения и длительного лечения. У пациентов с

этой формой могут наблюдаться как периоды ремиссии, стабилизации заболевания так и рецидивы, что требует индивидуального подхода к терапии и мониторингу.

Хроническая форма ИТП длится более 12 месяцев и является наиболее сложной для лечения. Она приводит к значительному снижению уровня качества жизни пациентов из-за частых кровотечений и необходимости постоянного медицинского наблюдения и лечения, включая терапию в условиях круглосуточного стационара [59, 60].

Почти у всех пациентов с ИТП наблюдаются проявления геморрагического синдрома. Симптомы могут быть любыми проявлениями кровоточивости: петехии, экхимозы, кровоизлияния на слизистых оболочках полости рта и носа, а также урогенитальные кровотечения. У женщин дополнительно регистрируются аномальные маточные кровотечения [61].

В ходе первичного обследования пациентов, включая 30–40% больных с хронической формой иммунной тромбоцитопенией (ИТП), не выявляется никаких признаков кровотечения, что может быть связано с различными факторами, включая особенности течения заболевания, индивидуальные характеристики организма и методы диагностики.

У некоторых пациентов с ИТП наблюдается латентная форма болезни, когда тромбоцитопения продолжает прогрессировать, но клинические проявления минимальны или отсутствуют. В таких случаях важно провести дополнительные исследования для подтверждения диагноза и оценки состояния пациента [34, 62].

Не редки случаи течения иммунной тромбоцитопении с выраженным геморрагическим синдромом. Массивные геморрагии, которые представляют собой серьезное и потенциально опасное состояние.

При массивных геморрагиях необходима комплексная диагностика, которая включает в себя оценку клинических проявлений, лабораторных анализов и инструментальных исследований. Клинические признаки включают бледность кожных покровов, тахикардию, снижение артериального давления, слабость и головокружение. Лечение массивных геморрагий требует комплексного подхода.

Консервативные методы направлены на стабилизацию состояния пациента, восстановление объема циркулирующей крови и поддержание гемодинамики. Они могут включать переливание крови и ее компонентов, а также лекарственную терапию [63, 64].

В результате анализа зарегистрированных случаев кровотечений были выявлены значительные различия в зависимости от исследуемой популяции. В рамках недавнего комплексного метаанализа, включающего 108 исследований и охватывающего 10 908 пациентов, была определена доля тяжелых кровотечений, не связанных с внутримозговыми кровоизлияниями, которая составила 15% ($p < 0,05$), также была зафиксирована доля внутримозговых кровоизлияний, составляющая 1% ($p < 0,05$).

Результаты исследования также подчеркивают важность учета различных факторов, влияющих на риск и тяжесть кровотечений. Анализ показал, что различия в популяции, включая возраст, пол, сопутствующие заболевания и другие факторы, могут существенно влиять на частоту и тяжесть кровотечений.

Особое внимание авторы также уделяли тяжелым кровотечениям, не связанным с внутримозговыми кровоизлияниями, так как они также представляют значительную угрозу для здоровья и жизни пациентов. Эти кровотечения обычно возникают в различных органах и системах, включая желудочно-кишечный тракт, дыхательные пути и мочевыводящую систему [65].

Forsythe и соавторы также представили данные о тяжёлых геморрагических осложнениях, которые потребовали дополнительно внутривенное введение иммуноглобулина, применение кортикостероидов или трансфузии тромбоцитов у 10,2% взрослых пациентов с иммунной тромбоцитопенией в течение шести месяцев после начала терапии агонистами рецепторов тромбопоэтина.

В исследовании также были выявлены различия в частоте и тяжести геморрагических осложнений в зависимости от возраста, пола и сопутствующих заболеваний пациентов. У пожилых пациентов и пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями риск и количество тяжёлых геморрагических осложнений был выше. Кроме того, Forsythe и соавторы

отметили, что у пациентов, получавших терапию агонистами рецепторов тромбопоэтина в сочетании с другими лекарственными препаратами, такими как кортикостероиды или внутривенное введение иммуноглобулина, частота тяжёлых геморрагических осложнений был ниже. Это свидетельствует о том, что комбинированная терапия может быть более эффективной в профилактике серьёзных кровотечений у пациентов с иммунной тромбоцитопенией.

В заключении исследования Forsythe и соавторов подчёркивают необходимость более тщательного мониторинга и индивидуального подхода к лечению пациентов с иммунной тромбоцитопенией. Важно учитывать возраст, пол, сопутствующие заболевания, факторы риска при выборе терапии на каждом этапе, а также быть готовыми к своевременному вмешательству при возникновении тяжёлых геморрагических осложнений [66].

При анализе реестра McMaster ITP, проведенного D. M. Arnold и соавторами, были выявлены важные аспекты течения иммунной тромбоцитопении. Исследование показало, что у 56% пациентов с ИТП наблюдаются клинически значимые кровотечения в течении заболевания, которые могут проявляться в различных формах геморрагического синдрома, включая носовые кровотечения, кожные геморрагии, кровотечения из желудочно-кишечного тракта и другие. Внутримозговые кровоизлияния, хотя и являются редким осложнением, но были зафиксированы у 2,2% пациентов [67].

Также исследователи отметили, что у пациентов с уровнем тромбоцитов в диапазоне $25\text{--}49 \times 10^9/\text{л}$ и менее $25 \times 10^9/\text{л}$ частота кровотечений была соответственно в 2,4 и 4,5 раза выше по сравнению с пациентами с нормальным уровнем тромбоцитов.

Кроме того, обнаружено, что кровотечения, требующие медицинского вмешательства в течение года до постановки диагноза ИТП, коррелируют с трёхкратным увеличением вероятности последующих кровотечений, указывая на то, что анамнез кровотечений может служить предиктором более частых и серьёзных кровотечений в будущем [62].

В ходе исследования Piel-Julian и соавторов было установлено, что использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС) у пациентов с ИТП коррелирует с любым кровотечением, причем отношение шансов составляет 4,8, а 95%-й доверительный интервал варьирует от 1,1 до 20,7. Кроме того, применение антикоагулянтов связано с высоким риском сильного кровотечения. Отношение шансов в этом случае составляет 4,3, а 95%-й доверительный интервал колеблется от 1,3 до 14,1. Таким образом, результаты исследования подчеркивают важность осторожного и осознанного подхода к назначению НПВС и антикоагулянтов. Врачи должны тщательно оценивать риски и пользу от их применения, особенно у пациентов с ИТП [68].

В рамках обширного исследования, проведенного Т. Nato и его коллегами, было выявлено, что пожилой возраст (старше 60 лет), сниженное количество тромбоцитов (менее $10 \times 10^9/\text{л}$) и наличие гематурии являются предикторами повышенного риска развития внутримозговых кровоизлияний [69].

В современных исследованиях подчёркивается, что у пациентов с иммунной тромбоцитопенией наблюдается повышенный риск тромбоэмболических осложнений.

Важно обеспечить информирование пациентов о возможных рисках тромбозов. Пациентам следует разъяснить, что ИТП не только увеличивает вероятность кровотечений, но и может способствовать развитию венозной и артериальной тромбоэмболии. Такие пациенты требуют более тщательного медицинского мониторинга. Особо высокий риск тромботических осложнений наблюдается у пациентов, перенесших спленэктомию, у лиц с резким повышением уровня тромбоцитов на фоне медикаментозной терапии, у пожилых пациентов, а также у лиц с циркуляцией антифосфолипидных антител или волчаночного антикоагулянта [70–72]. Увеличение концентрации протромботических микрочастиц тромбоцитарного генеза, а также активация комплемента на тромбоцитах, покрытых антителами, играют ведущую роль в патогенезе тромбоза при иммунной тромбоцитопении [73].

В дополнение к факторам, ассоциированным с заболеваниями и состояниями, предрасполагающими к тромбообразованию, терапия иммунной тромбоцитопении (ИТП) агонистами тромбопоэтиновых рецепторов, а также спленэктомия, могут увеличивать риск тромботических осложнений.

Сложной клинической задачей представляется ведение пациентов с ИТП, нуждающихся в антикоагулянтной или антиагрегантной терапии вследствие сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний. Этим пациентам необходим контроль безопасного уровня тромбоцитов $> 50 \times 10^9/\text{л}$, так как общая смертность пациентов с ИТП у этой категории пациентов превышает аналогичный показатель в общей популяции, главным образом, из-за повышенного риска сердечно-сосудистых осложнений, инфекций, кровотечений и смертности, связанной с гематологическими опухолями [74–76].

1.1.3. Иммунная тромбоцитопения и качество жизни

Иммунная тромбоцитопения (ИТП) не только увеличивает риск кровотечений, но и значительно снижает качество жизни пациентов. Основными симптомами заболевания являются чрезмерная усталость, изменения самочувствия, апатия, нарушения сна и частые перепады настроения. Основными симптомами изменения качества жизни являются:

- чрезмерная усталость;
- изменение отношения к своему заболеванию;
- апатия;
- плохой сон;
- частая смена настроения;
- стремление любой ценой достичь уровня тромбоцитов, как у здоровых;
- чрезмерная тревожность

Наблюдения за пациентами с ИТП показали, что заболевание оказывает существенное влияние на их жизнь. 85% больных жалуются на недостаток энергии.

77% отмечают, что ИТП снижает их способность заниматься физическими упражнениями. 75% сообщают, что заболевание ограничивает их возможность выполнять рутинные операции. По мнению 80% врачей, симптомы ИТП приводят к ухудшению качества жизни пациента. 66% специалистов считают, что причиной этого является именно усталость. Из-за ИТП 49% пациентов уже уменьшили своё рабочее время или серьёзно рассматривали возможность его сокращения. 29% – возможность увольнения. Все вышеуказанные жалобы и симптомы в совокупности могут встречаться у каждого пациента с иммунной тромбоцитопенией, оказывая серьёзное влияние на группу людей и общество в целом, делая ИТП серьёзной социальной проблемой, требующей тщательного наблюдения за пациентом со стороны врача и личного окружения больного [77].

Пациенты, страдающие иммунной тромбоцитопенией, часто сталкиваются с проблемой утомляемости, что до недавнего времени недооценивалось с точки зрения влияния на их качество жизни, связанное со здоровьем. Пациенты отмечают различные симптомы, включая повышенную утомляемость, слабость, головокружения и даже обмороки.

Утомляемость у пациентов с ИТП может быть вызвана несколькими факторами. Во-первых, тромбоцитопения может приводить к кровотечениям и анемии, что само по себе вызывает усталость. Во-вторых, аутоиммунное разрушение тромбоцитов приводит к хроническому воспалению, при котором также отмечается утомляемость.

Большинство пациентов с ИТП часто испытывают стресс и тревогу из-за своего состояния, что также может способствовать развитию усталости. Несмотря на то, что утомляемость является распространённым симптомом у пациентов с ИТП, она часто недооценивается как врачами, так и самими пациентами. Это может быть связано с тем, что усталость не всегда очевидна или легко диагностируема, особенно если она не сопровождается другими явными симптомами, такими как кровотечения или синяки.

Однако исследования показывают, что утомляемость может значительно снижать качество жизни пациентов, влияя на их физическую и эмоциональную активность, способность работать и заниматься повседневными делами [77].

Утомляемость является важным и недооцененным аспектом качества жизни пациентов с иммунной тромбоцитопенией. В последние годы наблюдается растущий интерес к изучению влияния утомляемости на качество жизни пациентов с ИТП. Проводятся исследования, направленные на выявление факторов, способствующих развитию усталости.

Одним из перспективных направлений является изучение роли психологических факторов, таких как стресс и тревога, в развитии утомляемости у пациентов с ИТП. Также исследуются возможности применения различных методов лечения, включая медикаментозную терапию и психотерапию, для улучшения состояния пациентов. Лечение, направленное на увеличение количества тромбоцитов, также снижает утомляемость [78].

В целях повышения качества жизни у пациентов с иммунной тромбоцитопенией рекомендуется применять терапевтические подходы, ориентированные на непосредственное устранение утомляемости, включающий медикаментозную терапию, изменение образа жизни и психологическую поддержку.

Пациенты с ИТП часто сталкиваются с тревожностью, депрессией и снижением, которые влияют на качество жизни. Психологическая помощь может включать консультации с психотерапевтом, участие в группах поддержки и использование методов релаксации.

В некоторых случаях может потребоваться изменение режима работы и отдыха, чтобы уменьшить нагрузку на пациента и улучшить его общее самочувствие. Это может включать гибкий график работы, возможность удалённой работы или изменение условий труда. Это позволит им более эффективно справляться с утомляемостью и вести активный образ жизни [79].

В ходе наблюдения за пациентами с ИТП было выявлено негативное влияние заболевания на качество их жизни.

Согласно результатам опроса, 85% больных ИТП жалуются на недостаток энергии, 77% отмечают снижение способности заниматься физическими упражнениями, а 75% сообщают, что ИТП ограничивает их возможность выполнять повседневные задачи.

По мнению 80% врачей, симптомы ИТП приводят к значительному ухудшению качества жизни пациентов, при этом 66% отметили, что основной причиной этого является именно усталость.

В связи с ИТП 49% пациентов уже сократили или серьезно рассматривали возможность сокращения своего рабочего времени, а 29% – возможность увольнения. Это свидетельствует о том, что ИТП представляет собой серьезную социальную проблему [77].

1.1.4. Принципы диагностики

Диагностика

Иммунная тромбоцитопения (ИТП) диагностируется у пациентов с изолированной тромбоцитопенией при уровне тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$, после исключения других потенциальных факторов, влияющих на уровень тромбоцитов. Для постановки диагноза ИТП в первую очередь необходимо: проведение физикального обследования, оценка основных показателей общего анализа крови и микроскопия мазка крови. Учитывая многофакторный характер возникновения тромбоцитопении, выявление её истинных причин представляет требует от лечащего врача глубоких знаний о тромбоцитарных патологиях и состояниях, сопровождающихся снижением уровня тромбоцитов. Не маловажным фактором для подтверждения диагноза ИТП является обнаружения характерных тромбоцит-специфических антител в сыворотке пациента [80, 81].

В настоящее время отсутствуют рекомендации по оценке уровня антител у пациентов с иммунной тромбоцитопенией, подтверждающих их клиническую значимость, поскольку отрицательный результат тестирования на антитела к тромбоцитам не исключает диагноз ИТП. Следует подчеркнуть высокую

специфичность гликопротеид-специфических тестов, однако их низкая чувствительность может приводить к ложноотрицательным результатам, это необходимо учитывать при интерпретации данных. К другим потенциальным ограничениям для повсеместного тестирования на антитела при диагностическом поиске при ИТП относятся дефицит квалифицированного персонала, нехватка необходимого оборудования.

Кроме того, существует необходимость в проведении дополнительных исследований для определения оптимальных пороговых значений уровня антител, которые могли бы служить надежными индикаторами активности заболевания, что позволило более точно выбирать наиболее эффективные методы лечения в каждой клинической ситуации.

В качестве дополнительного диагностического маркера иммунной тромбоцитопении может рассматриваться абсолютное количество лимфоцитов. Исследование, проведенное J. Lu и соавторами, выявило снижение уровня клеток с фенотипами $CD3^+$, $CD3^+CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$ и $CD16^+CD56^+$ в группе пациентов по сравнению с контрольной группой. В то же время наблюдалось увеличение уровня клеток с фенотипами $CD3^+CD8^+$ и $CD19^+$, а также повышение абсолютного количества лимфоцитов. Эти данные подтверждают гипотезу о том, что изменения в Т- и В-клеточном звеньях, могут играть важную роль в патогенезе ИТП.

Дополнительно, было обнаружено, что у пациентов с ИТП наблюдается увеличение уровня регуляторных Т-клеток (Treg), которые играют ведущую роль в поддержании иммунного гомеостаза. Это может указывать на компенсаторные механизмы, направленные на предотвращение чрезмерного иммунного ответа, который мог бы привести к дальнейшему разрушению тромбоцитов [82].

В исследовании W. Wang и соавторов также было выявлено, что по сравнению с контрольной группой общее количество мегакариоцитов, промегакариоцитов, зернистых мегакариоцитов и «голых» мегакариоцитов, а также средний объем тромбоцитов и содержание крупных тромбоцитов возросли в группе ИТП. Однако доля тромбоцитпродуцирующих мегакариоцитов, общее количество тромбоцитов в объеме крови и тромбокрит, наоборот, снизились.

Дополнительно исследование показало, что морфологические изменения мегакариоцитов также могут быть полезны в диагностике ИТП. В частности, увеличение числа мегакариоцитов с признаками деградации, таких как вакуолизация и фрагментация ядра, а также наличие мегакариоцитов с аномальной морфологией – таких как гигантские или многоядерные клетки – может свидетельствовать о патологических процессах в костном мозге.

Кроме того, авторы отметили, что изменения в содержании крупных тромбоцитов могут быть связаны с нарушениями в процессе их образования и созревания.

Крупные тромбоциты могут быть менее функциональными и более склонными к агрегации, что может способствовать развитию тромбозов и других осложнений у пациентов с ИТП [67].

В контексте диагностики иммунной тромбоцитопении не маловажную роль играют генетические маркеры. Изучение этих маркеров способствует актуализации данных о патогенезе заболевания, прогнозированию вероятного ответа на терапевтические вмешательства и подбору персонализированного курса лечения.

Однако в современной литературе наблюдается противоречивость данных относительно влияния аллельных полиморфизмов на развитие ИТП. Недавнее исследование показало, что полиморфизмы генов TNF- α AG, TGF- β 1 TT, IFN- γ TT, MBL BB и IL-1 RA ассоциированы с повышенной вероятностью возникновения заболевания. В то же время генотипы IFN- γ AA и MBL AB могут оказывать влияние на оценку эффективности терапии глюкокортикостероидами (ГКС).

Генотипы TNF- α AG и TGF- β 1 TT связаны с повышенной активацией иммунных клеток и усилением воспалительного ответа, что может способствовать развитию ИТП. Аллель MBL BB также ассоциирован с повышенным риском развития заболевания, возможно, из-за нарушения регуляции системы комплемента.

Генотипы IFN- γ AA и MBL AB, напротив, могут снижать эффективность терапии ГКС. Это может быть связано с нарушением регуляции иммунного ответа и снижением чувствительности к противовоспалительным эффектам ГКС.

Таким образом, генетические маркеры могут играть важную роль в диагностике и лечении ИТП, позволяя персонализировать терапию и улучшить прогноз заболевания. Генетические исследования также могут способствовать разработке новых терапевтических подходов, направленных на коррекцию конкретных генетических дефектов, связанных с развитием ИТП. В целом, интеграция генетических данных в клиническую практику может значительно улучшить диагностику и лечение ИТП. Это может включать разработку таргетных препаратов, направленных на модуляцию активности определенных генов или их продуктов [84].

1.1.5. Дифференциальная диагностика иммунной тромбоцитопении с другими патологиями, сопровождающимися тромбоцитопенией

Таблица 1.1 – Классификация тромбоцитопений

Приобретенные тромбоцитопении	
Тромбоцитопении вследствие повышенной деструкции тромбоцитов	Тромбоцитопении вследствие нарушения продукции тромбоцитов
5. Вторичная иммунная тромбоцитопения при следующих заболеваниях – аутоиммунный тиреоидит, – системная красная волчанка, – антифосфолипидный синдром и другие коллагенозы, – лимфопролиферативные заболевания, – лекарственноопосредованная, – вирусного генеза (герпесвирусы, хронические вирусные гепатиты, ВИЧ), – постинфекционная и др. 2. Посттрансфузионная пурпура. 3. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, фаза истощения. 4. Сердечно-сосудистые аномалии и заболевания (аневризмы, пороки сердца, стентирование). 5. Гестационная тромбоцитопения. 6. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура. 7. Гемолитико-уремический синдром. 8. Тромботическая микроангиопатия	1. Лекарственно-опосредованная тромбоцитопения. 2. Тромбоцитопения при инфекционных заболеваниях. 3. Токсическая тромбоцитопения (алкоголь и др. 4. Метастатическое поражение костного мозга при неоплазмах. 5. Заболевания системы кроветворения (острый лейкоз, апластическая анемия, миелодиспластический синдром, лимфопролиферативные заболевания и др.)

Продолжение таблицы 1.1

Наследственные тромбоцитопении	Ложная тромбоцитопения
1. Тромбастения Гланцмана. 2. Синдром Бернара – Сулье. 3. Синдром серых тромбоцитов. 4. Синдром Вискотта – Олдрича. 5. Врожденная амегакариоцитарная тромбоцитопения. 6. Анемия Фанкони и другие	Псевдотромбоцитопения

1.2. Подходы к терапии

1.2.1. Терапия

Решение о начале терапии при впервые диагностированной иммунной тромбоцитопении (ИТП) основывается на анализе ряда факторов. Клинические рекомендации предлагают начало терапии у взрослых пациентов при уровне тромбоцитов в диапазоне $20\text{--}30 \times 10^9/\text{л}$. Однако, для пациентов старше 65 лет, с предшествующими эпизодами кровотечений, сопутствующими заболеваниями, ассоциированными с высоким риском кровотечений, например, артериальная гипертензия, цереброваскулярные заболевания, почечной или печеночной недостаточностью, приемом антикоагулянтов и антиагрегантов, хирургическими вмешательствами или занимающихся экстремальными видами спорта, может быть рекомендован более высокий уровень тромбоцитов для начала терапии.

Для данной категории пациентов может быть рекомендовано более высокое пороговое значение тромбоцитов для начала терапии. Как подчеркивается в текущих рекомендациях, решение о лечении ИТП должно приниматься коллегиально лечащим врачом и пациентом. Пациент должен быть информирован о потенциальных преимуществах и возможных побочных эффектах различных методов лечения. Важно учитывать, что некоторые побочные эффекты могут представлять больший риск для пациента по сравнению с самим заболеванием.

При выборе метода лечения важно учитывать коморбидность пациента, его предпочтения и ожидания. Пациенты с низким риском кровотечений могут

предпочесть более консервативные методы лечения, такие как наблюдение или медикаментозная терапия с минимальным риском осложнений [85; 86].

1.2.2. Терапия 1-й линии глюкокортикостероидами

Глюкокортикостероиды (ГКС) являются самым часто применяемым методом терапии первой линии у пациентов с иммунной тромбоцитопенией.

Положительные эффекты ГКС включают снижение клиренса тромбоцитов ретикулоэндотелиальной системой. Среди ГКС используются преднизолон и высокие дозы дексаметазона. Преднизолон – это синтетический кортикостероид, который обладает противовоспалительным и иммуносупрессивным действием. Дексаметазон – это мощный ГКС, который также обладает противовоспалительным и иммуносупрессивным эффектом, но действует быстрее и эффективнее.

Американская ассоциация гематологов не рекомендует использовать ГКС более шести недель. Однако рассматривается возможность более длительной терапии низкими дозами ГКС для поддержания количества тромбоцитов выше $30 \times 10^9/\text{л}$, когда был получен положительный ответ на стандартную стероидную терапию. Это связано с тем, что длительное применение высоких доз ГКС может привести к развитию серьезных побочных эффектов, таких как остеопороз, гипертония, сахарный диабет, ожирение, катаракта и многие другие.

В ряде исследований было показано, что дексаметазон демонстрирует более быстрый ответ по сравнению с преднизолоном. Однако общие показатели в долгосрочной перспективе через 6, 12 месяцев и позже существенно не различаются.

1.2.3. Осложнения, возникающие при лечении глюкокортикостероидами пациентов, страдающих идиопатической тромбоцитопенической пурпурой

Глюкокортикостероиды – как основной метод терапия 1-й линии иммунной тромбоцитопении

Глюкокортикостероиды (ГКС) признаны первой линией терапии при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре (ИТП) как в отечественных рекомендациях, так и в руководствах ведущих мировых медицинских сообществ [87].

Клинические исследования и многолетний опыт показывают, что ГКС эффективно повышают уровень тромбоцитов, снижают риск кровотечений и улучшают качество жизни пациентов [88].

Среди препаратов ГКС для лечения ИТП наиболее часто используются преднизолон, дексаметазон и метилпреднизолон. Эти средства обладают высокой эффективностью, минимальными затратами и относительно благоприятным профилем безопасности, что делает их одним из предпочтительных препаратов выбора для начальной терапии [1, 33, 89].

Преднизолон, синтетический кортикостероид, обладает мощным противовоспалительным, иммуносупрессивным и минералокортикоидным действием. Минералокортикоидная активность препарата способствует задержке натрия и воды в организме, что может привести к развитию различных нежелательных и побочных эффектов. После перорального приема преднизолон быстро и почти полностью абсорбируется, достигая максимальной концентрации в плазме крови в течение 1–3 часов.

Дексаметазон представляет собой глюкокортикостероид с выраженной противовоспалительной активностью, которая в шесть раз превышает таковую у преднизолона. Препарат обладает меньшей способностью задерживать натрий и воду, что делает его предпочтительным выбором в ситуациях, требующих максимального противовоспалительного эффекта при минимальном влиянии на водно-электролитный баланс. Это особенно важно для пациентов с сердечной недостаточностью или артериальной гипертензией. Период полувыведения

дексаметазона составляет от 36 до 72 часов, что значительно превышает аналогичный показатель преднизолона (12–36 часов) [87].

Клинические исследования, проведённые на взрослых с иммунной тромбоцитопенией, показали, что высокие дозы дексаметазона более эффективны в начале лечения, чем преднизолон. Кроме того, дексаметазон обладает более благоприятным профилем безопасности [90, 91]. Однако, когда речь заходит о детях с ИТП, результаты этих исследований показывают, что оба препарата дают сопоставимые результаты с точки зрения эффективности и безопасности [92].

Целевой уровень тромбоцитов при лечении составляет от 30 до $50 \times 10^9/\text{л}$. Если уровень тромбоцитов опускается ниже $20 \times 10^9/\text{л}$, это может привести к кровотечениям разной степени выраженности [1, 33]. Мировые научные сообщества сходятся во мнении, что длительная терапия глюкокортикостероидами (ГКС) не рекомендуется, даже если уровень тромбоцитов снижается на этапе постепенного уменьшения дозы.

При увеличении продолжительности лечения побочные эффекты терапии превышают её лечебные эффекты [1, 33, 88]. В соответствии с рекомендациями Американского общества гематологов, опубликованными в 2019 году, всем взрослым пациентам с впервые выявленной ИТП и уровнем тромбоцитов ниже $30 \times 10^9/\text{л}$ рекомендуется приём глюкокортикостероидов (ГКС). Эти рекомендации касаются пациентов, у которых отсутствуют какие-либо симптомы или имеются незначительные кровотечения на слизистых оболочках или коже [1].

В отечественных рекомендациях эта граница установлена на уровне $20 \times 10^9/\text{л}$, если отсутствуют признаки кровотечения. Однако, если количество тромбоцитов составляет $30\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$ и при этом наблюдается геморрагический синдром, рекомендуется приём глюкокортикостероидов (ГКС) [88].

Тем не менее, в настоящее время нет единого мнения о том, когда следует прекращать терапию первой линии ГКС и переходить к другим методам лечения, более подходящим для поддержания длительного тромбоцитарного эффекта. Это зачастую приводит к тому, что пациентам с иммунной тромбоцитопенией (ИТП) назначается необоснованно длительное лечение ГКС. Как известно, такая терапия связана с высоким риском развития осложнений, таких как нарушения углеводного

обмена, увеличение массы тела, остеопороз, катаракта, инфекции и многие другие осложнения и побочные эффекты [95–95].

Воздействие глюкокортикостероидов на обменные процессы

Нарушения углеводного обмена, возникающие в результате лечения глюкокортикостероидами (ГКС), обусловлены несколькими патогенетическими механизмами, которые активируются под действием этих препаратов. К ним относятся: повышение резистентности к инсулину; увеличение производства глюкозы из белков и жиров; расщепление гликогена с образованием глюкозы [87].

В печени под действием ГКС происходит активация двух ключевых ферментов, отвечающих за глюконеогенез: фосфоенолпируваткарбоксикиназы и глюкозо-6-фосфатазы. Это приводит к увеличению производства глюкозы из жиров и белков, что в свою очередь способствует развитию гипергликемии [93].

Фосфоенолпируваткарбоксиаза – это фермент, который в печени отвечает за преобразование оксалоацетата в фосфоенолпируват. Этот важный компонент, в свою очередь, является необходимым звеном в процессе глюконеогенеза, отвечающем за образование глюкозы из неуглеводных соединений [96].

Глюкозо-6-фосфатаза представляет собой фермент, играющий важную роль в завершающей стадии процесса глюконеогенеза. Этот фермент осуществляет превращение глюкозо-6-фосфата в молекулу глюкозы, выделяя в качестве побочного продукта ортофосфорную кислоту.

Таким образом, активизация глюконеогенеза, обусловленная воздействием глюкокортикоидных гормонов, приводит к повышению уровня глюкозы в крови [97]. В исследовании, проведённом К. А. Voortz и его коллегами, было обнаружено, что дексаметазон не только влияет на уровень глюкозы в крови через уже известные механизмы, но и снижает чувствительность процесса секреции инсулина в ответ на гипергликемию.

Кроме того, известно, что глюкокортикостероиды препятствуют перемещению инсулин-зависимого переносчика глюкозы (ГЛЮТ-4) в клетки мышечной ткани, что является основным местом утилизации глюкозы в организме. Это, в свою очередь, также способствует развитию гипергликемии [98]. Кроме того,

ГКС непосредственно воздействуют на выработку инсулина в бета-клетках поджелудочной железы, снижая её и способствуя возникновению инсулинорезистентности [99].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием здоровых добровольцев было установлено, что однократный пероральный прием 75 мг преднизолона оказывал значительное влияние на уровень глюкозы в крови. В частности, наблюдалось снижение индекса чувствительности к инсулину при пероральном глюкозотолерантном тесте (OGIS) и повышение уровня постпрандиальной глюкозы ($p = 0,009$ и $p = 0,005$ соответственно).

Кроме того, однократный прием 75 мг преднизолона вызывал кратковременные нарушения в работе β -клеток поджелудочной железы. Было зафиксировано снижение отношения площадей под кривой «концентрация–время» (AUC) С-пептида и глюкозы (на $29 \pm 9\%$; $p = 0,002$) и инсулиногенного индекса (на $59 \pm 15\%$; $p = 0,007$).

В другом плацебо-контролируемом исследовании здоровые добровольцы получали преднизолон в дозе 30 мг в сутки в течение 15 дней. У этих участников было зафиксировано значительное повышение уровня глюкозы как натощак ($p = 0,023$), так и после еды ($p < 0,001$). Также наблюдалось увеличение индекса инсулинорезистентности (homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR) примерно в два раза и снижение OGIS ($p = 0,06$ и $p = 0,031$ соответственно) [100].

Еще в одном исследовании приняли участие 150 пациентов в возрасте от 12 до 70 лет, страдающих дерматологическими заболеваниями. Всем пациентам были назначены глюкокортикостероиды в дозе, эквивалентной 30 мг преднизолона в сутки. Спустя одну неделю после начала лечения у 18,7% пациентов была обнаружена гипергликемия [101].

По данным исследования М. С. Gulliford и коллег, скорректированное отношение шансов (ОШ) развития сахарного диабета, вызванного использованием трех и более курсов пероральных глюкокортикостероидов (ГКС), составило 1,36

(95%-й доверительный интервал [ДИ] 1,10–1,69, $p = 0,005$). Популяционный риск (population attributable risk, PAR) был оценен в 2%.

Скорректированное ОШ развития сахарного диабета, связанного с получением кумулятивной дозы ГКС, эквивалентной $\geq 2,5$ г гидрокортизона, составило 1,25 (95%-й ДИ 1,01–1,54), а PAR – 1,5% [102].

Обмен жиров

Глюкокортикостероиды, представляют собой важные регуляторы обмена жиров в организме. Они активируют липолиз в зрелых жировых клетках, что приводит к увеличению транскрипции и экспрессии триацилглицероллипазы и гормон-чувствительной липазы в жировой ткани.

В результате [87] этого процесса уровень свободных жирных кислот в крови повышается.

Однако, помимо этого, ГКС также могут способствовать отложению высвободившегося жира в области живота и печени, что потенциально может привести к развитию висцерального ожирения [103, 104].

Кроме того, использование глюкокортикостероидов (ГКС) может быть связано с развитием дислипидемии.

В ходе рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования с участием здоровых мужчин в возрасте от 19 до 39 лет, было установлено, что применение дексаметазона в дозе 3 мг два раза в день в течение пяти дней приводит к значительному повышению уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (на $9,8 \pm 8,1$ мг/дл) [105].

Воздействие глюкокортикостероидов на процессы ремоделирования костной ткани: вероятность развития остеопороза и риск возникновения переломов

Глюкокортикостероиды (ГКС) оказывают как прямое, так и косвенное воздействие на процесс обновления костной ткани.

Прямое влияние проявляется в потере костной массы, что происходит из-за повышения экспрессии лиганда рецептора-активатора ядерного фактора κB . Это, в

свою очередь, вызывает увеличение числа остеокластов – клеток, отвечающих за разрушение костной ткани. Апоптоз остеоцитов, в свою очередь, запускает процесс остеолиза, что ещё больше увеличивает риск переломов, даже до того, как снижается минеральная плотность кости. Косвенные эффекты ГКС, которые повышают риск переломов, включают снижение массы скелетных мышц, резорбцию кальция в почках, изменение уровня половых гормонов и нарушение пульсирующей секреции паратгормона [106, 107]. В ходе исследования, в котором участвовали данные 191 752 пациентов, было установлено, что относительный риск (ОР) перелома, вызванного остеопорозом, составляет 3,63 (95%-й ДИ 2,54–4,20) у пациентов, принимавших глюкокортикостероиды в суточной дозе не менее 30 мг и с накопленной дозой более 5 г [108].

Воздействие глюкокортикостероидов на функционирование надпочечников

При длительном использовании глюкокортикостероидов наблюдается снижение активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Это происходит из-за подавления секреции адренокортикотропного гормона и кортикотропин-рилизинг гормона.

Этот процесс осуществляется по принципу отрицательной обратной связи. Когда уровень ГКС в крови повышается, происходит угнетение синтеза и высвобождения кортикотропин-рилизинг гормона и адренокортикотропного гормона.

Такое подавление активности системы может привести к снижению естественной выработки эндогенных ГКС надпочечниками. Кроме того, оно может вызвать атрофию и уменьшение размера коры надпочечников. В долгосрочной перспективе это может повлиять на способность организма нормально синтезировать эндогенные ГКС после прекращения приёма синтетических аналогов [109]. В систематическом обзоре, проведённом R. M. Joseph и его коллегами, было выявлено, что среди пациентов, принимавших системные ГКС 37,4% (интерквартильный диапазон: 13–63%) столкнулись с надпочечниковой

недостаточностью. При повторном обследовании через три года после отмены ГКС оказалось, что у 15% пациентов надпочечниковая недостаточность сохранилась.

Исследование «случай–контроль», в котором приняли участие 2,4 миллиона человек, показало, что отношение шансов (ОШ) развития надпочечниковой недостаточности у пациентов, получающих пероральные ГКС, составляет 2,0 (95%-й доверительный интервал: 1,6–2,5) на курс продолжительностью один год [110].

Кроме того, длительный приём глюкокортикостероидов (ГКС) может привести к возникновению экзогенного гиперкортицизма, известного как болезнь Иценко – Кушинга [111].

Иммуносупрессивный эффект глюкокортикостероидов

Иммуносупрессивное действие очень серьёзная проблема, связанная с применением глюкокортикостероидов (ГКС). Это, в свою очередь, может привести к повышенному риску развития инфекций.

Механизм иммуносупрессии, возникающий при лечении ГКС, включает в себя влияние на клеточные и молекулярные механизмы иммунной системы. В результате снижается выработка цитокинов, уменьшается миграция лейкоцитов, нарушается презентация антигенов и замедляется процесс дифференциации лимфоцитов. Это приводит к ослаблению общего иммунного ответа организма.

ГКС способны подавлять производство ключевых цитокинов, таких как интерлейкины 2, 3, 4 и 6, а также интерферон γ . Это, в свою очередь, снижает активность воспалительных и иммунных процессов. Кроме того, ГКС уменьшают приток лейкоцитов к воспалительному очагу, что снижает интенсивность иммунного ответа на месте воспаления. Также они влияют на моноциты и макрофаги, снижая их способность к фагоцитозу и презентации антигенов. Это ограничивает стимуляцию адаптивного иммунного ответа, который зависит от антигенпрезентирующих дендритных клеток [112, 113].

В рамках недавнего исследования, проведённого в Великобритании, была предпринята попытка установить корреляцию между дозировкой глюкокортикостероидных препаратов и вероятностью возникновения инфекционных заболеваний у пациентов, страдающих ревматическими патологиями. В ходе

исследования были проанализированы данные 39 938 взрослых пациентов, за которыми велось наблюдение в среднем на протяжении 4,8 лет. За указанный период 22 234 участника (55,7% от общего числа) столкнулись с по крайней мере одной инфекцией. Из них 5 937 (26,7%) были госпитализированы в связи с инфекционным заболеванием, а 1 616 (7,3%) скончались в течение семи дней после постановки диагноза. Вероятность возникновения любой инфекции в течение года наблюдения составила 18,3% (95%-й доверительный интервал [ДИ]: 17,9–18,7%), за пять лет – 54,7% (95%-й ДИ: 54,1–55,2%), а за десять лет – 76,9% (95%-й ДИ: 76,2–77,5%). Отношение скорректированного риска развития инфекций при текущей терапии ГКС по сравнению с периодом без неё составило 1,48 (95%-й ДИ: 1,39–1,57) для грибковых инфекций и 1,70 (95%-й ДИ: 1,60–1,80) для бактериальных инфекций [114].

Воздействие глюкокортикостероидов на повышение вероятности развития сердечно-сосудистых осложнений

Использование глюкокортикостероидных препаратов сопряжено с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. Это обусловлено двумя ключевыми факторами: повышением артериального давления и возникновением гиперкоагуляционных состояний.

ГКС могут влиять на артериальное давление различными способами. Один из них связан с задержкой натрия и жидкости в организме, что приводит к увеличению объёма циркулирующей крови и активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. В свою очередь, это вызывает сужение артериол и повышение периферического сопротивления, что в конечном итоге приводит к повышению артериального давления [115].

Также стоит отметить, что глюкокортикоиды (ГКС) могут усиливать активность факторов свёртывания крови и подавлять фибринолиз. Это приводит к повышению уровня факторов VII, VIII, XI и фибриногена, что, в свою очередь, может стать причиной венозной тромбоэмболии, инфаркта и инсульта [105, 116].

В рамках популяционного исследования «случай–контроль», проведенного в Великобритании и охватившего 100 тысяч пациентов, было установлено, что у лиц в возрасте от 35 до 74 лет, получавших пероральные глюкокортикостероиды:

преднизолон и дексаметазон отношение шансов (ОШ) развития первого в жизни инсульта составило 3,6 (95%-й ДИ 1,05–12,8).

Среди пациентов, регулярно получавших ГКС в течение последнего года, ОШ достигло 6,4 (95%-й ДИ 1,7–24). Примечательно, что результаты исследования не изменились значимо после учета возраста и статуса курения и употребления алкоголя [117].

В ходе рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, проведённого среди здоровых мужчин в возрасте от 19 до 39 лет, было обнаружено, что применение дексаметазона в дозировке 3 мг дважды в день в течение пяти дней приводит к существенному повышению уровня систолического артериального давления на $6,5 \pm 9,2$ мм ртутного столба ($p = 0,02$).

Кроме того, была отмечена тенденция к снижению вазодилатирующего эффекта нитроглицерина, что было оценено по изменению диаметра плечевой артерии до и после сублингвального приёма 0,4 мг нитроглицерина [105].

Воздействие глюкокортикостероидов на зрительную систему

Применение глюкокортикостероидов сопряжено с возникновением серьёзных глазных патологий, таких как катаракта и глаукома.

Патогенетические механизмы, способствующие развитию катаракты, чаще заднекапсулярной и включают в себя: повышение уровня глюкозы, обусловленное ускорением процесса глюконеогенеза; ингибирование Na^+/K^+ -АТФазы, приводящее к увеличению проницаемости катионов; подавление активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы; снижение синтеза РНК; потерю аденозинтрифосфата; ковалентное связывание стероидов с белками хрусталика, что нарушает его структуру и функции, вызывая помутнение.

При длительном использовании глюкокортикостероидов повышается внутриглазное давление, что связано с увеличением образования внутриглазной жидкости и снижением её оттока из глаза вследствие изменений в микроструктуре трабекулярной сети и её функционировании. Эти изменения могут привести к развитию глаукомы [118].

Анализ профиля безопасности глюкокортикостероидных препаратов в контексте их дозировки и продолжительности применения

В нескольких исследованиях была проведена оценка частоты возникновения нежелательных явлений (НЯ), связанных с применением глюкокортикостероидов (ГКС) [119–121]. К. Waljee и его коллеги провели в Соединённых Штатах Америки ретроспективное когортное исследование, направленное на изучение частоты возникновения нежелательных явлений после кратковременного приёма пероральных глюкокортикостероидов. В исследовании приняли участие 327 452 амбулаторных пациента в возрасте от 18 до 64 лет, которые в течение последних трёх лет прошли хотя бы один курс лечения пероральными глюкокортикостероидами.

В течение тридцати дней после начала приёма глюкокортикостероидов были зафиксированы повышенные риски развития сепсиса (коэффициент заболеваемости 5,30; 95%-й доверительный интервал 3,80–7,41), венозной тромбоэмболии (3,33; 95%-й доверительный интервал 2,78–3,99) и переломов (1,87; 95%-й доверительный интервал 1,69–2,07). Однако эти риски постепенно снижались в течение тридцати – девяноста дней после прекращения приёма глюкокортикостероидов.

Особенно высоким был риск при приёме глюкокортикостероидов в дозе, эквивалентной 20 миллиграммам преднизолона в сутки (коэффициент заболеваемости для сепсиса составил 4,02, для венозной тромбоэмболии – 3,61, а для переломов – 1,83; $p < 0,001$ во всех случаях) [120].

J. R. Curtis и его коллеги провели исследование с целью изучения частоты возникновения нежелательных явлений (НЯ) при длительном, более 60 дней пероральном применении глюкокортикостероидов у 2446 амбулаторных взрослых пациентов.

Среди участников исследования было 71% женщин и 29% мужчин, а средний возраст составил 53 ± 14 лет. Более 90% участников сообщили о том, что столкнулись как минимум с одним НЯ во время приёма ГКС, а 55% пациентов

испытывали как минимум одно НЯ, которое вызывало у них дискомфорт или беспокойство.

Наиболее распространённым НЯ (70%) было увеличение массы тела. Среди наиболее серьёзных отмечались катаракта (15%) и переломы (12%).

После учёта множества факторов было выявлено, что частота НЯ зависит от кумулятивной дозы ГКС. Среди пациентов, принимавших низкие дозы ГКС ($\leq 7,5$ мг/сут преднизолона), увеличение продолжительности терапии статистически значимо коррелировало с повышением частоты возникновения акне, образования гематом на коже, увеличения массы тела и катаракты.

Повышение суточной дозы ГКС в большей степени, чем увеличение длительности терапии, было связано с повышением частоты переломов и нарушений сна [119].

L. Fardet и его коллеги провели исследование, в котором оценили частоту возникновения нежелательных явлений (НЯ) у пациентов, принимавших преднизолон в дозе более 20 мг в сутки в течение как минимум трёх месяцев. В исследовании приняли участие 80 пациентов, из них 76% – женщины и 24% – мужчины в возрасте старше 18 лет, со средним возрастом $59,1 \pm 18,7$ года.

Исследование показало, что у 63% пациентов по окончании трёхмесячного периода наблюдения развилась липодистрофия. Это осложнение встречалось чаще, чем у пациентов, принимавших глюкокортикостероиды (ГКС) в течение менее трёх месяцев (15–40%).

Вторыми по частоте НЯ были бессонница и нейропсихические нарушения, такие как раздражительность, тревога или депрессия, эйфория или гиперактивность, а также маниакальные эпизоды. Эти симптомы проявлялись у 53,8 и 52,5% пациентов соответственно, что значительно выше, чем у пациентов, принимавших ГКС менее трёх месяцев (24–58 и 0–18%).

Почти половина пациентов (47,5%) жаловались на увеличение аппетита, а 39,1% женщин с сохранённой менструальной функцией отмечали нарушения цикла. Это было гораздо чаще, чем у пациенток, получавших ГКС менее трёх месяцев (12%) [87].

Кроме того, у 8,7% пациентов без артериальной гипертензии в анамнезе после окончания трёхмесячного периода наблюдения была впервые диагностирована артериальная гипертензия. По опубликованным данным, частота этого НЯ у пациентов, принимающих ГКС, может достигать 37% [121].

1.2.4. Терапия внутривенным иммуноглобулином

В ходе исследования, проведённого L. Wang и соавторами, была выявлена взаимосвязь между уровнями антитромбоцитарных антител и ответом на глюкокортикостероиды у пациентов с иммунной тромбоцитопенией.

Авторы обнаружили, что наличие антител к гликопротеину Ib-IX может указывать на недостаточный первоначальный ответ на терапию ГКС.

У части пациентов может развиваться резистентность к ГКС, что требует применения других методов лечения, таких как внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ) или спленэктомия. Однако их применение должно быть тщательно взвешено с учетом риска побочных эффектов и необходимости длительного поддерживающего лечения. В некоторых случаях может потребоваться комбинация ГКС с другими методами лечения для достижения наилучших результатов [33, 90, 122–124].

Для повышения частоты устойчивого ответа была исследована комбинация дексаметазона с препаратами третьей линии, такими как ритуксимаб. Недавний метаанализ показал, что комбинация высоких доз дексаметазона и ритуксимаба более эффективна в достижении устойчивого ответа через 12 месяцев по сравнению с монотерапией дексаметазоном. При этом частота нежелательных явлений в группе комбинированной терапии существенно не увеличивалась [125–127].

Для предотвращения тяжёлой токсичности необходимо снижать и прекращать приём ГКС у пациентов, у которых отсутствует ответ на лечение, а также при наличии противопоказаний, таких как беременность, сахарный диабет, активная инфекция и психические расстройства. В таких случаях пациенты могут получать терапию первой линии, включающую внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ).

В 1980-х годах для терапии ИТП начали применять внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ). Эти препараты получают путём очистки объединённой плазмы от здоровых доноров, содержащей поливалентный иммуноглобулин G (IgG) в концентрации 80–95% и выше, а также незначительное количество иммуноглобулинов А и М.

Механизм действия ВВИГ основан на ингибировании Fc-опосредованного фагоцитоза тромбоцитов, покрытых антителами, ретикулоэндотелиальной системой.

Повышение уровня тромбоцитов обычно наблюдается в течение 48 часов после введения ВВИГ. Рекомендуемая схема лечения включает дозировку 1 г/кг/сутки, которую следует повторять ежедневно в течение двух последовательных дней. Альтернативно, может использоваться более низкая доза 0,2–0,4 г/кг/сутки на протяжении 4–5 дней [128–121].

В рамках метаанализа тринадцати рандомизированных клинических исследований было установлено, что низкодозовые схемы внутривенного введения иммуноглобулина ВВИГ демонстрируют аналогичную эффективность по сравнению с высокими дозами, при этом сопровождаясь значительно меньшим риском развития побочных эффектов [132]. В ограниченном количестве рандомизированных контролируемых исследований было проведено сравнение эффективности ВВИГ и глюкокортикостероидов ГКС в качестве первой линии терапии иммунной тромбоцитопении у взрослых [133]. В. Godeau и соавторы продемонстрировали, что терапия ВВИГ способствует более значительному увеличению количества тромбоцитов у взрослых пациентов с недавно диагностированной ИТП по сравнению с высокими дозами метилпреднизолона (частота ответа составила 79% против 60%) [134]. В небольшом исследовании взрослые пациенты с ИТП получали терапию преднизолоном в дозе 1 мг/кг/сутки ($n = 17$), высокими дозами ВВИГ в дозе 400 мг/кг/сутки с 1-го по 5-й день ($n = 13$) или их комбинацию ($n = 13$). Гематологический ответ, определяемый как количество тромбоцитов более $50 \times 10^9/\text{л}$, был достигнут у 82%, 54% и 92% пациентов соответственно [132–134].

Существует предположение о возможной корреляции между наличием антитромбоцитарных антител и эффективностью терапии внутривенным иммуноглобулином (ВВИГ). В исследовании, проведенном J. Peng и коллегами, было выявлено, что у пациентов без антител к гликопротеину Ib-IX (GPIb-IX) частота положительного ответа на лечение значительно выше, в то время как наличие антител к гликопротеину IIb/IIIa не оказывало влияния на эффективность терапии [135]. Однако в другом исследовании не удалось обнаружить значимой взаимосвязи между наличием антител и эффективностью ВВИГ [136].

Среди наиболее распространенных побочных эффектов ВВИГ можно выделить головную боль, лихорадку и рвоту [137]. В редких случаях могут возникать тяжелые побочные эффекты, такие как острая почечная недостаточность, асептический менингит и тромботические явления [138].

Следует отметить, что производство ВВИГ является дорогостоящим процессом, а его доступность напрямую зависит от объема доступного биоматериала [139].

В ретроспективном анализе, проведенном A. Safarou и соавторами, не было выявлено статистически значимых различий между группой детей, получавших терапию внутривенными иммуноглобулинами (ВВИГ), и группой, получавшей глюкокортикостероиды (ГКС), в отношении эффективности лечения и частоты возникновения побочных эффектов. Эти результаты свидетельствуют о предпочтительности применения менее затратной лекарственной терапии в данной клинической ситуации.

Исследование включало данные о 100 пациентах, из которых 50 получали ВВИГ, а 50 – ГКС. Основные критерии оценки включали улучшение состояния, снижение частоты обострений и частоту побочных эффектов. В обеих группах наблюдались положительные результаты, однако различия в эффективности и частоте побочных эффектов не достигли статистической значимости.

В целом, результаты ретроспективного анализа A. Safarou и соавторов указывают на необходимость дальнейших исследований для более точного

определения преимуществ и недостатков различных методов лечения иммунной тромбоцитопении [140].

1.2.5. Терапия 2-й линии агонистами тромбопоэтиновых рецепторов

Таким образом, несмотря на то что ГКС являются признанной терапией 1-й линии у пациентов с ИТП, согласно рекомендациям ведущих мировых научных сообществ их применение ассоциировано с высоким риском НЯ, в том числе тяжелых и жизнеугрожающих [1, 33, 89]. В связи с возможным развитием нежелательных явлений при использовании глюкокортикостероидов (ГКС), особенно при длительном применении, их применение может быть ограничено у пациентов с некоторыми заболеваниями. К таким заболеваниям относятся: эндокринные заболевания, такие как: сахарный диабет, болезнь Иценко – Кушинга и тяжёлое ожирение; заболевания сердечно-сосудистой системы, включая недавно перенесённый инфаркт миокарда; системный остеопороз; паразитарные и инфекционные заболевания.

Кроме того, ГКС следует применять с осторожностью у беременных женщин и пожилых людей из-за высокого риска развития остеопороза и артериальной гипертензии.

Несмотря на то, что большинство пациентов (около 80%) хорошо реагируют на первичную терапию ГКС, после отмены этих препаратов только у менее 20% сохраняется адекватный уровень тромбоцитов в крови. Это может быть связано с невозможностью длительного лечения ГКС из-за опасений по поводу безопасности [141, 142].

Для пациентов с установленным диагнозом иммунной тромбоцитопении (ИТП), у которых не достигнут ответ на терапию препаратами 1-й линии, рекомендуется рассмотреть применение препаратов 2-й линии – агонистов тромбопоэтиновых рецепторов, таких как ромиплостим, элтромбопаг и аватромбопаг. Эффективность и безопасность данных препаратов были

подтверждены в ходе многоцентровых клинических исследований и многолетней рутинной клинической практики.

Все перечисленные препараты имеют свои преимущества и недостатки, и выбор конкретного препарата должен осуществляться врачом на основе клинических данных и регулярного наблюдения.

Спленэктомия при иммунной тромбоцитопении является апробированным и широко применяемым методом лечения, эффективность которого, по данным различных источников, может достигать 80% [143, 144]. Тем не менее, необходимо учитывать потенциальные риски хирургического вмешательства, особенно у пациентов с дополнительными факторами риска кровотечения, связанными с сопутствующими заболеваниями. Важно также учитывать возможные осложнения после спленэктомии, такие как инфекции, тромбоэмболические события и послеоперационная боль. Эти осложнения могут потребовать дополнительного лечения и длительного мониторинга. Дополнительно следует отметить, что существует группа пациентов, у которых спленэктомия не приводит к желаемому клиническому ответу. Частота отсутствия ответа на спленэктомию, по разным оценкам, колеблется до 30% [145].

В случае, если спленэктомия неэффективна, возможно рассмотрение альтернативных методов лечения, таких как иммунотерапия Ритуксимабом, последовательное использование агонистов тромбопоэтиновых рецепторов или трансплантация костного мозга у пациентов с рефрактерной формой ИТП [143–146].

Это привело к необходимости поиска и разработки альтернативных методов лечения пациентов с ИТП. Одним из таких подходов стали агонисты рецептора тромбопоэтина (ТПО-РА).

Ромиплостим – это рекомбинантный тромбопоэтин-рецепторный агонист, который стимулирует продукцию тромбоцитов в костном мозге. Он применяется подкожно один раз в неделю и позволяет значительно повысить уровень тромбоцитов в крови у большинства пациентов. В одном из исследований, проведенных в 2011 году, было показано, что ромиплостим достигает устойчивого ответа у 88% пациентов после 6 месяцев терапии.

Элтромбопаг – еще один агонист тромбопоэтиновых рецепторов, который принимается перорально один раз в день. Он также способствует увеличению количества тромбоцитов в крови и может использоваться в случае недостаточного ответа на ромиплостим или других противопоказаний. Эффективность элтромбопага была подтверждена в нескольких клинических исследованиях, и он стал широко применяемым препаратом в лечении ИТП. Элтромбопаг представляет собой стимулятор мегакариоцитопоэза и тромбопоэза, а также агонист тромбопоэтиновых рецепторов, предназначенный для перорального применения. Он взаимодействует с участком человеческого тромбопоэтинового рецептора, что способствует пролиферации и дифференциации мегакариоцитов из клеток-предшественников костномозгового кроветворения, что в свою очередь приводит к увеличению образования тромбоцитов.

Тромбопоэтин (ТРО) является основным цитокином, участвующим в регуляции мегакариоцитопоэза и выработке тромбоцитов. Он представляет собой эндогенный лиганд для рецептора тромбопоэтина (ТРО-R). Однако Элтромбопаг отличается от ТРО в плане влияния на агрегацию тромбоцитов.

В отличие от ТРО, воздействие Элтромбопага на тромбоциты здорового человека не усиливает их агрегацию под воздействием АДФ и не стимулирует экспрессию Р-селектина. Также следует отметить, что Элтромбопаг не препятствует агрегации тромбоцитов под действием АДФ или коллагена [34, 61, 147].

Аватромбопаг – третий представитель данной группы препаратов, который также принимается перорально один раз в день. Он имеет схожие механизмы действия и эффективность с элтромбопагом и ромиплостимом. Аватромбопаг показал хорошие результаты в лечении пациентов с ИТП, и его использование одобрено регулирующими органами в различных странах.

ТПО-РА представляют собой факторы роста уровня тромбоцитов, которые действуют на мегакариоциты, и их предшественники подобно эндогенному тромбопоэтину. Они стимулируют их рост и дифференциацию, а также увеличивают выработку тромбоцитов [148].

Эндогенный тромбопоэтин вырабатывается преимущественно в печени и связывается со специфическими рецепторами, которые расположены на всех клетках мегакариоцитарного ростка и в небольшом количестве на стволовых клетках крови. Этот процесс запускает сложный сигнальный каскад, который приводит к дифференцировке стволовых клеток крови по направлению к мегакариоцитарному ростку. В результате мегакариоциты начинают расти и предотвращают их апоптоз, что, в свою очередь, приводит к увеличению уровня тромбоцитов в крови [149–151].

Терапия ТПО/РА при ИТП обусловлена двумя ключевыми факторами, которые лежат в основе этого заболевания: повышенная скорость разрушения тромбоцитов и снижение их образования в организме [152].

Поскольку при иммунной тромбоцитопении основными целями лечения являются не только повышение, но и поддержание уровня тромбоцитов в крови на уровне не менее $30\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$ [152].

Различают два поколения ТПО-РА: первое и второе. К ТПО-РА первого поколения относятся рекомбинантные тромбопоэтины человека. Среди препаратов второго поколения выделяют пептидные и непептидные ТПО-РА.

Пептидные ТПО-РА имеют меньшую длину молекулы по сравнению с естественным тромбопоэтином и требуют присутствия белка-носителя для обеспечения процесса димеризации. На данный момент зарегистрирован только один пептидный ТПО-РА – Ромиплостим.

Непептидные ТПО-РА представляют собой небольшие молекулы. Элтромбопаг стал первым препаратом этой группы, одобренным Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США [153].

В настоящее время ТПО-РА считаются препаратами второй линии для лечения ИТП. Как и спленэктомия, их назначают пациентам с персистирующей ИТП, которая длится более трёх месяцев, если первичная терапия не дала результатов или если они перестали отвечать на лечение [1, 88]. Эффективность ТПО-РА может различаться у разных пациентов и зависит от множества факторов.

Например, было выявлено, что вероятность и степень ответа на лечение ТПО-РА напрямую зависят от исходного уровня тромбopoэтина в крови пациента.

У пациентов с базальным уровнем тромбopoэтина менее 100 пг/мл частота устойчивого ответа на лечение элтромбопагом или ромиплостимом была выше. В то же время у пациентов с уровнем тромбopoэтина более 200 пг/мл шансы достичь устойчивого ответа были относительно невысоки [152, 154]. По результатам клинических исследований, эффективность лечения ТПО-РА может достигать 85–90%. Эффект терапии начинается уже через 7–14 дней, и её эффект длительно сохраняется, что приводит к увеличению количества тромбоцитов в крови [76, 155]. Кроме того, терапия ТПО-РА способствует значительному улучшению качества жизни пациентов по сравнению с использованием стандартной терапии [156].

В исследовании III фазы, в которое включили 291 пациента с ИТП, получавших ромиплостим в течение в среднем 110 недель ответа удалось достигнуть у 95% пациентов (у 97% без спленэктомии и у 90% с предшествующей спленэктомией), а количество тромбоцитов поддерживалось на целевом уровне в течение 92% визитов 5-летнего периода наблюдения при постоянном приеме препарата. Почти у 98% пациентов были зафиксированы нежелательные явления (НЯ) во время лечения. Серьезные нежелательные явления были отмечены лишь у 8% 24 из 291 пациентов.

Интересно, что у пациентов, которые ранее перенесли спленэктомию, серьёзные НЯ наблюдались чаще, чем у тех, кому эта операция не проводилась (0,17 на 100 пациенто-недель против 0,089 на 100 пациенто-недель).

Наиболее распространёнными НЯ были тромбоцитопения (1,4%) и повышение уровня ретикулина в костном мозге (1,4%). Единственным НЯ, которое встречалось с частотой $\geq 5\%$, была головная боль, но она не считалась серьёзной [76]. Аналогичные результаты были получены в ходе исследования долгосрочной эффективности и безопасности элтромбопага под названием EXTEND. В рамках этого исследования наиболее распространёнными нежелательными явлениями (НЯ), связанными с лечением, стали головная боль (10%; все случаи были лёгкой и средней степени тяжести, согласно Общим терминологическим критериям для

оценки НЯ, STCAE, версии 3.0) и гипербилирубинемия (6%, также лёгкой и средней степени, за исключением одного случая с НЯ третьей степени тяжести).

Рецидив тромбоцитопении был зафиксирован у 16 (8%) из 210 пациентов, которые прекратили приём ТПО-РА либо временно, либо постоянно. У двух пациентов развилось кровотечение, связанное с рецидивом тромбоцитопении: у одного была меноррагия третьей степени тяжести, а у другого – метроррагия второй степени [155].

В своем исследовании, проведенном во Франции, А. Mageau и его коллеги продемонстрировали, что повторное назначение ТПО-РА пациентам, которые ранее не отвечали на это лечение, может быть эффективным после перенесенной спленэктомии.

В исследовании приняли участие 185 пациентов с ИТП, из которых 100 (54,1%) и 135 (73,0%) ранее прошли как минимум один курс лечения ТПО-РА и/или ритуксимабом соответственно. Всем пациентам была проведена спленэктомия, и средний период наблюдения после операции составил 39,2 месяца.

Ответ на спленэктомию был зафиксирован у 144 (77,8%) из 185 пациентов. Однако в течение периода наблюдения рецидив развился у 23 (12,4%) больных.

Из 64 пациентов, у которых не было ответа на спленэктомию, 57 (89,1%) получили ТПО-РА. Среди этих 57 пациентов 21 (37,0%) продолжали принимать тот же препарат (например, элтромбопаг или ромиплостим), который они использовали до спленэктомии и на который у них наблюдался ответ. В этой группе ответ на повторную терапию был зафиксирован у 13 (62%) из 21 пациента.

Кроме того, у 28 (90,3%) из 31 пациента был отмечен ответ на лечение тем же ТПО-РА, на которое не было получено ответа до спленэктомии. Ритуксимаб был назначен трем пациентам, у которых не было положительного ответа на спленэктомию, но ни один из них не показал эффективности терапии. Авторы пришли к выводу, что спленэктомия остается актуальным методом лечения для пациентов с ИТП, у которых не наблюдается ответ на ТПО-РА и/или ритуксимаб. Повторное назначение ТПО-РА может быть высокоэффективным даже у тех

пациентов, у которых не было зафиксировано ответа на препараты этой группы до спленэктомии [157].

В 2018 году в США были зарегистрированы результаты пилотных исследований II и III фаз, которые показали эффективность нового препарата для лечения ИТП – аватромбопага. Это низкомолекулярный ТПО-РА, который представляет собой одно из новых поколений препаратов для лечения этого заболевания.

В России аватромбопаг был зарегистрирован в 2022 году под торговым названием «Доптелет» в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, по двум показаниям:

- 1) лечение тромбоцитопении у взрослых пациентов с хроническими заболеваниями печени, которым предстоит плановая процедура;
- 2) лечение тромбоцитопении у взрослых пациентов с первичной хронической ИТП, которые не ответили на предыдущую терапию.

Основными преимуществами аватромбопага перед другими препаратами этой группы являются: возможность перорального приема, в отличие от ромиплостима. Широкий диапазон дозировок – от 20 мг один раз в неделю до 40 мг в сутки.

Отсутствие необходимости в соблюдении пищевых ограничений, как у элтромбопага [158–160]. В статье, опубликованной Н. Al-Samkari и соавторами, представлены результаты многоцентрового ретроспективного исследования, проведенного в США, целью которого было изучение эффективности замены одного ТПО-РА элтромбопага или ромиплостима на другой ТПО-РА – аватромбопаг.

Исследование включало 44 взрослых пациента с ИТП, у которых была произведена замена терапии с элтромбопага или ромиплостима на аватромбопаг. Причинами смены ТПО-РА были удобство использования аватромбопага ($n = 23$, 52%), недостаточный ответ на элтромбопаг или ромиплостим ($n = 14$, 32%) и нежелательные явления (НЯ) на фоне предыдущей терапии другим ТПО-РА ($n = 7$, 16%).

Медиана длительности лечения аватромбопагом составила 9,2 месяца (2,8–17,2), а еженедельная доза – 140 мг (20–280 мг).

Среди 44 пациентов клинический ответ на фоне терапии аватромбопагом был достигнут у 41 (93%), в том числе у 94% среди получавших ранее ромиплостим и у 91% среди получавших ранее элтромбопаг. Полный ответ был достигнут у 38 пациентов (86%), в том числе у 85% среди получавших ранее ромиплостим и у 91% среди получавших ранее элтромбопаг.

Медианный уровень тромбоцитов при лечении аватромбопагом был статистически значимо выше, чем на фоне предыдущей терапии элтромбопагом или ромиплостимом $114 \times 10^9/\text{л}$ против $45 \times 10^9/\text{л}$; $p < 0,0001$ [161].

Отдельно была изучена эффективность аватромбопага в зависимости от причины замены предыдущего препарата.

Среди пациентов, которым не помогла предыдущая терапия ТПО-РА, 86% (12 из 14) ответили на лечение аватромбопагом клинически, а 71% (10 из 14) достигли полного ответа. У таких пациентов также наблюдалась значительно более высокая медианная концентрация тромбоцитов на фоне терапии аватромбопагом по сравнению с элтромбопагом или ромиплостимом ($88 \times 10^9/\text{л}$ против $28 \times 10^9/\text{л}$; $p = 0,025$) [161].

Всего 7 пациентам была проведена замена предыдущего лечения ТПО-РА на аватромбопаг из-за плохой переносимости. У двоих пациентов была замена ромиплостима на аватромбопаг, так как они столкнулись с артралгией и венозной тромбоэмболией. Ещё пятеро пациентов получили замену элтромбопага на аватромбопаг из-за следующих побочных эффектов: головная боль – 2 пациента; катаракта – 1 пациент; нарушения функции печени, подтвержденные лабораторными анализами – 1 пациент; венозная тромбоэмболия в сочетании с поверхностным тромбофлебитом – 1 пациент. Из этих 7 пациентов 6 (86%) полностью ответили на лечение аватромбопагом. Медианный уровень тромбоцитов при лечении аватромбопагом достиг $121 \times 10^9/\text{л}$, что было значительно выше ($p = 0,039$), чем при предыдущей терапии ($56 \times 10^9/\text{л}$). Только один пациент прекратил лечение аватромбопагом из-за нежелательных явлений (НЯ): головной

боли и тромбоза венозной системы. Однако у этого пациента в анамнезе уже были многочисленные тромбозы, в том числе на фоне предшествующей терапии ТПО-РА [161].

У 23 пациентов возникла необходимость сменить препарат, так как для ромиплостима требовались еженедельные инъекции, а для элтромбопага – особая диета, ограничивающая употребление молочных продуктов и других веществ, содержащих поливалентные катионы, что снижало его всасывание.

В этой группе пациентов клинический ответ был достигнут в 100% случаев, а полный ответ – в 96% (у 22 из 23 пациентов).

На фоне лечения аватромбопагом у этих пациентов был зафиксирован медианный уровень тромбоцитов, достигающий $140 \times 10^9/\text{л}$, что было статистически значимо выше ($p = 0,0004$) по сравнению с предшествующей терапией элтромбопагом или ромиплостимом ($70 \times 10^9/\text{л}$) [161].

Таким образом, аватромбопаг продемонстрировал высокую эффективность в лечении пациентов с ИТП, которые ранее получали интенсивную терапию, включая другие ТПО-РА. У 18 из 19 пациентов, которые ранее использовали глюкокортикостероиды (ГКС), удалось полностью отменить или значительно снизить их дозу после перехода на аватромбопаг (96%). Поскольку лечение аватромбопагом привело к клиническому ответу у подавляющего большинства пациентов, включая тех, у кого ранее не были достигнуты ожидаемые результаты с использованием элтромбопага и ромиплостима, исследователи пришли к выводу о необходимости более широкого изучения и применения такого подхода у пациентов с резистентностью к другим ТПО-РА или с плохой переносимостью их использования [148, 161].

В ряде исследований также оценивали возможность применения ТПО-РА в составе терапии ИТП 1-й линии. Y. Arai и соавт. Провели систематический обзор и сетевой метаанализ клинических исследований с целью установить эффективность и безопасность ТПО-РА и ритуксимаба в составе терапии впервые диагностированной ИТП. В анализ было включено 21 рандомизированное клиническое исследование ($n = 1898$), во всех исследованиях в качестве ТПО-РА

применяли рекомбинантный тромбopoэтин человека. Основной конечной точкой было достижение устойчивого клинического ответа (уровень тромбоцитов $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$ в течение 3–6 мес после завершения лечения). Вторичными конечными точками были уровень общего ответа на терапию (достижение концентрации тромбоцитов $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$ в течение 2–4 недель после начала терапии 1-й линии и развитие связанных с лечением НЯ. В отношении достижения устойчивого клинического ответа комбинации ТПО-РА + дексаметазон и ритуксимаб + дексаметазон были статистически значимо более эффективны, чем монотерапия дексаметазоном или плацебо, а комбинация ТПО-РА + дексаметазон была эффективнее комбинации ритуксимаб + плацебо (ОР 5,22; 95%-й ДИ 1,61–16,9; $p < 0,01$).

На фоне использования ТПО-РА в течение 14 дней с последующим применением дексаметазона на протяжении 4 дней уровень сохранения устойчивого ответа после такой краткосрочной терапии все еще был высоким даже через 3 месяцев после окончания лечения (76,7%). Таким образом, было доказано, что достижение длительного устойчивого ответа было более вероятно, когда в терапию ИТП 1-й линии помимо дексаметазона также включали ТПО-РА или ритуксимаб. Достижение общего ответа в течение 2–4 недель после начала терапии 1-й линии также чаще наблюдали у тех пациентов, которые получали ТПО-РА или ритуксимаб в составе терапии 1-й линии, при этом комбинации ТПО-РА + дексаметазон и ТПО-РА + плацебо были значимо более эффективны, чем ритуксимаб + плацебо (ОР 1,39; 95%-й ДИ 0,97–2,01; $p = 0,07$ для комбинации ТПО-РА + дексаметазон; ОР 2,56; 95%-й ДИ 1,31–5,01; $p < 0,01$ для ТПО-РА + плацебо).

При сравнении безопасности не выявили значимого межгруппового различия по частоте возникновения геморрагических событий. По результатам метаанализа исследователи пришли к выводу, что применение ТПО-РА в составе терапии ИТП 1-й линии позволяет достигать более быстрого и более устойчивого клинического ответа, чем стандартная терапия ГКС без ущерба профилю безопасности, в связи с чем требуется изучение эффективности и безопасности таких режимов лечения в

реальной практике с возможным последующим пересмотром клинических рекомендаций [148, 162].

1.2.6. Осложнения, возникающие при лечении агонистами рецепторов тромбопоэтина у пациентов с иммунной тромбоцитопенией

Препараты, стимулирующие образование тромбоцитов путём активации рецептора к тромбопоэтину, такие как элтромбопаг, ремиплостим и аватромбопаг, доказали свою эффективность и безопасность как для краткосрочной, так и для долгосрочной терапии ИТП [163–165].

Агонисты ТПО-рецепторов демонстрируют высокую частоту ответа у 70–80% пациентов, а устойчивая ремиссия достигается лишь у 10–30% из них.

При длительном использовании этих препаратов положительный эффект сохраняется в течение 6–8 лет и более. Это позволяет значительно сократить или полностью отказаться от кортикостероидов и иммунодепрессантов, а также вдвое уменьшить количество кровотечений.

В редких случаях удаётся достичь стойкой ремиссии даже после отмены препаратов. Несмотря на высокие результаты лечения агонистами ТПО-а, существуют некоторые ограничения в их использовании. Например, ромиплостим применяется в виде подкожных инъекций, которые делаются один раз в неделю. У некоторых пациентов могут возникнуть сложности с подбором дозы препарата и контролем эффективности терапии [166].

Элтромбопаг следует принимать не ранее чем за 2 часа до или спустя 4 часа после употребления молочных продуктов, минеральных добавок, содержащих поливалентные катионы (например, алюминий, кальций, магний, железо, селен, цинк), а также антацидов.

При одновременном приеме элтромбопага в дозе 75 мг с антацидами, содержащими поливалентные катионы (алюминий, магний), наблюдалось снижение концентрации препарата в плазме крови на 70% и максимальной концентрации (C_{max}) на 70% [167].

Поэтому, если пациенты не будут следовать этим рекомендациям, это может привести к отсутствию эффекта на лечение и повышенному риску возникновения геморрагического синдрома.

Следует отметить, что в случае неэффективности или непереносимости одного аТПО-р, существует возможность успешного перехода на альтернативный препарат.

В многоцентровом исследовании, проведенном в США, пациенты с ИТП были переведены с ромиплостима или элтромбопага на аватромбопаг. Результаты показали, что у 93% пациентов (41 из 44) был достигнут ответ (количество тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$), а у 86% пациентов (38 из 44) – полный ответ (количество тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$) [168].

При переходе на другой препарат все побочные эффекты, связанные с предыдущим, исчезают. У 50–80% пациентов замена лекарства приводит к тому, что колебания уровня тромбоцитов прекращаются, и терапия становится более эффективной [1, 33, 161].

Безопасность агонистов ТПО-р [163]

Противопоказаниями к применению аТПО-Р являются: тромбоцитопения при миелодиспластическом синдроме, отягощённый тромботический анамнез, тяжёлая печеночная недостаточность, беременность и период лактации. С осторожностью следует применять при наличии генетических факторов риска тромбозов, таких как мутация фактора Лейдена или протромбина.

В клинических исследованиях ромиплостима и элтромбопага у пациентов с ИТП наиболее частыми нежелательными явлениями были головная боль, усталость, носовые кровотечения и другие побочные эффекты [169, 170].

В исследовании, проведённом J. B. Bussel и другими в 2007 году, была изучена частота возникновения и структура нежелательных явлений (НЯ) при использовании элтромбопага. Результаты представлены в Таблице 1.2.

Таблица 1.2 – Структура и встречаемость НЯ, наблюдаемых при лечении ИТП элтромбопагом [170]

<i>НЯ</i>	<i>Плацебо (n = 29)</i>	<i>Элтромбопаг</i>		
		30 мг (n = 30)	50 мг (n = 30)	75 мг (n = 28)
Всего	17 (59)	14 (47)	14 (47)	17 (61)
Тяжесть $\frac{3}{4}$ -й степени	4 (14)	2 (7)	4 (13)	3 (11)
Головная боль	6 (21)	4 (13)	3 (10)	6 (21)
Повышение уровня АСТ	–	1 (3)	–	2 (7)
Запор	2 (7)	1 (3)	–	2 (7)
Усталость	5 (17)	–	1 (3)	2 (7)
Сыпь	1 (3)	1 (3)	–	2 (7)
Анемия	2 (7)	1 (3)	1 (3)	1 (4)
Диарея	2 (7)	–	–	1 (4)
Периферический отек	2 (7)	–	1 (3)	1 (4)
<i>НЯ</i>	<i>Плацебо (n = 29)</i>	<i>Элтромбопаг</i>		
		30 мг (n = 30)	50 мг (n = 30)	75 мг (n = 28)
Изменение вкуса	2 (7)	–	–	1 (4)
Вздутие живота	2 (7)	1 (3)	–	–
Артралгия	3 (10)	1 (3)	–	–
Носовое кровотечение	–	4 (13)	–	–
Геморрой	2 (7)	–	–	–
Боль в конечности	1 (3)	2 (7)	–	–
Примечание – НЯ – нежелательное явление; данные представлены в виде количества пациентов (%).				

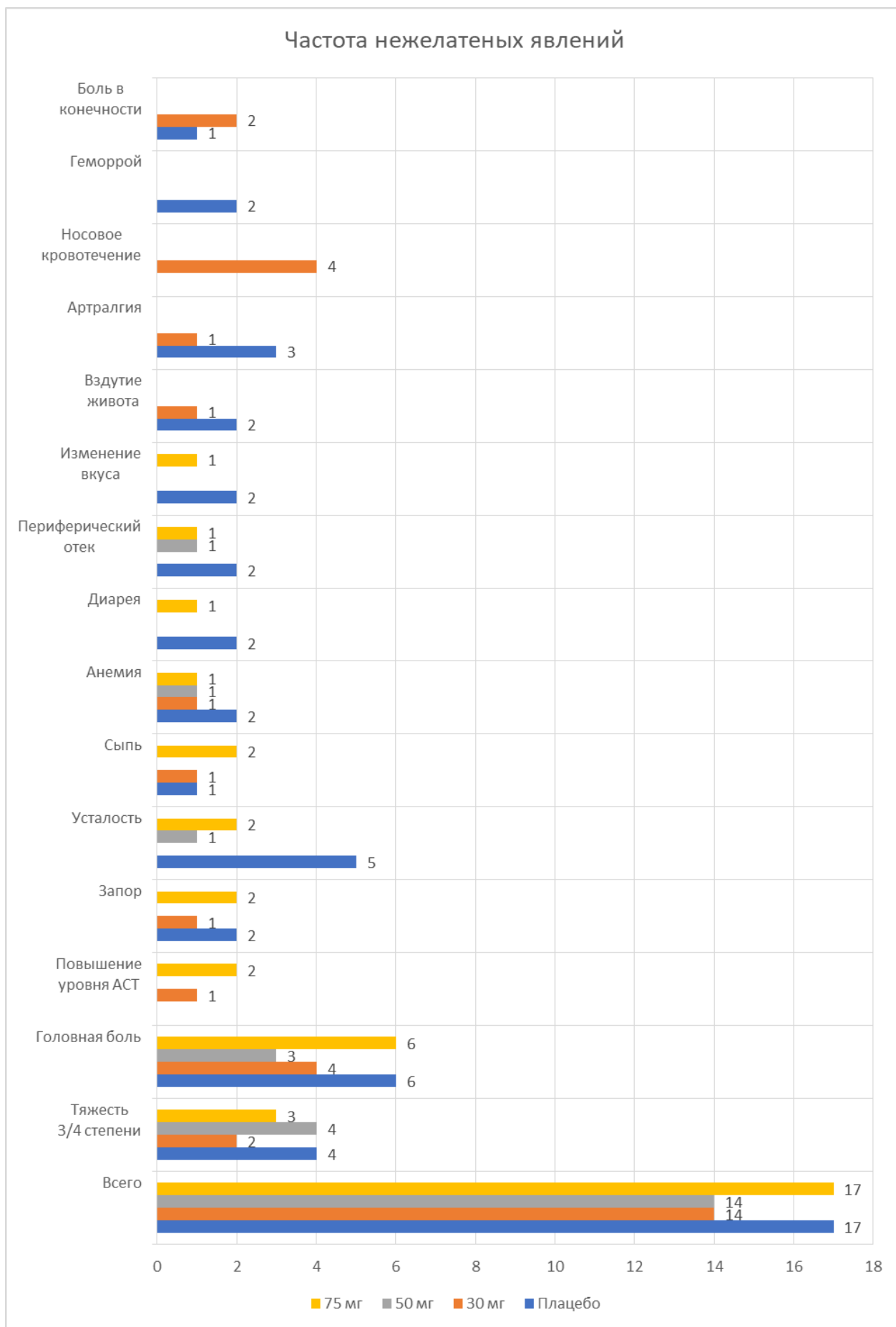


Рисунок 1.1 – Частота нежелательных явлений при терапии Элтромбопагом

Авторы исследования отметили, что частота возникновения НЯ была сопоставимой в группах, получавших плацебо и элтромбопаг [170].

В исследовании D. J. Kuter и соавторов, опубликованном в 2008 году, были изучены структура и частота возникновения нежелательных явлений (НЯ) при применении ромиплостима (Таблица 1.3). В ходе исследования не было обнаружено различий в частоте возникновения НЯ у пациентов с сохраненной или удаленной селезенкой [169].

Таблица 1.3 – Структура и встречаемость НЯ, развившихся во время применения ромиплостима у пациентов с сохраненной или удаленной селезенкой [169]

Нежелательное явление	Плацебо (n = 41)	Ромиплостим (n = 84)
Головная боль	13 (32%)	29 (35%)
Усталость	12 (29%)	28 (33%)
Носовое кровотечение	10 (24%)	27 (32%)
Артралгия	8 (20%)	22 (26%)
Кровоподтек	10 (24%)	21 (25%)
Петехии	9 (22%)	14 (17%)
Диарея	6 (15%)	14 (17%)
Инфекция верхних дыхательных путей	5 (12%)	14 (17%)
Бессонница	3 (7%)	13 (16%)
Миалгия	1 (2%)	12 (14%)
Боль в спине	4 (10%)	11 (13%)
Тошнота	4 (10%)	11 (13%)
Боль в конечностях	2 (5%)	11 (13%)
Кашель	7 (17%)	10 (12%)
Тревожность	5 (12%)	9 (11%)
Кровоточивость десен	5 (12%)	9 (11%)
Назофарингит	7 (17%)	7 (8%)
Подкожное кровоизлияние	6 (15%)	6 (7%)

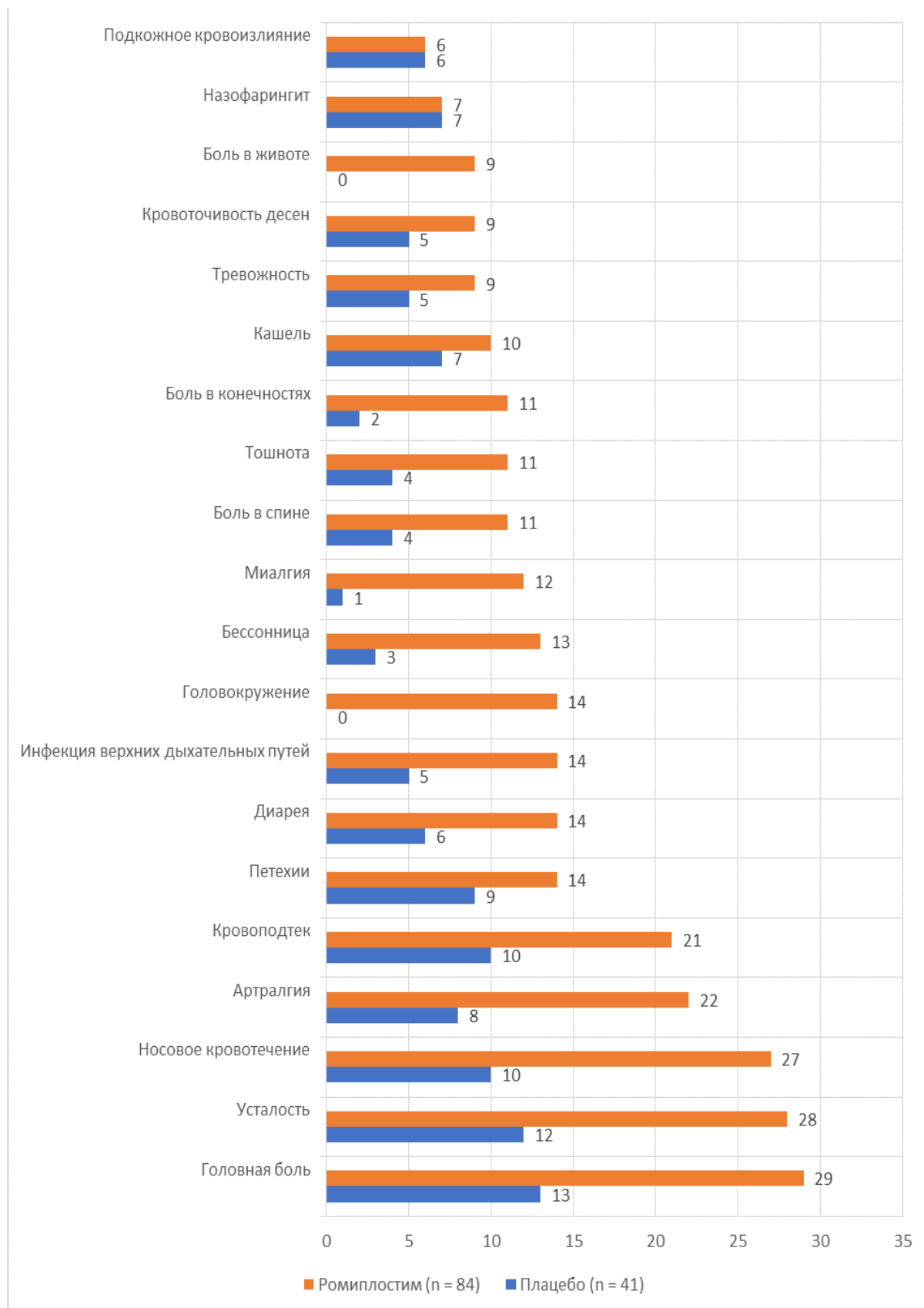


Рисунок 1.2 – Частота нежелательных явлений при терапии Элтромбопагом

S. L. Corman и его коллеги (2010) провели анализ данных о безопасности элтромбопага и определили частоту нежелательных явлений (НЯ) при его

использовании у пациентов с ИТП в дозировке 50 мг по сравнению с группой, получавшей плацебо.

Наиболее распространёнными НЯ были тошнота и рвота, которые наблюдались у 6% и 4% пациентов соответственно. Повышение активности АЛТ и АСТ отмечалось в 2% случаев, а катаракта развивалась у 3% пациентов. Эти изменения не наблюдались у пациентов, получавших плацебо. Авторы также подчеркнули, что гепатотоксичность, то есть изменение уровня печеночных трансаминаз, является характерной особенностью элтромбопага, которая не наблюдается при использовании ромиплостима [171].

Согласно исследованиям, проведённым в 2011 году Y. Zhang и соавторы проанализировали 153 публикации о клиническом применении элтромбопага, наиболее серьёзными побочными эффектами, возникающими у пациентов, принимающих этот препарат, являются фиброз костного мозга и гепатотоксичность. Наиболее частыми побочными реакциями являются тошнота, рвота, головная боль и усталость.

В исследованиях на животных было доказано, что элтромбопаг способен вызывать катаракту. Однако в клинических испытаниях, в которых пациенты принимали элтромбопаг в течение шести месяцев, частота развития катаракты была сопоставима с показателями у пациентов, получавших плацебо. При лечении элтромбопагом необходимо контролировать развитие катаракты как минимум ежегодно [172].

D. Çekdemir и соавторы в 2019 году провели многоцентровое исследование безопасности элтромбопага у пациентов с хронической иммунной тромбоцитопенией.

Средний возраст участников составил 43,9 лет. Из 285 пациентов, включенных в исследование, у 62 (21,8%) были выявлены нежелательные явления (НЯ). Среди наиболее распространенных НЯ были отмечены: головная боль – 21,6%; слабость – 13,7%; гепатотоксичность – 11,8%; тромбоз вен – 4,2%; тромбоз артерий – 1,7% [173].

G. Moulis и другие (2014) провели сравнительный анализ побочных эффектов (НЯ) при использовании ромиплостима и элтромбопага. Они обнаружили, что частота возникновения тромбозов обоих типов, а также неврологических, кожных осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы не различалась при применении этих препаратов.

Авторы обратили внимание на осложнения со стороны ЖКТ, где были замечены различия между препаратами. Частота их возникновения при использовании ромиплостима составила 2,33%, а при применении элтромбопага – 40% ($p < 0,0001$) [174].

Аватромбопаг – новый агонист тромбопоэтинового рецептора второго поколения. Его эффективность в лечении пациентов с хронической ИТП была доказана в клинических исследованиях.

При этом не было отмечено побочных эффектов, которые характерны для других препаратов этой группы, таких как катаракта и печеночная недостаточность [148].

В 2018 году W. Jurczak и другие учёные провели клиническое исследование третьей фазы, в котором изучили частоту возникновения побочных эффектов у пациентов, принимавших аватромбопаг (Таблица 1.4).

Таблица 1.4 – Структура НЯ возникших во время применения аватромбопага [175]

НЯ	Основное исследование				Основное исследование + расширение	
	Встречаемость, n (%)		Частота, скорректированная по экспозиции, %		Встречаемость, n (%)	Частота, скорректированная по экспозиции, %
	Плацебо	Аватромбопаг	Плацебо	Аватромбопаг	Аватромбопаг	
1	2	3	4	5	6	7
Любое НЯ	10 (58,8)	31 (96,9)	6,6	4,3	45 (95,7)	2,2
Головная боль	2 (11,8)	12 (37,5)	1,3	1,6	14 (29,8)	0,7
Кровоподтек	4 (23,5)	10 (31,3)	2,6	1,4	19 (40,4)	0,9
Инфекция верхних дыхательных путей	1 (5,9)	6 (18,8)	0,7	0,8	11 (23,4)	0,5

Продолжение Таблицы 1.4

1	2	3	4	5	6	7
Артралгия	0 (0)	4 (12,5)	0	0,5	5 (10,6)	0,2
Носовое кровотечение	3 (17,6)	4 (12,5)	2,0	0,5	8 (17,0)	0,4
Утомляемость	1 (5,9)	4 (12,5)	0,7	0,5	7 (14,9)	0,3
Кровоточивость десен	0 (0)	4 (12,5)	0	0,5	8 (17,0)	0,4
Петехии	1 (5,9)	4 (12,5)	0,7	0,5	7 (14,9)	0,3
Тромбоцитопения	0 (0)	2 (6,3)	0	0,3	9 (19,1)	0,4
Фарингит	1 (5,9)	0 (0)	0,7	0	6 (12,8)	0,3
Гипертензия	1 (5,9)	2 (6,3)	0,7	0,3	5 (10,6)	0,2
Назофарингит	0 (0)	3 (9,4)	0	0,4	5 (10,6)	0,2
Любое СНЯ	1 (5,9)	9 (28,1)	0,7	1,2	15 (31,9)	0,7
Головная боль	0 (0)	2 (6,3)	0	0,3	2 (4,3)	0,1
Рвота	0 (0)	2 (6,3)	0	0,3	2 (4,3)	0,1
Снижение количества тромбоцитов	0 (0)	1 (3,1)	0	0,1	2 (4,3)	0,1
Примечание – НЯ – нежелательное явление; СНЯ – серьезное нежелательное явление.						

В основном исследовании наиболее частыми побочными эффектами были головная боль, гематомы, инфекции верхних дыхательных путей, артралгия и другие. Однако частота побочных эффектов, скорректированная с учётом продолжительности терапии, была сопоставима или ниже, чем в группе плацебо. Авторы исследования отметили хорошую переносимость препарата [175].

Миелодиспластический синдром

На момент написания работы в доступных научных источниках не было обнаружено исследований, которые бы убедительно доказывали, что аТПО-р способен усугублять течение миелодиспластического синдрома (МДС) [176].

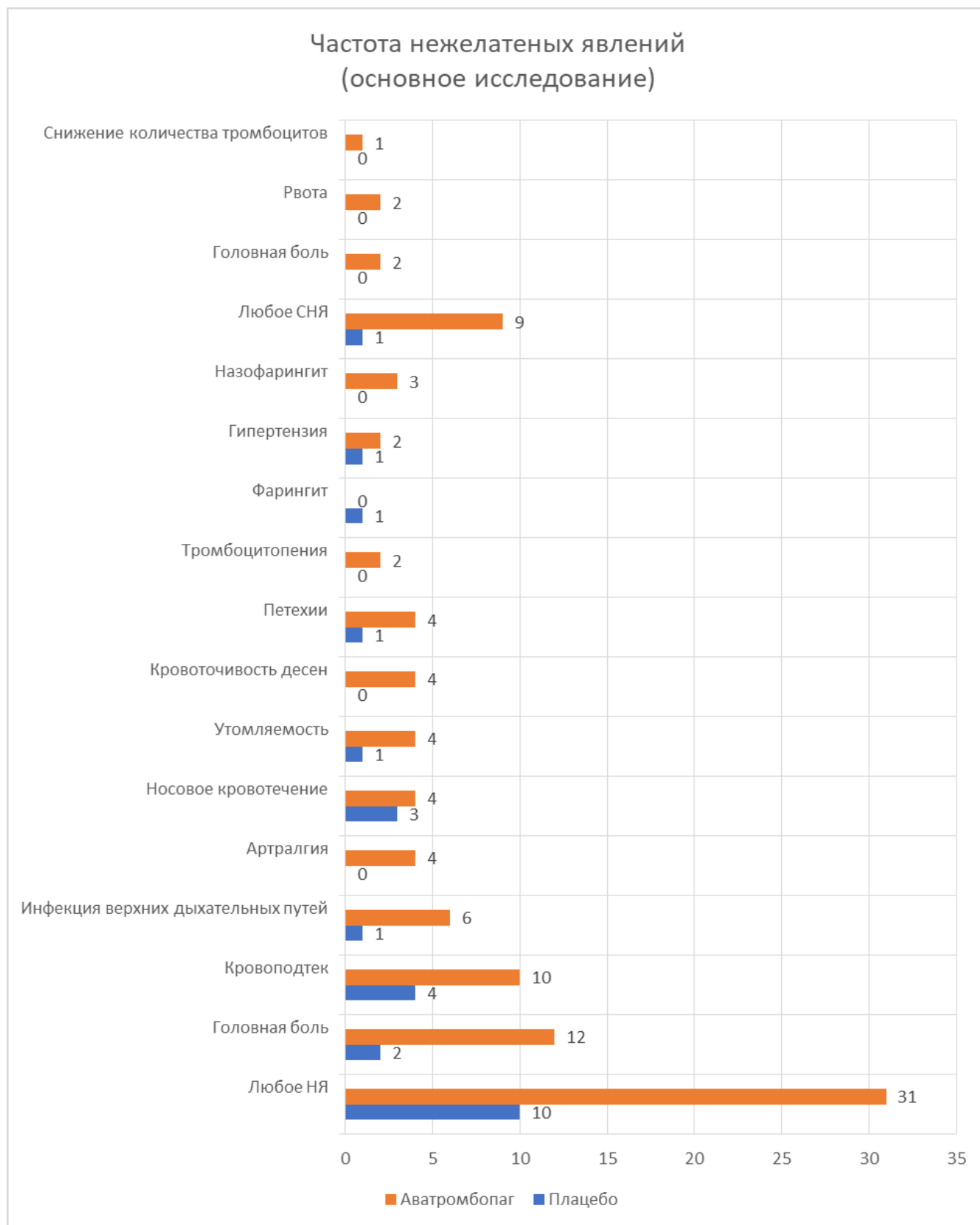


Рисунок 1.3 – Частота нежелательных явлений при терапии Аватромбопагом

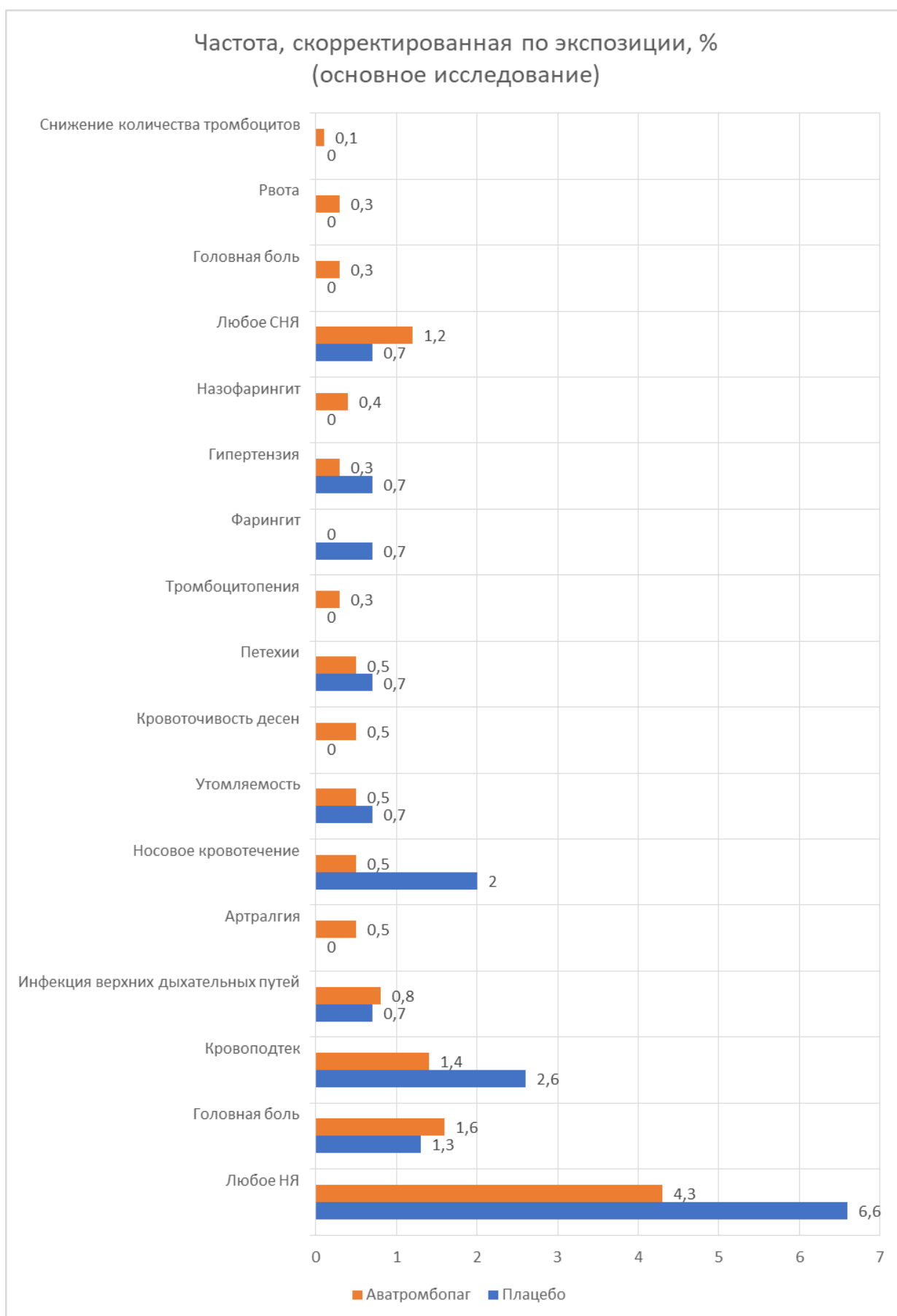
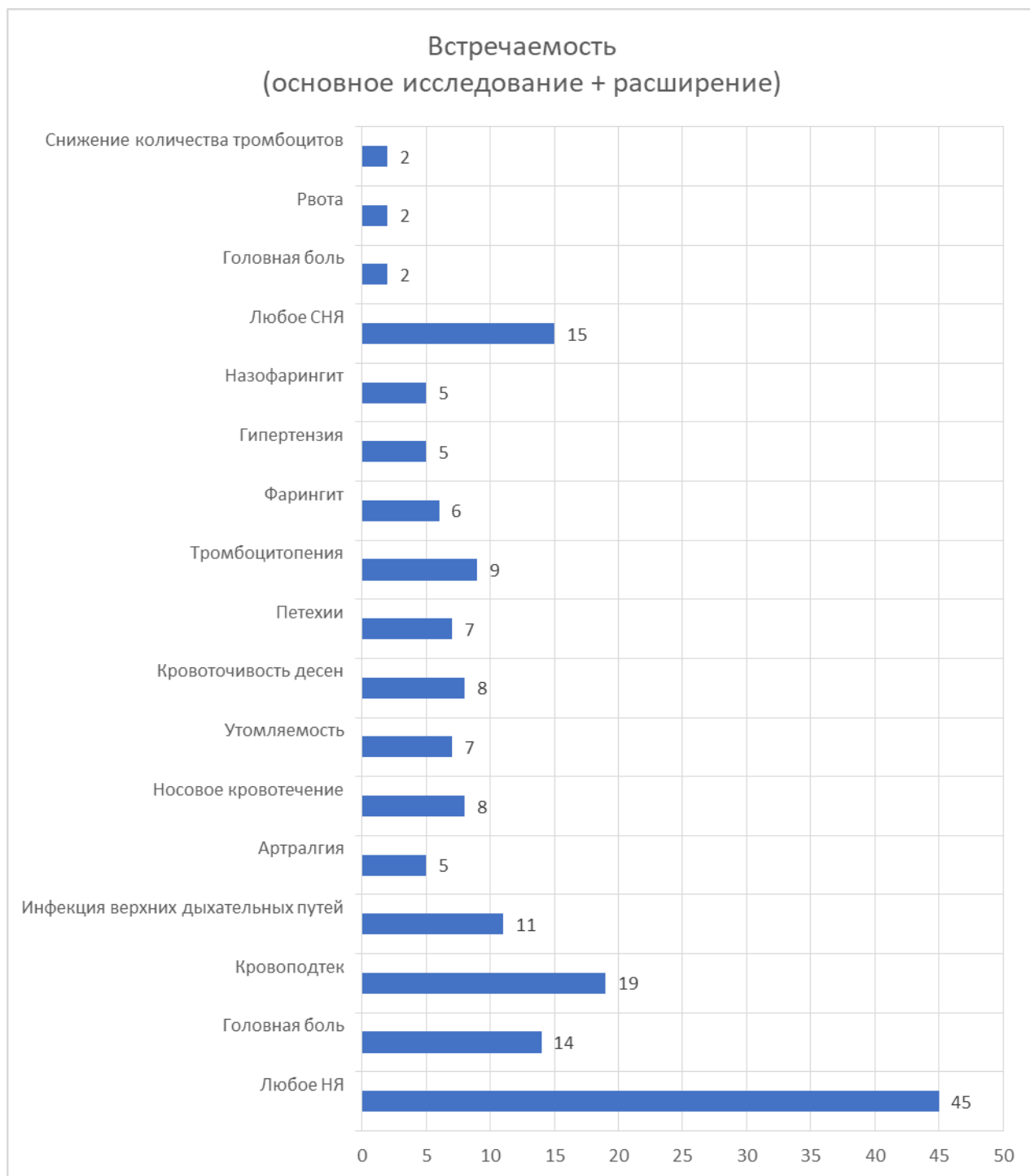


Рисунок 1.4 – Частота нежелательных явлений при терапии Аватромбопагом скорректированная по экспозиции, %



**Рисунок 1.5 – Встречаемость нежелательных явлений при терапии
Аватромбопагом**

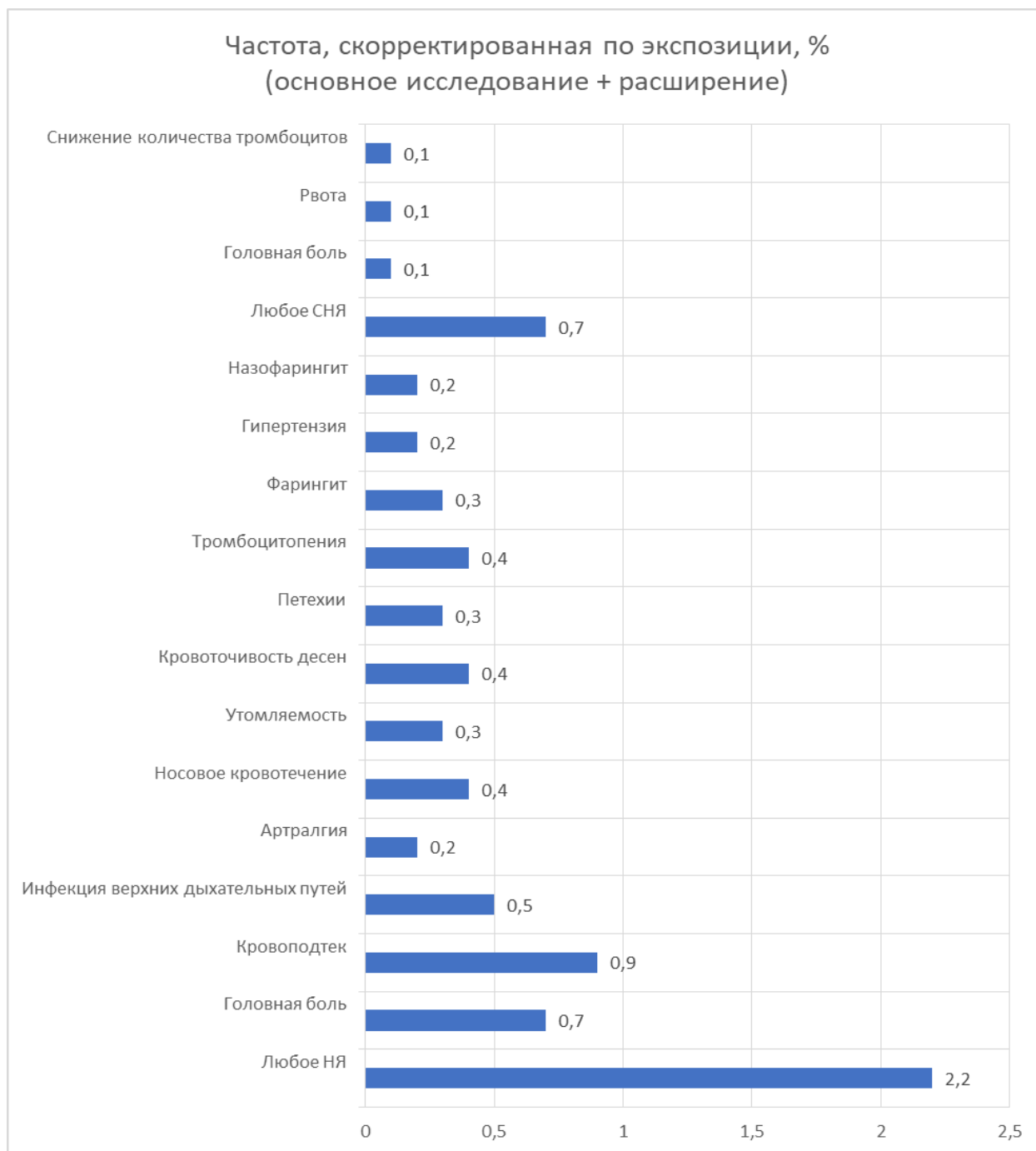


Рисунок 1.6 – Частота нежелательных явлений при терапии Аватромбопагом скорректированная по экспозиции, %

Однако, проведя метаанализ небольшого количества публикаций, было установлено, что применение аТПО-р может уменьшить количество необходимых переливаний тромбоцитарной массы у пациентов с МДС.(177). Также имеются отдельные сообщения о случаях, когда элтромбопаг оказывал влияние на дифференцировку мегакариоцитов (МКЦ) с повышенной экспрессией факторов транскрипции.

У пациентов, не ответивших на терапию, наблюдалась повышенная экспрессия гена Vcl-X и других генов, регулирующих процессы эритропоэза и метаболизма гема [178].

Тромбоэмболические события

ИТП связан с повышенным риском развития тромбоза, тромботических и тромбоэмболических осложнений. При использовании аТПО-р у пациентов с ИТП необходимо учитывать возможность возникновения этих осложнений. Некоторые долгосрочные нерандомизированные исследования показали, что у пациентов с ИТП, получающих аТПО-р, риск развития тромбоза несколько выше, чем у тех, кто принимает иммунодепрессанты [152].

В долгосрочных исследованиях аватромбопага, элтромбопага и ромиплостина у больных ИТП частота развития тромбоэмболических событий была сопоставимой и оценивалась примерно в 6–7%. При этом не было обнаружено четкой связи между количеством тромбоцитов и риском тромбоза [46, 75, 167, 179–181]. Однако следует отметить, что существует потенциальный риск развития тромбоэмболических событий у пациентов, принимающих Ромиплостим, по сравнению с группой плацебо, особенно среди лиц старше 60 лет [46, 161, 175, 181].

Фиброз ретикулина

Исследования, проведённые с участием множества пациентов, которые получали аТПО-р, показали, что этот препарат обладает низким риском возникновения обратимого фиброза ретикулина в костном мозге. При этом риск развития фиброза коллагена остаётся низким.

Также существует небольшой риск возникновения миелоидных злокачественных новообразований у таких пациентов [152]. В большинстве случаев уровень фиброза остаётся неизменным во время лечения аТПО-р, но имеет тенденцию к небольшому снижению.

Ретикулиновый фиброз наблюдается в 10–50% случаев (степень 1 или степень по Баумайстеру < 2). Тяжёлые степени фиброза ретикулина крайне редко встречаются в исследованиях с использованием аТПО-р [182].

Повышение уровня трансаминаз

У 10% пациентов, принимающих элтромбопаг, может повышаться уровень трансаминаз. Обычно это происходит в первый год лечения. При длительном использовании примерно у 4% пациентов может наблюдаться гипербилирубинемия [167, 182]. Во время лечения элтромбопагом рекомендуется регулярно сдавать анализы, чтобы контролировать функцию печени [167].

В ходе четырёх клинических исследований с участием 128 пациентов, проходивших лечение аватромбопагом, были выявлены незначительные изменения (2–3-й степени) в показателях функциональных тестов печени. Эти изменения наблюдались у 7 пациентов (5,5%).

Однако у большинства из них показатели вернулись к норме без необходимости прерывать лечение или снижать дозу препарата. Не было зафиксировано случаев отклонений 4-й степени или повышения уровня билирубина.

Таким образом, в клиническом исследовании не было выявлено клинически значимой гепатотоксичности аватромбопага у взрослых пациентов с ИТП (175).

В отличие от элтромбопага, при лечении аватромбопагом и ромиплостимом не требуется мониторинг функции печени [166, 179].

Развитие катаракты

В трех объединенных исследованиях элтромбопага у пациентов с хронической ИТП было зафиксировано развитие катаракты. Этот показатель оказался выше, чем в группе плацебо (8% против 5%), но при этом частота возникновения катаракты в группе элтромбопага была сопоставима с таковой в группе плацебо [167].

Комплексный анализ безопасности данных 14 клинических исследований ромиплостима выявил 34 случая катаракты (2,2 случая на 100 пациенто-лет) у больных, получавших ромиплостим, по сравнению с одним случаем катаракты в объединенных контрольных группах (0,9 случаев на 100 пациенто-лет).

В клинических исследованиях аватромбопаг не было зарегистрировано случаев развития катаракты у пациентов, получавших аватромбопаг [175] (Таблица 1.5).

Таблица 1.5 – Побочные эффекты агонистов ТПО-р при ИТП, зарегистрированные в клинических исследованиях

	Аватромбопаг	Элтромбопаг	Ромиплостим
Ретикулиновый фиброз	Не сообщалось	6% пациентов за 2 года наблюдения	6% (8/142) в течение медианы 69 недель наблюдения
Тромбозы/тромбоэмболические явления	7% (9/128)	6% (46/763)	5.9% (39/653)
Повышение печеночных трансаминаз	АЛТ (3.1%), АСТ (2.3%), ГГТ (2.3%)	АЛТ (5%), АСТ (4%), билирубин (4%)	Не сообщалось
Взаимодействие с катионами	Нет хелатирующей способности	Хелаты с кальцием и железом	Нет хелатирующей способности
Катаракта	Не сообщалось	7%	До 9% за 8-летний период наблюдения; 2,2 случая на 100 пациенто-лет
Изменение пигментации кожи	Не сообщалось	Постмаркетинговые сообщения о гиперпигментации и желтушности кожи	Не сообщалось

В 2022 году в России был зарегистрирован препарат Доптелет® (торговое название «Сведиш Орфан Биовитрум АБ») на основе аватромбопага. Он предназначен для лечения тромбоцитопении у взрослых пациентов с хроническими заболеваниями печени, которые готовятся к плановой инвазивной процедуре, а также у пациентов с первичной хронической ИТП, не достигших ответа от предыдущей терапии [179]. На данный момент аватромбопаг, зарегистрированный в Российской Федерации представлен препаратом Троплостим®(Мирфарм РФ) [163].

1.2.7. Терапия пациентов с иммунной тромбоцитопенией 3-й линии

В случае отсутствия эффективности оперативного вмешательства возможно применение ритуксимаба. Препарат представляет собой моноклональное антитело

к CD20, или других методов иммуносупрессивной терапии, вызывающий деплецию В-лимфоцитов [183].

1.3. Рефрактерная иммунная тромбоцитопения

Несмотря на разнообразие терапевтических подходов, существует небольшая группа пациентов с хронической иммунной тромбоцитопенией (ИТП), которые не отвечают на проводимое лечение. Это свидетельствует о том, что их иммунная система не отвечает ни на иммуносупрессивные препараты, ни на стимуляторы тромбоцитопоэза (например, ТРО-агонисты). У пациентов с рефрактерной формой ИТП также отмечается низкая эффективность脾эктомии. В связи с этим возникает необходимость в разработке новых подходов к диагностике и терапии данного заболевания.

Лечение рефрактерной иммунной тромбоцитопении представляет собой значимую проблему в повседневной клинической практике. Углублённое понимание клинического спектра и молекулярных механизмов, лежащих в основе ИТП, а также расширение опыта применения препаратов, воздействующих на иммунную дисрегуляцию, могут открыть новые перспективы в терапии трудно поддающейся лечению рефрактерной иммунной тромбоцитопении.

Одной из ключевых задач в лечении рефрактерной ИТП является идентификация молекулярных мишеней, которые могут быть эффективно блокированы для восстановления нормального гемостаза. Исследования в этой области активно ведутся, и уже достигнуты определённые успехи. Например, были выявлены антитела, специфически направленные против тромбоцитов, которые могут быть использованы для их элиминации из кровотока.

Кроме того, исследуются возможности применения клеточной терапии, включая трансплантацию костного мозга или введение аутологичных Т-клеток, модифицированных для усиления их способности распознавать и уничтожать аномальные тромбоциты. Эти подходы находятся на стадии клинических испытаний и обещают стать прорывом в лечении рефрактерной ИТП.

Важно отметить, что успешное лечение рефрактерной ИТП требует комплексного подхода, включающего не только медикаментозную терапию, но и коррекцию образа жизни, питание и физическую активность. Психологическая поддержка также играет важную роль, поскольку пациенты с рефрактерной ИТП часто испытывают стресс и тревогу из-за неопределённости своего состояния и возможных осложнений. Лечение рефрактерной иммунной тромбоцитопении представляет собой сложную и многогранную задачу, требующую междисциплинарного подхода и постоянного поиска новых решений. Несмотря на существующие трудности, современные достижения в медицине и биологии дают надежду на то, что в ближайшем будущем будут разработаны эффективные методы лечения этого заболевания, которые позволят улучшить качество жизни пациентов и снизить риск осложнений [147, 184–187].

1.4. Беременность и иммунная тромбоцитопения

Как и любое другое заболевание и состояние ИТП может возникнуть во время беременности, а также рецидивировать или усугубляться у женщин, ранее уже страдавших от него [33, 34, 97, 188–191]. Беременность у пациенток с ИТП не является противопоказанием, но предпочтительна в период ремиссии и клинко-гематологической компенсации данного заболевания, а также при его лёгкой форме, не требующей медикаментозного вмешательства [33, 34, 76, 191, 192]. В случае резистентных и рефрактерных форм ИТП, сопровождающихся тяжёлым геморрагическим синдромом, беременность не рекомендуется [33, 34, 97, 188–191]. Прерывание беременности недопустимо без наличия акушерских показаний, обусловленных исключительно тромбоцитопенией и геморрагическим синдромом. При установленном диагнозе тщательное планирование беременности представляет собой фундаментальный аспект, обеспечивающий её успешное протекание и родоразрешение. После родоразрешения женщина и ребенок должны быть обследованы на наличие антител к тромбоцитам, при наличии отказаться от

грудного вскармливания из-за риска передачи антител к тромбоцитам новорожденному с последующим геморрагическим синдромом [33, 34].

1.4.1. Дифференциальная диагностика иммунной тромбоцитопении с состояниями, представляющими угрозу для жизни, в акушерской практике

Тромбоцитопения у беременных может быть следствием различных заболеваний и состояний как гематологического, так и негематологического характера. К ним относятся: гестационная тромбоцитопения, являющаяся вариантом нормы, иммунная тромбоцитопения (ИТП), II тип болезни Виллебранда, тромботическая микроангиопатия (ТМА), тяжёлые формы преэклампсии (ПЭ) и HELLP-синдрома, вызванные микрососудистыми тромбозами, которые являются проявлениями ТМА [193–195]. В целях предотвращения материнской смертности, обеспечения своевременности и адекватности лечения угрожающих жизни состояний, дифференциальную диагностику тромбоцитопений необходимо проводить у всех беременных женщин, у которых наблюдается снижение уровня тромбоцитов более чем на 25% от исходного значения [193–195].

1.4.2. Ведение беременности у пациенток с иммунной тромбоцитопенией

Беременные женщины, страдающие идиопатической тромбоцитопенической пурпурой, должны находиться под наблюдением двух специалистов: акушера-гинеколога и гематолога. В первую очередь проводится оценка общего состояния пациентки, включающая анализ наличия кровотечений, достаточности уровня тромбоцитов и возможных сопутствующих заболеваний. После этого проводится более детальное обследование. Наблюдение рекомендуется проводить с периодичностью раз в одну-две недели [33, 34].

Для беременных женщин, страдающих тяжёлой и резистентной формой идиопатической тромбоцитопенической пурпурой (ИТП), необходимо проведение терапевтических мероприятий в качестве подготовки к зачатию, а также

планирование беременности на период ремиссии или клинико-гематологической компенсации [33, 34, 97, 189, 190].

1.4.3. Лечение беременных с иммунной тромбоцитопенией

Целью терапии беременных, страдающих иммунной тромбоцитопенией, является достижение минимального уровня тромбоцитов, обеспечивающего безопасное вынашивание и родоразрешение.

Показаниями к проведению терапии являются геморрагический синдром различной степени выраженности при уровне тромбоцитов менее $30 \times 10^9/\text{л}$ или тромбоцитопения менее $30 \times 10^9/\text{л}$ без геморрагического синдрома [33, 34, 189].

Беременным, страдающим ИТП в состоянии ремиссии или клинической компенсации, то есть при отсутствии геморрагического синдрома и уровне тромбоцитов выше $30\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$, показано лишь динамическое наблюдение с применением ангиопротекторной и фитотерапии [33, 34, 97, 189, 190].

Препараты, применяемые для лечения беременных с (ИТП), аналогичны тем, которые используются у женщин вне беременности: глюкокортикостероиды, внутривенные иммуноглобулины, их комбинация, а также спленэктомия (в редких случаях в I и II триместрах по жизненным показаниям). Назначение глюкокортикостероидов до 16-й недели беременности нежелательно, и основными терапевтическими препаратами являются внутривенные иммуноглобулины. Стимуляторы гемопоэза (другие системные гемостатики) и гемостатические средства (другие системные гемостатики) не рекомендуются из-за риска тератогенности, включая элтромбопаг, ромиплостим, аватромбопаг, ритуксимаб и другие противоопухолевые средства и иммуносупрессанты [34, 34, 76, 189–191, 193–196]. В соответствии с актуальными международными протоколами, использование агонистов тромбопоэтиновых рецепторов может быть рассмотрено в качестве альтернативного метода лечения на поздних сроках беременности, когда иные терапевтические подходы оказываются неэффективными [196, 197].

Ритуксимаб в стандартной дозе 375 мг/м² 1 раз в неделю внутривенно в течение 4 недель или 1000 мг 1 раз в две недели внутривенно (2 введения) может применяться до и во время беременности. Однако лечение этим препаратом сопряжено с риском перинатальной и неонатальной иммуносупрессии и инфекций [198].

1.5. Особенности отдельных патогенетических механизмов при иммунной тромбоцитопении

1.5.1. Патофизиология иммунной тромбоцитопении

Одним из ключевых этапов патофизиологического развития иммунной тромбоцитопении (ИТП) является утрата иммунологической толерантности к антигенам собственных тромбоцитов [13].

В рамках проведенных исследований было выявлено, что при иммунной тромбоцитопении наблюдается дисрегуляция Т-клеточного ответа, что приводит к нарушению баланса Т-хелперов (Th1/Th2). Это, в свою очередь, способствует ускоренной пролиферации и гиперактивности цитотоксических Т-лимфоцитов [199, 200].

В условиях усиленного разрушения тромбоцитов наблюдается повышенная выживаемость В-лимфоцитов. Это приводит к увеличению продукции аутоантител и ускорению элиминации тромбоцитов [201].

Аутоантитела, взаимодействуя с тромбоцитами, активируют процессы фагоцитоза, апоптоза, комплемент-зависимой цитотоксичности, а также нарушают процессы мегакариопоэза и тромбоцитопоэза, что приводит к изменениям в функционировании системы гемостаза и микроциркуляции

1.5.2. Fc-опосредованный механизм гибели тромбоцитов

Деструкция тромбоцитов в селезёнке, в первую очередь, опосредуется механизмами, связанными с Fc-фрагментами иммуноглобулинов (Ig). Однако в

последние годы были выявлены новые механизмы, не зависящие от Fc-опосредованной гибели клеток [204–206].

В ходе одного исследования было обнаружено, что аутоантитела способны вызывать изменения в гликанах, расположенных на поверхности тромбоцитов. Эти изменения распознаются рецепторами Эшвелла – Морелла, которые присутствуют на гепатоцитах, что, в свою очередь, приводит к ускоренному выведению тромбоцитов из печени [207].

Было установлено, что CD8⁺ Т-клетки у пациентов с иммунной тромбоцитопенией инициируют фагоцитоз тромбоцитов гепатоцитами [208].

Это может объяснить потенциальный механизм недостаточной эффективности спленэктомии у некоторых пациентов с ИТП. В ретроспективном исследовании, включавшем 61 пациента с ИТП, было установлено, что десенсиализация тромбоцитов и последующее снижение их количества в ответ на терапию препаратами первой линии не зависят от какого-либо Fc-опосредованного механизма [209].

В исследовании, проведенном М. Е. Quach и коллегами, была выявлена статистически значимая корреляция между отсутствием ответа на терапию и повышенной продукцией аутоантител, направленных против лигандсвязывающего домена GPIIb/IX у пациентов с иммунной тромбоцитопенией [210].

Данный тип взаимодействия приводит к активации GPIIb/IX путем перекрестного связывания тромбоцитарных рецепторов, что способствует раскрытию механосенсорного домена и дегрануляции тромбоцитов. Это служит дополнительным подтверждением Fc-независимого механизма активации.

В недавнем исследовании было установлено, что новые эффекторные функции аутоантител при ИТП играют значительную роль в модуляции заболевания и могут оказывать влияние на его клинические исходы у пациентов. В частности, было выявлено, что определённая подгруппа аутоантител способствует отщеплению остатков сиаловой кислоты с поверхности тромбоцитов и мегакариоцитов.

Дополнительно, было обнаружено, что аутоантителопосредованное десИАлирование препятствует взаимодействию клеточных белков с внеклеточным матриксом, что приводит к нарушению адгезии тромбоцитов и дифференцировки мегакариоцитов [211].

Ингибирование сиАлидазы представляет собой потенциальный терапевтический подход, который может быть интегрирован в комплекс лечебных мероприятий для повышения уровня тромбоцитов у пациентов с резистентностью к традиционным методам лечения.

1.5.3. Апоптоз и жизненный цикл тромбоцитов

В рамках изучения тромбоцитов, их жизненного цикла и патофизиологических процессов, связанных с иммунной тромбоцитопенией, было установлено, что внутренний путь апоптоза играет ключевую роль. Результаты множества исследований демонстрируют влияние ИТП-зависимых аутоантител на регуляцию апоптоза тромбоцитов и задействованные молекулярные механизмы.

Существует значительное количество доказательств, подтверждающих участие различных маркеров апоптоза в процессе апоптоза тромбоцитов при ИТП. К таким маркерам относятся воздействие фосфатидилсерина на клеточную мембрану, деполяризация митохондриального трансмембранного потенциала, изменения в экспрессии белков семейства Bcl-2, активация каспаз 3 и 9 и реализации апоптоза [212, 213]. Исследования показывают, что микроРНК могут влиять на патогенез иммунной тромбоцитопении (ИТП) путем модуляции иммунного дисбаланса между регуляторными Т-клетками (Treg) и провоспалительными Т-хелперами 17 (Th17).

МикроРНК (miRNA) представляют собой короткие некодирующие РНК, которые играют важную роль в регуляции экспрессии генов.

Ключевым механизмом, посредством которого микроРНК влияют на этот процесс, является дисрегуляция клеточного пути NR4A3/Foxp3. NR4A3 является транскрипционным фактором, который регулирует экспрессию генов, связанных с

иммунным ответом и гомеостазом Т-клеток. Foxp3, в свою очередь, является маркером Treg и играет важную роль в поддержании иммунологической толерантности. МикроРНК могут воздействовать на эти ключевые регуляторы, изменяя их экспрессию и активность. Это, в свою очередь, может приводить к нарушению баланса между Treg и Th17, что способствует развитию иммунного дисбаланса и усугублению симптомов ИТП.(214) В дополнение к этому, продемонстрировано, что активация сигнального пути PD-1/PD-L1 посредством ауторегуляторного белка sPD-L1 способна восстановить гомеостаз иммунных клеток Th1/Th2 и Treg/Th17 у больных иммунной тромбоцитопенией [215].

В результате проведенного исследования установлено, что дисбаланс субпопуляций Т-хелперов (Th1 и Th2) может быть связан с нарушением регуляции плазматоидных и миелоидных дендритных клеток. Эти клетки играют ключевую роль в адаптивном иммунном ответе, представляя антигены Т-клеткам и активируя их для выработки специфических антител и цитокинов. Нарушение их баланса может привести к различным патологическим состояниям, включая аутоиммунные заболевания, хронические воспалительные процессы и онкологические заболевания.

Исследование выявило, что изменения в субпопуляциях Th1 и Th2 могут быть вызваны нарушением функции дендритных клеток, особенно их способностью к захвату и презентации антигенов. Плазматоидные дендритные клетки (pDC) играют важную роль в выработке интерферонов типа I, которые являются основными индукторами врожденного иммунного ответа. Миелоидные дендритные клетки (mDC), в свою очередь, специализируются на презентации антигенов Т-клеткам и активации адаптивного иммунного ответа. Нарушение регуляции pDC и mDC может быть связано с генетическими факторами, эпигенетическими изменениями, воздействием патогенов или другими внешними факторами. Например, вирусы, такие как вирус Эпштейна-Барр, могут вызывать изменения в экспрессии генов, регулирующих функцию дендритных клеток, что приводит к дисбалансу Th1 и Th2 [216].

Также установлено, что применение иммуноглобулинов (Ig) эффективно уменьшает апоптоз тромбоцитов как у пациентов взрослого возраста, так и у детей [217, 218].

1.5.4. Антитромбоцитарные антитела

В ходе недавнего исследования не были выявлены апоптотические тромбоциты у пациентов с иммунной тромбоцитопенией, у которых обнаружены антитела к гликопротеину Ib/IX (GPIb/IX), однако такие тромбоциты были выявлены у пациентов с антителами к гликопротеину IIb/IIIa (GPIIb/IIIa). Это свидетельствует о возможной значимости специфичности аутоантител в патогенезе данного заболевания.

Апоптотические тромбоциты, или тромбоциты, подвергшиеся запрограммированной клеточной смерти, играют важную роль в патогенезе ИТП. Их наличие может указывать на активацию иммунной системы и повреждение тромбоцитов. Однако в данном исследовании у пациентов с антителами к GPIb/IX апоптотические тромбоциты не были обнаружены. Это может быть связано с различными факторами, включая особенности иммунной системы пациентов или специфичность аутоантител.

Антитела к GPIb/IX являются важным диагностическим маркером ИТП и играют ключевую роль в патогенезе заболевания. Они могут вызывать активацию тромбоцитов и их агрегацию, что приводит к снижению количества тромбоцитов в крови и развитию клинических симптомов ИТП. Однако отсутствие апоптотических тромбоцитов у пациентов с антителами к GPIb/IX может указывать на то, что эти антитела не вызывают значительного повреждения тромбоцитов или что другие механизмы патогенеза ИТП играют более важную роль.

С другой стороны, у пациентов с антителами к GPIIb/IIIa были обнаружены апоптотические тромбоциты. Это может свидетельствовать о том, что эти антитела вызывают более значительное повреждение тромбоцитов и активацию иммунной системы. Однако для окончательных выводов необходимо провести дополнительные исследования, чтобы подтвердить эти результаты и выяснить

механизмы, лежащие в основе апоптоза тромбоцитов у пациентов с антителами к GPIIb/IIIa.

Таким образом, исследование показало, что специфичность аутоантител может играть важную роль в патогенезе ИТП [219].

Аутоантитела, синтезируемые при иммунной тромбоцитопении, оказывают многогранное воздействие на тромбоциты, включая их выживание и дифференциацию из мегакариоцитов. В ходе экспериментальных исследований было установлено, что аутоантитела специфически взаимодействуют с мегакариоцитами, нарушая их нормальное созревание. Это, в свою очередь, приводит к снижению продукции тромбоцитов [220, 221].

В условиях *in vitro* было установлено, что аутоантитела оказывают ингибирующее воздействие на продукцию тромбоцитов, нарушая процесс мегакариопоэза и созревания тромбоцитов (тромбоцитопоэз) [222, 223].

На текущий момент роль апоптоза мегакариоцитов в патофизиологии иммунной тромбоцитопении (ИТП) остается недостаточно исследованной. Более ранние и недавние работы, посвященные изучению механизмов апоптоза в патогенезе данного заболевания, продемонстрировали противоречивые результаты. В частности, было установлено, что применение свежесамороженной плазмы при ИТП способствует снижению уровня апоптоза мегакариоцитов [224].

Кроветворные стволовые клетки, полученные из пуповинной крови здоровых доноров, были культивированы в присутствии плазмы пациентов с иммунной тромбоцитопенией. В результате наблюдалось снижение уровня апоптоза, уменьшение экспрессии лиганда, индуцирующего апоптоз, связанного с фактором некроза опухоли (TRAIL), а также увеличение экспрессии антиапоптотического белка Bcl-xL в дифференцированных мегакариоцитах [225].

В ходе ранее проведенного исследования *in vivo* было выявлено, что мегакариоциты подвергаются усиленному апоптозу в условиях воздействия аутоантител. Этот процесс был детально изучен с использованием различных моделей и методов, включая иммунофлуоресцентное окрашивание и анализ экспрессии генов. Результаты показали, что аутоантитела специфически

нацеливаются на поверхностные маркеры мегакариоцитов, такие как CD41 и CD61, что приводит к активации каскадов сигнальных путей, связанных с апоптозом. Дополнительно было обнаружено, что аутоантитела вызывают дегрануляцию мегакариоцитов, что приводит к высвобождению тромбоцитов в кровотоки. Это явление было подтверждено анализом уровня тромбоцитов в плазме крови мышей, получавших аутоантитела. Кроме того, было отмечено, что усиленный апоптоз мегакариоцитов сопровождается изменениями в морфологии клеток, включая уменьшение размера и фрагментацию ядра.

Для более глубокого понимания механизмов, лежащих в основе апоптоза мегакариоцитов под воздействием аутоантител, были проведены исследования на уровне отдельных клеток и молекулярных взаимодействий. Было установлено, что аутоантитела активируют каспазы, ключевые ферменты, участвующие в апоптотическом каскаде. Кроме того, аутоантитела индуцируют экспрессию проапоптотических белков, таких как Bax и p53, в мегакариоцитах.

В рамках исследования также было изучено влияние аутоантител на микроокружение мегакариоцитов. Было обнаружено, что аутоантитела изменяют экспрессию молекул клеточной адгезии и факторов роста в костном мозге, что может способствовать нарушению взаимодействия мегакариоцитов с окружающими клетками и тканями [226].

По данным исследования аспиратов костного мозга пациентов с ИТП, обнаружено, что усиление апоптоза напрямую связано с фрагментацией ядер тромбоцитов. Фрагментация ядер является ключевым индикатором апоптоза и представляет собой процесс, при котором ДНК в ядре разрывается на мелкие фрагменты. Эти фрагменты затем упаковываются в апоптотические тельца, которые распознаются и фагоцитируются резидентными макрофагами.

Конденсация хроматина, сопровождающая апоптоз, приводит к уплотнению генетического материала внутри ядра, что делает его более компактным и менее доступным для транскрипции. Это, в свою очередь, способствует активации каспазы 3, ключевого фермента в каскаде каспаз, который играет центральную роль

в запуске апоптоза. Активация каспазы 3 инициирует серию протеолитических реакций, которые приводят к дальнейшему разрушению клетки.

Фагоцитоз полиплоидных клеток макрофагами в костном мозге является важным этапом в процессе очистки костного мозга от аномальных клеток. Полиплоидные клетки, то есть клетки с увеличенным числом хромосом, могут быть результатом различных нарушений в клеточном цикле. В случае ИТП, усиление апоптоза и фрагментация ядер способствуют образованию большого количества полиплоидных тромбоцитов, которые затем фагоцитируются макрофагами.

Этот процесс фагоцитоза регулируется различными сигнальными путями и факторами, включая цитокины и хемокины, которые привлекают макрофаги к местам скопления апоптотических клеток. Таким образом, усиление апоптоза и фрагментация ядер тромбоцитов в костном мозге пациентов с ИТП являются важными механизмами, способствующими поддержанию гомеостаза тромбоцитов и предотвращению развития тромбоцитопении [226].

В другом недавнем исследовании показано, что снижение апоптоза мегакариоцитов происходит в образцах костного мозга, полученных от пациентов с иммунной тромбоцитопенией. У этих пациентов апоптоз мегакариоцитов был снижен по сравнению с контрольной группой. Аналогично, апоптоз мегакариоцитов был снижен у пациентов с ИТП и миелодиспластическим синдромом. Эти результаты предполагают связь апоптоза мегакариоцитов с выработкой тромбоцитов.

Снижение апоптоза мегакариоцитов может привести к увеличению их числа и, как следствие, к повышению уровня тромбоцитов в крови. Однако, несмотря на это, у пациентов с ИТП наблюдается тенденция к тромбоцитопении. Это может быть связано с другими факторами, такими как нарушение функции мегакариоцитов или их недостаточная активация для образования тромбоцитов.

Исследования также показывают, что у пациентов с ИТП наблюдается повышенный уровень тромбоцитов в селезенке. Это может быть связано с тем, что селезенка является основным местом утилизации тромбоцитов в организме. При ИТП селезенка может увеличиваться в размерах и активно захватывать

тромбоциты, что приводит к их дефициту в периферической крови. Установлено, что снижение апоптоза мегакариоцитов является одним из факторов, способствующих развитию тромбоцитопении при ИТП. Однако для полного понимания патогенеза этого заболевания необходимо учитывать и другие механизмы, такие как нарушение функции мегакариоцитов и их недостаточная активация [227].

1.5.5. Роль митохондрий в патогенезе иммунной тромбоцитопении

Некоторые исследователи также отмечают роль митохондрий в патогенезе ИТП. В исследовании Y. Ноу и соавторов обнаружено, что функциональная активность клеток-супрессоров миелоидного происхождения (MDSC) у пациентов, у которых не получен ответ на терапию высокими дозами дексаметазона, была снижена, однако механизм и причины этого явления были до конца не ясны.

Дальнейшие исследования показали, что митохондрии играют важную роль в регуляции иммунного ответа и апоптоза клеток. Нарушение функции митохондрий может привести к дисбалансу в иммунной системе, что способствует развитию аутоиммунных заболеваний, таких как ИТП.

Одним из возможных механизмов, связывающих митохондрии и ИТП, является нарушение метаболизма митохондрий, что приводит к увеличению производства активных форм кислорода (АФК). АФК могут повреждать клетки крови и способствовать их разрушению, что является характерным признаком ИТП.

Кроме того, митохондрии также участвуют в регуляции апоптоза клеток, и нарушение их функции может привести к снижению апоптоза клеток иммунной системы, что способствует развитию аутоиммунных процессов [228].

Лишь недавно в работе того же автора было установлено, что MDSC пациентов с ИТП имели более низкую экспрессию глюкокортикоидного рецептора (GR), который может транслоцироваться в митохондрии, чтобы регулировать транскрипцию митохондриальной ДНК и уровень окислительного фосфорилирования.

Более того, экспрессия генов, кодируемых CPT-1 и митохондриальной ДНК, была снижена в мышечных MDSC, обработанных GR-siRNA. Это открытие подчеркивает важность глюкокортикоидных рецепторов в поддержании нормального функционирования митохондрий и метаболизма.

Однако, несмотря на эти важные результаты, механизмы, посредством которых глюкокортикоидные рецепторы регулируют митохондриальную функцию в MDSC, остаются до конца не изученными [229].

1.5.6. Роль Т-клеток в патогенезе иммунной тромбоцитопении

В ходе недавнего исследования было установлено, что фолликулярные Т-хелперы (ТФХ) могут оказывать влияние на развитие хронической формы иммунной тромбоцитопении. Проведена оценка абсолютного количества ТФХ, экспрессии цитокинов, связанных с клетками CD4⁺, включая интерлейкины (IL) 2, 4, 10 и 21, а также уровней экспрессии регуляторных матричных РНК, таких как Bcl-6, c-Maf, Blimp-1 и PD-1, до и после лечения внутривенным иммуноглобулином (ВВИГ) и кортикостероидами. Использовались методы проточной цитометрии, иммуноферментный анализ (ELISA) и количественная полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией (кПЦР). Было выявлено, что у пациентов с ИТП до лечения наблюдается значительное увеличение частоты ТФХ по сравнению со здоровыми контрольными образцами ($p < 0,05$). После терапии у пациентов, ответивших на лечение ИТП, процент ТФХ существенно снизился ($p < 0,05$).

Корреляционный анализ показал обратную зависимость между количеством ТФХ и уровнем тромбоцитов в периферической крови. Циркулирующие ТФХ и цитокины, ассоциированные с клетками CD4, могут играть ключевую роль в патогенезе хронической ИТП. Это указывает на то, что чрезмерная активация ТФХ может способствовать развитию иммунопатологических процессов при ИТП [230].

Более того, обнаружено, что повышенное количество ТФХ коррелирует с повышенным количеством десиалированных тромбоцитов. Это говорит о том, что блокирование клеточных путей ТФХ может быть потенциальной терапевтической

мишенью. В частности, было выявлено, что ТФХ способствует активации тромбоцитов, что приводит к их агрегации и образованию тромбов. Десиалированные тромбоциты, в свою очередь, играют ключевую роль в развитии воспалительных процессов и атеросклероза. Таким образом, ингибирование ТФХ может предотвратить развитие сердечно-сосудистых заболеваний и других патологий, связанных с нарушением тромбоцитарного гемостаза.

Кроме того, исследования показали, что ТФХ участвует в регуляции иммунной системы, влияя на активацию и миграцию иммунных клеток. Это делает его потенциальной мишенью для разработки новых иммуномодулирующих препаратов. В частности, ингибирование ТФХ может снизить воспаление и аутоиммунные реакции, что открывает новые перспективы для лечения ревматоидного артрита, системной красной волчанки и других аутоиммунных заболеваний.

Также было обнаружено, что ТФХ участвует в онкогенезе и метастазировании опухолей. Это связано с его способностью стимулировать ангиогенез и инвазию опухолевых клеток. Ингибирование ТФХ может замедлить рост опухолей и улучшить выживаемость пациентов с раком. В настоящее время проводятся клинические испытания различных ингибиторов ТФХ, которые показывают многообещающие результаты [231].

В рамках исследования, проведённого Т. Hassan и соавторами, был осуществлён анализ вклада интерлейкина-27 (IL-27) в патогенез иммунной тромбоцитопении (ИТП) у детей. В результате анализа было обнаружено, что уровень IL-27 у пациентов с ИТП существенно превышает показатели контрольной группы (770,6 пг/мл против 373,8 пг/мл соответственно). Максимальные значения IL-27 наблюдались у пациентов с острой формой ИТП, в то время как у пациентов в периоде ремиссии уровень данного интерлейкина был минимальным (860,1 пг/мл и 622,9 пг/мл соответственно).

Эти результаты подтверждают предыдущие предположения о ключевой роли IL-27 в патогенезе ИТП у детей. Более того, предлагается рассматривать IL-27 как прогностический фактор для диагностики заболевания и, в меньшей степени, для

оценки эффективности терапии, однако данное предположение требует подтверждения в рамках более масштабных исследований.

Рекомендуется проведение дополнительных исследований с более продолжительными периодами наблюдения, включающих пациентов с рецидивирующей тромбоцитопенической пурпурой, с целью выявления влияния IL-27 на риск рецидива [232].

1.5.7. Новые направления при иммунной тромбоцитопении

Инфекционные агенты, вызывающие тромбоцитопению, были выявлены при различных инфекциях, включая вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), *Helicobacter pylori*, вирус гепатита С и COVID-19. Однако, исследования инфекционных агентов у взрослых пациентов с иммунной тромбоцитопенией ограничены из-за методологических ограничений. В связи с этим, интерес представляют новые методы диагностики и обнаружения ИТП.

В исследовании с участием 75 пациентов с впервые диагностированной ИТП, возбудители были определены с помощью метагеномного секвенирования нового поколения. Липиды плазмы измерялись с использованием жидкостной хромато-масс-спектрометрии. Т-клетки CD4⁺ и CD8⁺ анализировались с помощью проточной цитометрии. Митохондриальные активные формы кислорода и потенциал митохондриальной мембраны измерялись также с помощью проточной цитометрии.

Положительные плазменные патогены были обнаружены у 7 пациентов с ИТП. У 5 из них (71,4%) не было ответа на терапию первой линии кортикостероидами. Количество регуляторных Т-клеток (Treg) значительно увеличивалось у пациентов с положительными патогенами по сравнению с пациентами с отрицательными патогенами и здоровыми контрольными группами.

Потенциал митохондриальной мембраны Th17 и Treg был снижен как у пациентов с положительными, так и с отрицательными патогенами по сравнению с контрольной группой [232].

В ходе недавних исследований было установлено, что экспрессия определённых интерлейкинов (IL) может служить потенциальным биомаркером эффективности ИТП. В частности, обнаружена положительная корреляция между концентрацией IL-35 в плазме и количеством тромбоцитов. После приёма высоких доз дексаметазона уровни IL-12p70, IL-23, IL-27, IL-17A и гамма-интерферона в плазме пациентов с ИТП значительно снижались по сравнению с исходными показателями, тогда как уровни IL-4, IL-10 и IL-35 возрастали [234].

Исследование, проведённое N. Okamoto и соавторами, также выявило, что повышенная концентрация IL-17 может свидетельствовать о связи макрофагов с развитием ИТП [235]. Кроме того, результаты других исследований указывают на то, что IL-23 и IL-17 могут играть ключевую роль в патогенезе ИТП. Эти интерлейкины способствуют активации Т-клеток и стимуляции продукции цитокинов, таких как IL-17A, IL-22 и гамма-интерферон, которые, в свою очередь, усиливают воспалительный процесс и могут привести к разрушению тромбоцитов. Например, исследования показывают, что ингибиторы IL-17, такие как секукинумаб, могут быть перспективными для лечения ИТП. Также стоит отметить, что интерлейкины могут играть важную роль не только в патогенезе, но и в диагностике ИТП. Например, исследования показывают, что уровни IL-17 и IL-23 в плазме могут быть повышены у пациентов с ИТП по сравнению со здоровыми людьми.

Таким образом, дальнейшие исследования в области интерлейкинов и их роли в патогенезе и терапии ИТП могут привести к значительным прорывам в лечении этого заболевания.

1.6. Заключение по обзору литературы

Иммунная тромбоцитопения (ИТП) – серьёзная проблема в гематологии из-за сложности и вариабельности течения. Заболевание характеризуется снижением количества тромбоцитов в крови (менее $100 \times 10^9/\text{л}$), что может привести к тяжёлым кровотечениям и кровоизлияниям. Исследования помогают понять патогенез ИТП.

Изучение влияния иммунных и генетических факторов, механизмы разрушения тромбоцитов и роль тромбопоэтина – гормона, регулирующего их жизненный цикл. Молекулярно-генетические исследования дают данные для персонализированного лечения и выявления генетических маркеров ИТП и прогнозы проводимой терапии.

Диагноз ИТП ставят методом исключения вторичных тромбоцитопений при СКВ, АФЛС, острых лейкозов, миелодиспластического синдрома, вирусных инфекций – ВИЧ, ВГС, ВЭБ, а также влияния лекарственных препаратов.

Лечение ИТП связано с осложнениями. В первой линии терапии используют глюкокортикостероиды – преднизолон и дексаметазон, но у них много побочных эффектов и факторов риска: гипергликемия и сахарный диабет, синдром Иценко – Кушинга, язвы и кровотечения в ЖКТ, артериальная гипертензия, остеопороз и асептический некроз костей, повышенный риск инфекций, депрессия, бессонница, тревожность, катаракта и глаукома, гипокалиемия, мышечная слабость и атрофия [87].

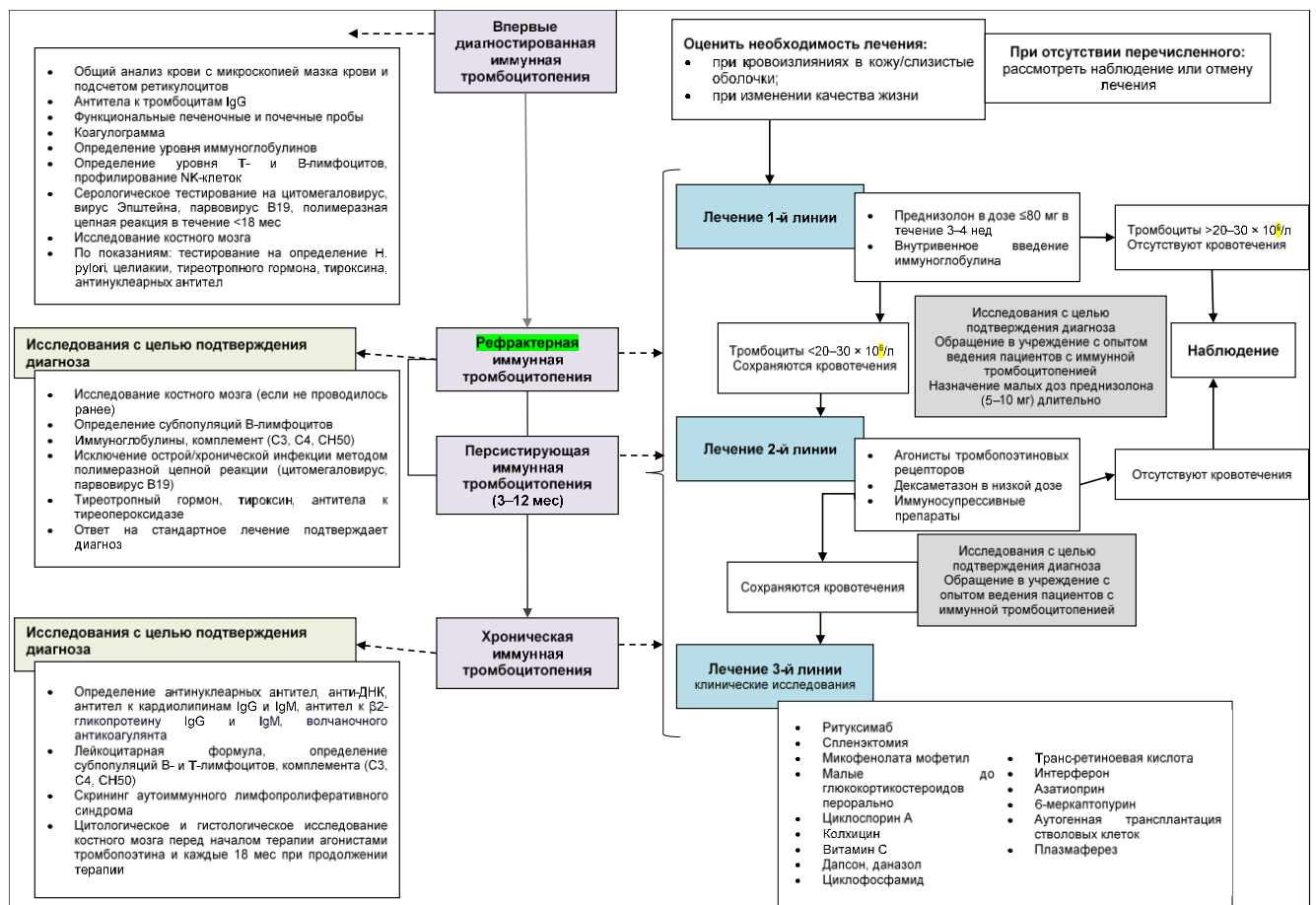


Рисунок 1.7 – Дифференциальная диагностика тромбоцитопений

Во второй линии применяют агонисты рецепторов тромбозина (аТПО-р): ромплостим, элтромбопаг и аватромбопаг. Их побочные эффекты: тошнота и рвота, повышение печёночных ферментов (при приёме элтромбопага), риск тромбоэмболических осложнений (2–6%: тромбозы глубоких вен, ТЭЛА, инфаркт миокарда, инсульт), отложение ретикулиновых волокон в костном мозге при долгом лечении, головная боль, боли в суставах и мышцах, дерматиты, катаракта (3% пациентов) [163]

Третья линия Ритуксимабом и последующие линии не всегда приводят длительным ремиссиям и стабильному уровню тромбоцитов без геморрагического синдрома [250]. Многие пациенты с ИТП недовольны результатами терапии: у 60–70% через 12 месяцев развивается хроническая форма с обострениями, а после отмены ГКС часто случается рецидив. Побочные эффекты усиливают тревожность и депрессию. Пациенты боятся кровотечений, вынуждены регулярно проверять уровень тромбоцитов и ограничивать физическую активность. Около 37% взрослых и 35% детей сталкивались с отказами в назначении современных препаратов, а 42% взрослых и 47% детей не могли вовремя получить лекарства в аптеке. ИТП остается мультидисциплинарной проблемой с непонятной этиологией о сложным патогенезом. Сотрудничество специалистов в области гематологии и смежных дисциплин ускорит изучение ИТП и разработку новых методов терапии, что улучшит качество жизни пациентов.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования.

Объем обследования пациентов с иммунной тромбоцитопенией

В Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Московской области Московском областном научно-исследовательском клиническом институте имени М. Ф. Владимирского (ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского) функционирует КДЦ МОНИКИ, Центр орфанных заболеваний Московской области (ЦОЗМО), в котором под наблюдением находятся пациенты с иммунной тромбоцитопенией. Работа проведена на кафедре клинической трансфузиологии и гематологии. Отделении клинической гематологии и иммунотерапии, центре орфанных заболеваний ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского с 01.01.2018 по 24.09.2025, с 24.09.2025 в кабинете орфанных заболеваний КДЦ МОНИКИ [47].

В исследование включены пациенты, у которых подтверждён диагноз иммунная тромбоцитопения. В рамках текущего исследования была сформирована когорта пациентов с иммунной тромбоцитопенией.

В исследование были включены пациенты обоих полов в возрасте от 18 до 87 лет, с медианой возраста 57 лет. Из общего числа участников 369 пациент (67%) были женщинами, средний возраст которых составил 59,5 лет. Мужчин в группе было 181 (33%), их средний возраст составил 54,5 года. Всем пациентам проведен анализ на уровень специфических антител к тромбоцитам. Данное исследование носит проспективно-ретроспективный характер. Проведение исследования было одобрено локальным Независимого этического комитета ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского. Протокол исследования получил одобрение локального независимого комитета по этике протокол от 2022 года № 7.

Работа представляет собой комплексное исследование, включающее несколько клинических этапов исследований. Эти этапы были объединены единой целью, что позволило достичь более глубокого понимания изучаемого вопроса.

Дизайн исследования представлен на Рисунке 2.1.

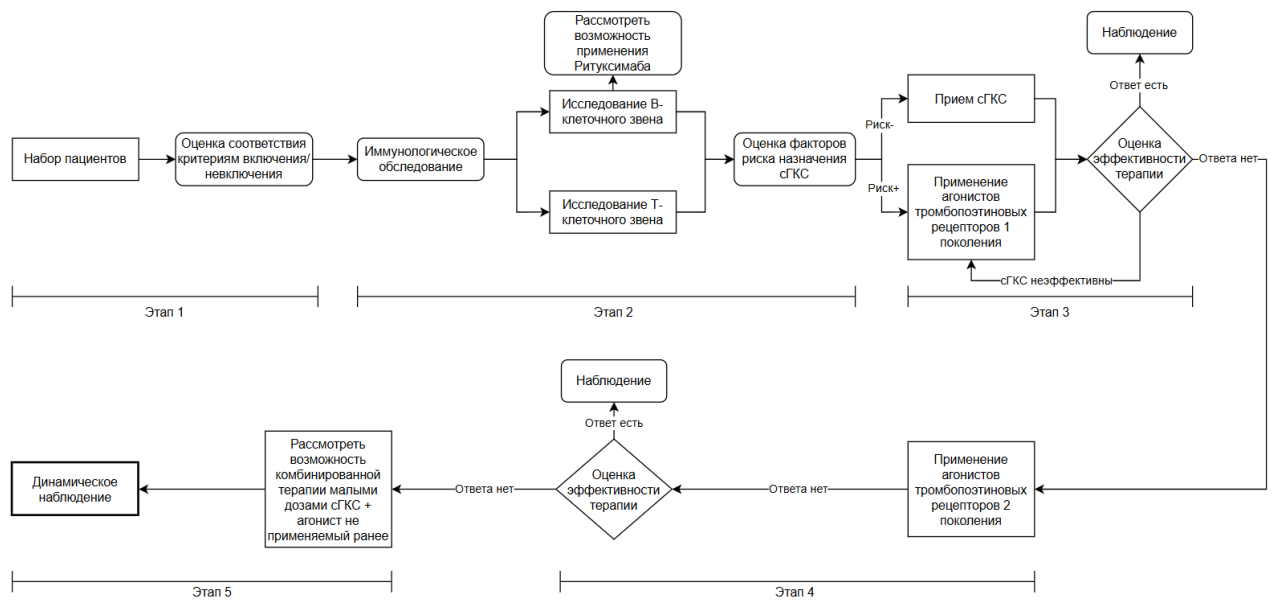


Рисунок 2.1 – Дизайн исследования

2.2. Набор пациентов

Оценка соответствия критериям включения/невключения

Критерии включения, невключения и исключения.

В исследовании приняли участие пациенты с иммунной тромбоцитопенией, мужчины и женщины в возрасте от 18 до 75 лет, соответствующие всем критериям включения, невключения и исключения из исследования.

Критерии включения:

- 1) письменное информированное согласие на участие в исследовании;
- 2) мужчины и женщины в возрасте от 18 до 75 лет, включительно, на момент подписания формы информированного согласия;
- 3) документально подтвержденный диагноз идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (ИТП).

Критерии невключения:

- 1) вторичная иммунная тромбоцитопеническая пурпура;
- 2) аутоиммунная гемолитическая анемия;
- 3) системные заболевания соединительной ткани;

4) миелодиспластический синдром и/или трансплантация костного мозга в анамнезе;

5) положительные результаты анализов на гепатит В, гепатит С или вирус иммунодефицита человека (ВИЧ).

Критерии исключения из исследования

Пациент может быть исключен из исследования в любое время, если:

- 1) исследователь считает это необходимым с медицинской точки зрения;
- 2) пациент отзывает свое согласие на участие в исследовании;
- 3) пациент не соблюдает процедуры, связанные с исследованием.

2.3. Установление диагноза иммунной тромбоцитопении

Первым этапом исследования стало установление диагноза в соответствии с клиническими рекомендациями.

Диагноз ИТП был установлен на основании следующих критериев [236]:

- изолированная тромбоцитопения менее $100 \times 10^9/\text{л}$, зарегистрированная минимум в двух последовательных анализах крови;
- отсутствие морфологических и функциональных аномалий тромбоцитов;
- отсутствие патологии лимфоцитов, гранулоцитов и эритроцитов;
- нормальные показатели гемоглобина, эритроцитов и ретикулоцитов, если не было существенной кровопотери;
- повышенное или нормальное количество мегакариоцитов в миелограмме;
- нормальные размеры селезенки;
- отсутствие других патологических состояний, вызывающих тромбоцитопению;
- наличие тромбоцитассоциированных антител (нормальный титр тромбоцитассоциированных антител не исключает ИТП, но значительно способствует диагностике).

Всем пациентам были выполнены лабораторные и диагностические исследования крови

Для исключения бактериальных и вирус-индуцированных тромбоцитопений всем пациентам определялись:

- сифилис;
- вирус иммунодефицита человека (ВИЧ);
- антитела к вирусам гепатитов В и С;
- антитела к вирусу простого герпеса (Herpes simplex virus) в крови;
- антитела к капсидному антигену (VCA) вируса Эпштейна – Барр (Epstein-Barr virus) в крови;
- определение антител класса G (IgG) к капсидному антигену (VCA) вируса Эпштейна – Барр (Epstein - Barr virus) в крови;
- определение антител класса G (IgG) к ядерному антигену (NA) вируса Эпштейна – Барр (Epstein-Barr virus) в крови;
- определение антител к вирусу ветряной оспы и опоясывающего лишая (Varicella-Zoster virus) и цитомегаловирусу (Cytomegalovirus) в крови.

Для уточнения диагноза и проведения дифференциальной диагностики вторичных иммунных тромбоцитопений всем пациентам были определены:

- уровень антитромбоцитарных антител (суммарных);
- значения волчаночного антикоагулянта;
- антитела к кардиолипину (IgM и IgG), антител к бета-2-гликопротеину 1 (IgM и IgG);
- уровень антинуклеарного фактора;
- содержания антител к нативной (двуспиральной) дезоксирибонуклеиновой кислоте (ДНК);
- антитела к тиреоидной пероксидазе (ТПО).

Инструментальные диагностические исследования

Для исключения лимфоидной гиперплазии и других объемных образований органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза пациентам проводилось:

1. Для исключения гиперплазии внутригрудных лимфоузлов и патологии органов грудной клетки пациентам проводилась рентгенография или КТ органов грудной клетки.

2. Для исключения гиперплазии лимфоузлов и патологии органов брюшной полости пациентам проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) или компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости с определением наличия внутрибрюшных лимфоузлов, размеров селезенки, печени.

3. Для исключения гиперплазии лимфоузлов и патологии органов малого таза пациентам проводилась рентгенография, УЗИ или КТ органов малого таза.

Показаниями для плановой госпитализации в стационар считали:

- консервативная терапия ГКС в высоких дозах;
- хирургическое лечение ИТП (спленэктомия);
- осложнения от проводимой терапии;
- наличие отягощающих состояние пациента сопутствующих заболеваний;
- несоблюдение пациентом лечебного режима в амбулаторных условиях.

Показания для экстренной госпитализации:

- геморрагический синдром III–IV степени;
- глубокая тромбоцитопения не более $20 \times 10^9/\text{л}$ при наличии выраженного геморрагического синдрома в анамнезе.

Большинство пациентов с ИТП, за исключением тяжелых форм заболевания получали лечение амбулаторно, они не нуждаются в госпитализации для обследования, уточнения диагноза и консервативной терапии в лечебных дозах.

2.4. Оценка эффективности терапии у пациентов с иммунной тромбоцитопенией

Стандартная терапия осуществлялась по общепринятым в России протоколам лечения для взрослых пациентов с диагнозом иммунная тромбоцитопения согласно клиническим рекомендациям, принятым в Российской Федерации.

Эффективность проведенной терапии была оценена по следующим критериям [164]:

- полный ответ – количество тромбоцитов более $100 \times 10^9/\text{л}$;

- ответ – количество тромбоцитов более $30 \times 10^9/\text{л}$ или увеличение начального количества в 2 раза + отсутствие кровотечений;
- время ответа – срок от начала терапии до достижения ответа или полного ответа;
- отсутствие ответа - количество тромбоцитов менее $30 \times 10^9/\text{л}$ или увеличение начального количества менее чем в 2 раза или продолжающееся кровотечение;
- потеря полного ответа – снижение количества тромбоцитов ниже $100 \times 10^9/\text{л}$ или возобновление геморрагического синдрома;
- потеря ответа – снижение количества тромбоцитов ниже $30 \times 10^9/\text{л}$ или увеличение начального количества менее чем в 2 раза или наличие кровотечений;
- длительность ответа – время от достижения ответа до его потери;
- также проводилась оценка качества жизни и возникновение побочных эффектов при терапии агонистами тромбопоэтиновых рецепторов описаны частота и время их возникновения после начала терапии.

2.5. Иммунологические исследования

Исследование клеточного иммунитета проведено методом многоцветной проточной цитометрии с использованием 4-цветного цитофлуориметра FACSCalibur (BD, США). Иммунофенотипическое исследование включало в себя окрашивание поверхностных структур с использованием различных стратегий гейтирования клеток. Для оценки фенотипических характеристик клеток применяли моноклональные антитела к CD45, CD14, CD3, CD4, CD8, CD16, CD56, CD19, CD25, CD28, CD40, CD127, HLA-DR, меченные различными флуорохромными красителями («BD Biosciences», США).

Были использованы следующие комбинации моноклональных антител, конъюгированных с флуорохромами:

- 1) CD3-FITC/CD8-PE/CD45-Per-CP/CD4-APC;
- 2) CD3-FITC /CD16+CD56- PE /CD45-Per-CP/CD19-APC;
- 3) CD4-FITC/CD8-PE /CD3-Per-CP Cy5,5/CD28-APC;
- 4) CD4-FITC /CD25- PE/CD3- Per-CP Cy5,5/CD127-Alexa-Fluor 647;

- 5) CD3-FITC/HLA-DR- PE /CD45- Per-CP/CD14-APC;
- 6) CD45-FITC/CD40-PE /CD3-Per-CP Cy5,5/CD19-APC.

Обработку данных проводили с помощью программного обеспечения CellQwest, в анализ включали не менее 50000 событий.

Были проанализированы относительные и абсолютные значения Т-лимфоцитов (CD3+), В-лимфоцитов (CD19+), NK-клеток (CD3-CD16+CD56+), Т-хелперной (CD3+CD4+), Т-цитотоксической (CD3+CD8+) и NKT-субпопуляций (CD3+CD16+CD56+), относительные значения Т- и В-лимфоцитов ПК, экспрессирующих активационные (HLA-DR+) и костимулирующие (CD28, CD40) антигены, относительное содержание Т-регуляторных клеток (CD3+CD4+CD25+hiCD127-). Популяцию зрелых лимфоцитов определяли по экспрессии CD45 против канала бокового светорассеивания (SSC). Субпопуляционный состав лимфоцитов, процентное содержание активированных Т-лимфоцитов (CD3+HLA-DR+) определяли в гейте лимфоцитов.

Исследование экспрессии HLA-DR на моноцитах ПК проводили по двум параметрам: оценивали долю моноцитов ПК, экспрессирующих HLA-DR-антиген (CD14+HLA-DR+) от всей популяции моноцитов, а также проводили оценку интенсивности экспрессии HLA-DR по параметру средней интенсивности флюоресценции (MFI – от англ. Mean Fluorescence Intensity).

Содержание Т-регуляторных клеток (CD3+CD4+CD25+hiCD127-), экспрессию костимулирующей молекулы CD28 на Т-хелперной и Т-цитотоксической субпопуляциях определяли в гейте CD3+лимфоцитов, экспрессию костимулирующей молекулы CD40 на В-клетках – в гейте CD19+лимфоцитов [31, 39].

2.6. Методы исследования антитромбоцитарных антител

Определение антитромбоцитарных антител проводилось или на поверхности тромбоцитов пациента (связанные или ассоциированные с тромбоцитами антитела)

или в сыворотке/плазме пациента по их реакции с тромбоцитами донора (циркулирующие антитела) [232, 234–237].

Для оценки содержания антител на поверхности тромбоцитов пациента проводили измерение общего уровня ТА-IgG.

Количество ТА-IgG определяли по реакции меченых антител против иммуноглобулинов человека с предварительно отмытыми от плазмы тромбоцитами пациента.

Использовали флуоресцентно меченые антитела, связывание которых с тромбоцитами регистрировал с помощью проточной цитофлуориметрии. При ИТП положительные ответы в таких тестах регистрируются у 60–80% больных [234–237].

2.7. Терапия Ритуксимабом

При потере ответа на терапию 2-й линии пациентам с персистирующей ИТП начинали при геморрагическом синдроме и тромбоцитах менее $30\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$ или при отсутствии геморрагического синдрома при тромбоцитопении $< 20 \times 10^9/\text{л}$.

До начала терапии Ритуксимабом проводили исследование антител к тромбоцитам количественным методом.

Разовая доза ритуксимаба составляет 375 мг/м (в среднем 500 мг в/в). Частота введения – 1 раз в неделю; длительность курса – 4 еженедельных введения [250].

Противопоказаниями к назначению Ритуксимаба согласно инструкции к применению препарат считали:

- повышенная чувствительность к ритуксимабу или к белкам мыши;
- острые инфекционные заболевания;
- выраженный первичный или вторичный иммунодефицит;
- тяжелая сердечная недостаточность (IV класс по классификации NYHA) при ревматоидном артрите;
- беременность, период грудного вскармливания;

2.8. Терапия пациентов с иммунной тромбоцитопенией глюкокортикостероидами

Терапию пациентам с впервые диагностированной ИТП начинали при геморрагическом синдроме и тромбоцитах менее $30\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$ или при отсутствии геморрагического синдрома при тромбоцитопении $< 20 \times 10^9/\text{л}$ до достижения эффекта терапии. До начала проведения терапии системными ГКС проводили оценку факторов риска назначения Глюкокортикостероидов. Пациенты с противопоказаниями получали в качестве первой линии терапии агонисты тромбоцетиновых рецепторов: ромиплостим или элтромбопаг.

Противопоказаниями к назначению ГКС считали:

- сахарный диабет;
- тяжёлые формы артериальной гипертензии и аритмий;
- активные инфекции (вирусные, бактериальные, грибковые);
- психические расстройства;
- системная остеопороз;
- недавно перенесённый инфаркт миокарда;
- заболевания желудочно-кишечного тракта: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, эзофагит, гастрит, острая или латентная пептическая язва, недавно созданный анастомоз кишечника, неспецифический язвенный колит с угрозой перфорации или абсцедирования, дивертикулит;
- тяжёлая хроническая почечная и/или печёночная недостаточность, нефроуролитиаз.

Стандартная терапия ГКС в лечебных дозах амбулаторно: преднизолон (1 мг/кг массы тела внутрь, но не более 80 мг), не более 6–8 недель из-за возможного развития осложнений.

При госпитализации в стационар в качестве пульс терапии высокими дозами ГКС использовался дексаметазон 40 мг в/в ежедневно.

Протокол пульс-терапии глюкокортикостероидами предусматривал применение дексаметазона в высоких дозировках согласно следующей схеме:

- режим дозирования: 40 мг внутривенно капельно ежедневно;
- длительность курса: 4 последовательных дня;
- периодичность циклов: каждые 2–4 недели;
- **общее количество циклов:** от 1 до 4 в зависимости от клинического ответа и динамики заболевания.

Данная схема терапии направлена на достижение максимально быстрого терапевтического эффекта при минимизации системных побочных реакций, характерных для длительной глюкокортикостероидной терапии [241, 248, 249].

2.9. Оценка эффективности и безопасности терапии агонистами тромбопоэтиновых рецепторов

В рамках данного этапа исследования всем пациентам, которые не ответили на терапию преднизолоном первой линии, или имели противопоказания. А также те, у кого развились побочные эффекты при терапии ГКС были переведены на терапию агонистами тромбопоэтиновых рецепторов.

Ромиплостим или Элтромбопаг назначался пациентам амбулаторно с потерей ответа на ГКС при снижении тромбоцитов ниже 50 тыс. в мкл и/или с геморрагическим синдромом. Пациенты были рандомизированы по группам с использованием метода конвертов.

Пациенты первой группы ежедневно принимали Элтромбопаг в стандартной дозе 50 мг перорально после еды, исключая молочные продукты, жирную пищу и продукты богатые кальцием.

После начала лечения дозу корректировали до достижения и поддержания количества тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ во избежание риска развития кровотечений. Не превышали дозу 75 мг/сут.

При достижении количества тромбоцитов от $\geq 200 \times 10^9/\text{л}$ до $\leq 400 \times 10^9/\text{л}$ суточную дозу уменьшали на 25 мг и применяли эту уменьшенную дозу в течение 2 недель до развития эффекта.

При достижении количества тромбоцитов более $400 \times 10^9/\text{л}$ прекращали прием элтромбопага, контролировали количество тромбоцитов 2 раза/нед. При достижении количества тромбоцитов $< 150 \times 10^9/\text{л}$ возобновляли терапию в дозе, уменьшенной на 25 мг.

При достижении количества тромбоцитов более $400 \times 10^9/\text{л}$ через 2 недели терапии элтромбопагом в минимальной эффективной дозе отменяли элтромбопаг [242].

Пациенты второй группы получали Ромиплостим в стандартной дозе 250 мкг один раз в неделю подкожно, согласно инструкции к введению препарата до стабилизации числа тромбоцитов на уровне $50 \times 10^9/\text{л}$ и более в течение не менее 4 недель без коррекции дозы. Далее дозу корректировали в зависимости от количества тромбоцитов в крови. Длительность применения ромиплостима определялась индивидуально, в зависимости от количества тромбоцитов в крови и реакции на лечение [243].

Противопоказания к применению согласно инструкции к препаратам: повышенная чувствительность к элтромбопагу; повышенная чувствительность к ромиплостиму, продуктам жизнедеятельности *Escherichia coli* [244, 245].

2.10. Терапия агонистом тромбопоэтиновых рецепторов 2-го поколения Аватромбопагом

В рамках данного этапа исследования всем пациентам (количество), которые не ответили на терапию преднизолоном первой линии, агонистами тромбопоэтиновых рецепторов первого поколения Ромиплостим или Элтромбопаг.

Терапию агонистами тромбопоэтиновых рецепторов первого поколения начинали при снижении тромбоцитов ниже 50 тыс. в мкл и/или с геморрагическим синдромом проводилась терапия агонистом тромбопоэтиновых рецепторов 2-го поколения. Пациенты ежедневно принимали Аватромбопаг в дозе 20 мг перорально независимо от приема пищи [246]. **Противопоказания** к применению согласно инструкции к препарату: повышенная чувствительность к аватромбопагу [148].

2.11. Статистическая обработка данных

Количественные признаки описаны при помощи среднего арифметического и стандартного отклонения или медианы и границ первого и третьего квартилей при выраженных отклонениях выборочного распределения от нормального. Распределение оценивали при помощи частотных диаграмм и квантильных графиков.

При сравнения двух групп по качественным признакам использовали t-критерий, критерий Манна – Уитни и критерий Уилкоксона. При сравнении трех групп – дисперсионный анализ с апостериорным критерием Тьюки.

При сравнении групп по качественным признакам использовали точный критерий Фишера и критерий Фишера – Фримена – Гальтона.

Анализ проведен в R 4.5. Значения $p\text{ value} < 0,05$ считали статистически значимыми.

ГЛАВА 3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ

В исследование включены пациенты, у которых подтверждён диагноз иммунная тромбоцитопения. Диагноз был установлен впервые и подтвержден в соответствии с национальными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению иммунной тромбоцитопении. На момент обращения пациента в медицинское учреждение действовала последняя редакция данных рекомендаций.

В рамках текущего исследования была сформирована когорта пациентов с иммунной тромбоцитопенией.

В исследование были включены пациенты обоих полов в возрасте от 18 до 87 лет. Было проанализировано:

- распределение пациентов по городам Московской области;
- распределение по полу;
- распределение по возрасту;
- данные физикального исследования;
- индекс массы тела ИМТ;
- оценка клинико-гематологических показателей;
- спленомегалия;
- кровотечения в анамнезе;
- сопутствующие заболевания с оценкой факторов риска;
- число проведенных линий терапии.

В дебюте заболевания пациенты предъявляли жалобы на геморрагический синдром, который наблюдался у 90% обследованных. Клинически это проявлялось в виде кожных петехий и экхимозов на слизистых оболочках, носовых кровотечений, кровотечений из дёсен, меноррагий и метроррагий. Реже отмечались желудочно-кишечные кровотечения и гематурия. Кроме того, пациенты жаловались на общую слабость и утомляемость, которые отмечались у 100% обследованных. Утомляемость оценивалась пациентами как наиболее частый и тяжёлый симптом. Снижение уровня энергии наблюдалось у 85% пациентов, способности к физическим нагрузкам – у 77%, а ограничение способности выполнять ежедневные

На Рисунке 3.1 приведены данные о распределении пациентов по городам в МО и количество пациентов в каждом городе.

Рисунок 3.1 – Клинико-демографические показатели пациентов с ИТП в МО

Распределение пациентов по муниципальным образованиям Московской области показывает, что заболеваемость сильно различается. В группе с самой высокой заболеваемостью (более 10 пациентов) на первом месте Коломна – там 23 пациента (6,8%). Затем идут Балашиха (20 пациентов, 5,9%), Сергиев Посад (18 пациентов, 5,3%), Домодедово (16 пациентов, 4,7%) и Мытищи (15 пациентов, 4,4%). Королёв, Химки, Ногинск, Одинцово, Дмитров и Красногорск тоже в этой группе, но с меньшим числом пациентов.

В группе со средней заболеваемостью (5–9 пациентов) лидируют Щелково (9 пациентов, 2,7%), Люберцы (9 пациентов, 2,6%) и Подольск (9 пациентов, 2,6%). Орехо-Зуево, Раменское, Истра, Электросталь, Егорьевск и Лобня тоже в этой группе, но с меньшим количеством пациентов.

Наконец, в группе с низкой заболеваемостью (1 пациент) находятся Котельники, Лосино-Петровский, Озеры, Талдом, Черноголовка и Шаховская. В этих городах всего 0,3% от общего числа пациентов.

Как видно, больше всего больных в Коломне, Балашихе и Сергиевом Посаде. Средний уровень заболеваемости в девяти муниципалитетах, включая Щелково и Люберцы. Меньше всего случаев в шести городах, что говорит о большой разнице между районами.

Анализ показал, что больше всего больных на юге и востоке области. Это связано с хорошей диагностикой и наличием врачей-гематологов в этих районах.

3.1. Распределение диагнозов иммунной тромбоцитопении по полу

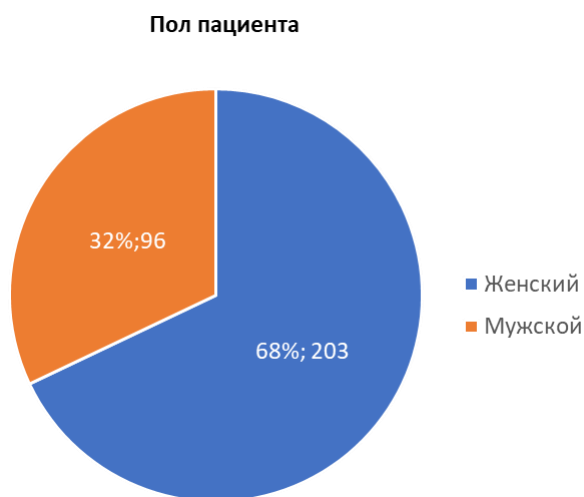


Рисунок 3.2 – Распределение пациентов по полу

По результатам анализа пациентов в Московской области можно сделать заключение, что идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) чаще встречается у женщин. Из общего числа пациентов женщины составляют 203 случая, что составляет 68%, а мужчины – 96 случаев, что составляет 32%. Соотношение

женщин и мужчин составляет примерно 2:1. Абсолютное число случаев у женщин больше, чем у мужчин, в 2,1 раза. Это подтверждает, что женщины чаще болеют ИТП, что соответствует клинико-эпидемиологическим особенностям заболевания, а также факторами риска, характеризующими женский пол.

3.2. Статистика возраста пациентов с иммунной тромбоцитопенией

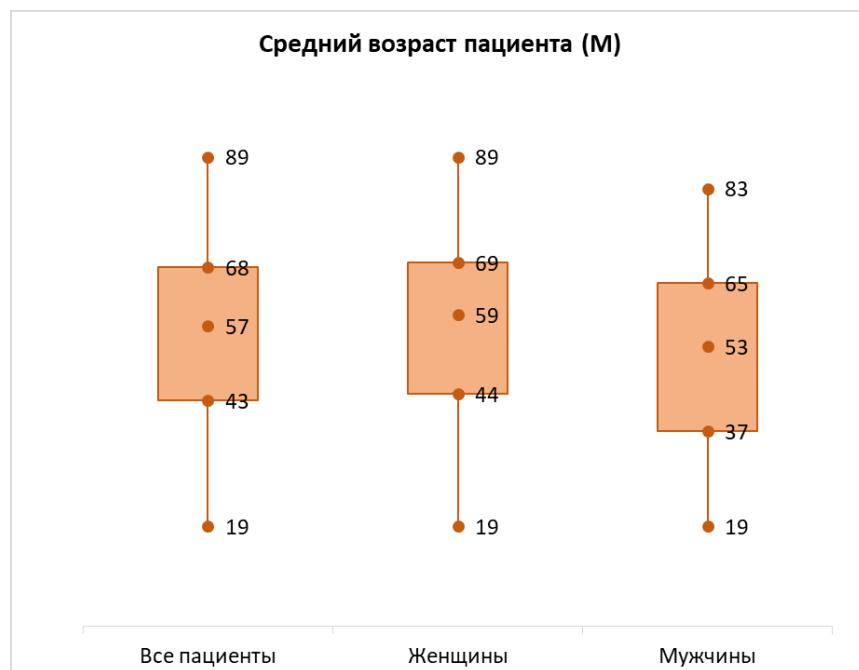


Рисунок 3.3 – Медиана возраста

На основании полученных данных было установлено, что медиана возраста всех пациентов составляет 57 лет, с диапазоном от 19 до 89 лет. Среди женщин медиана возраста составляет 59 лет, что свидетельствует о тенденции к более старшему возрасту по сравнению с мужчинами, у которых медиана составляет 53 года.

Особое внимание было уделено распределению пациентов по возрастным группам. Наиболее многочисленной группой, составляющей 73% от общего числа пациентов, оказались лица в возрасте от 40 до 79 лет. Этот возрастной интервал характеризуется максимальным количеством пациентов с ИТП, что подчеркивает его клиническую значимость.

Проведенный анализ показывает, что большинство пациентов с ИТП принадлежат к возрастной группе от 40 до 79 лет, что указывает на преобладание лиц среднего и пожилого возраста в исследуемой выборке. Более того, выявлено, что женщины в среднем старше мужчин, что может свидетельствовать о различиях в патогенетических механизмах заболевания в зависимости от гендерной принадлежности. С учетом полученных данных важно понимать, что с возрастом есть риск наличия сопутствующих патологий, которые в свою очередь могут ограничивать тот или иной метод проводимой терапии.

3.3. Возраст пациентов на момент постановки диагноза иммунной тромбоцитопении

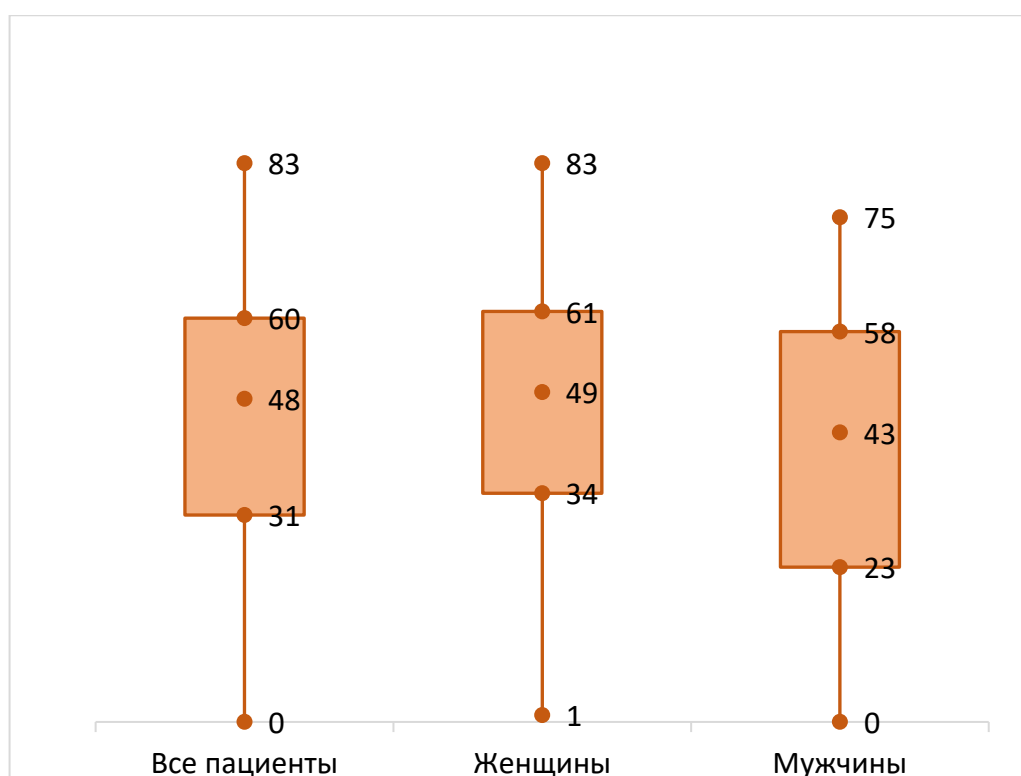


Рисунок 3.4 – Возраст на момент постановки диагноза

Возрастная характеристика пациентов при дебюте иммунной тромбоцитопении: статистический анализ и клинические наблюдения

Анализ возрастных характеристик пациентов с иммунной тромбоцитопенией выявил несколько важных особенностей. Медиана возраста на момент диагностики

составляет 48 лет для общей когорты пациентов, 49 лет для женщин и 43 года для мужчин. Статистический анализ показал, что мужчины демонстрируют более молодой возраст дебюта заболевания, что может свидетельствовать о различиях в патогенетических механизмах или клинических проявлениях заболевания у представителей разных полов.

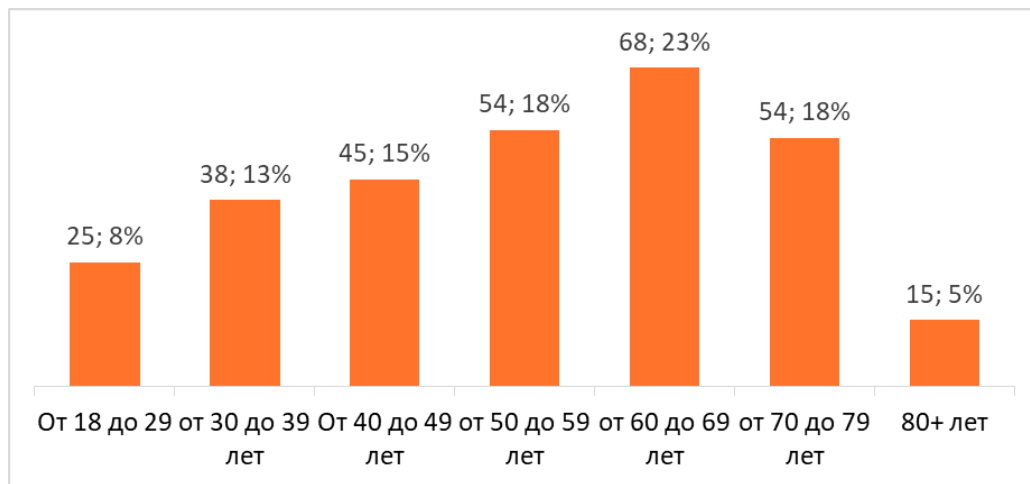


Рисунок 3.5 – Распределение пациентов по возрастным группам

Таким образом диагноз обычно ставится в среднем возрасте, хотя у мужчин болезнь может проявляться раньше и с большей изменчивостью. Эти различия могут быть связаны с биологическими факторами, такими как гормональный фон, иммунная реакция или генетическая предрасположенность. Нельзя исключать и влияние диагностических методов, которые могут различаться в зависимости от пола пациента и клинической картины болезни.

3.4. Данные физикального обследования: индекс массы тела

В рамках исследования были проанализированы показатели индекса массы тела (ИМТ) у пациентов с иммунной тромбоцитопенией. ИМТ – важный антропометрический параметр, позволяющий объективно оценить соотношение массы тела к росту. Он служит индикатором состояния здоровья. Медиана ИМТ составила 27, что соответствует категории избыточной массы тела согласно

классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Эти данные указывают на значительную часть пациентов с избыточной массой тела. Это может свидетельствовать о наличии факторов риска для развития метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний, а также других факторов риска и осложнений.

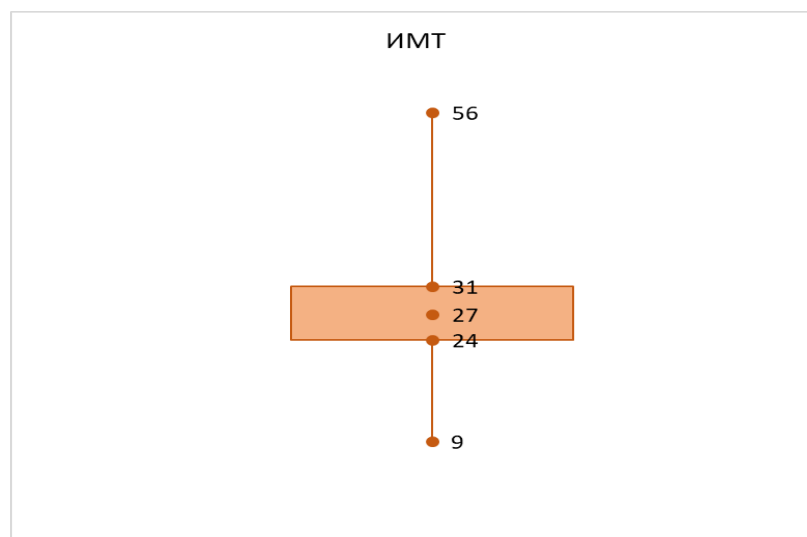


Рисунок 3.6 – Индекс массы тела

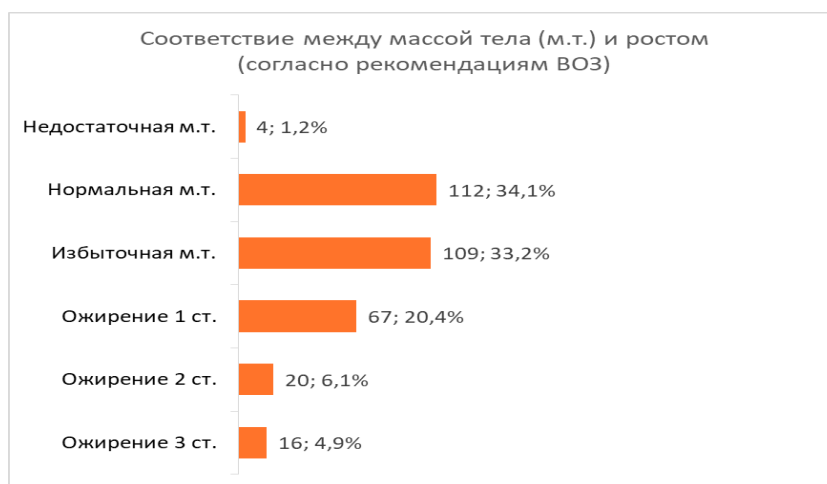


Рисунок 3.7 – Распределение пациентов по массе тела

Таблица 3.1 – Масса тела пациентов

Категория	Количество пациентов	Доля (%)
Нормальная масса тела	112	34,1
Избыточная масса тела	109	33,2
Ожирение	103	31,4
Итого с отклонениями ИМТ	212	64,6

Исследование данных показало, что у 64,6% пациентов масса тела отклоняется от нормы. Из них у 33,2% выявлена избыточная масса тела (ИМТ 25–29,9) и у 31,4% – ожирение (ИМТ ≥ 30). Только 34,1% пациентов находятся в пределах нормального диапазона ИМТ (18,5–24,9).

У пациентов с иммунной тромбоцитопенией наблюдается высокая частота избыточной массы тела и ожирения. Это необходимо учитывать при разработке терапевтических стратегий, особенно при применении глюкокортикостероидов. Средний показатель ИМТ составляет 27, что указывает на необходимость дополнительных исследований для изучения взаимосвязи между метаболическими факторами и патогенезом заболевания.

3.5. Оценка клинико-гематологических показателей у пациентов с иммунной тромбоцитопенией

Спленомегалия и спленэктомия у пациентов с иммунной тромбоцитопенией: клинико-эпидемиологический анализ

В рамках исследования был проведен анализ клинико-эпидемиологических характеристик пациентов с иммунной тромбоцитопенией (ИТП). Выборка включала 299 человек, из которых 7% (21 пациент) имели в анамнезе спленэктомию. Мужчины с предшествующей спленэктомией составили 12 человек

(4% от общего числа мужчин), женщины – 13 человек (3% от общего числа женщин). Остальные 93% (278 пациента) не подвергались спленэктомии.

У 278 пациентов, не подвергавшихся спленэктомии, оценили состояние селезенки. Результаты показали следующее распределение: 248 пациентов (89%) не имели признаков спленомегалии, 19 пациент (7%) продемонстрировал наличие спленомегалии, а в 11 случаях (4%) данных о состоянии селезенки не было.

Эти результаты указывают на то, что спленомегалия редко встречается у пациентов с ИТП, не подвергавшихся спленэктомии. Только 7% пациентов с ИТП перенесли удаление селезенки, что может быть связано с современными подходами к лечению и выбором другой тактики лечения с сохранением органа.



Рисунок 3.8 – Спленэктомия в анамнезе

Спленомегалия выявлена у 7% пациентов с ИТП, что нетипично. В типичных случаях увеличение селезенки встречается редко. Это может быть связано с диагностическими ошибками, такими как вторичная тромбоцитопения, вызванная лимфопролиферативными заболеваниями или циррозом печени. Также возможны особые подтипы ИТП с уникальными клиническими и патогенетическими особенностями. Снижение частоты спленэктомий указывает на прогресс в лечении ИТП. Современные консервативные методы доказали свою эффективность, снижая потребность в хирургических вмешательствах.

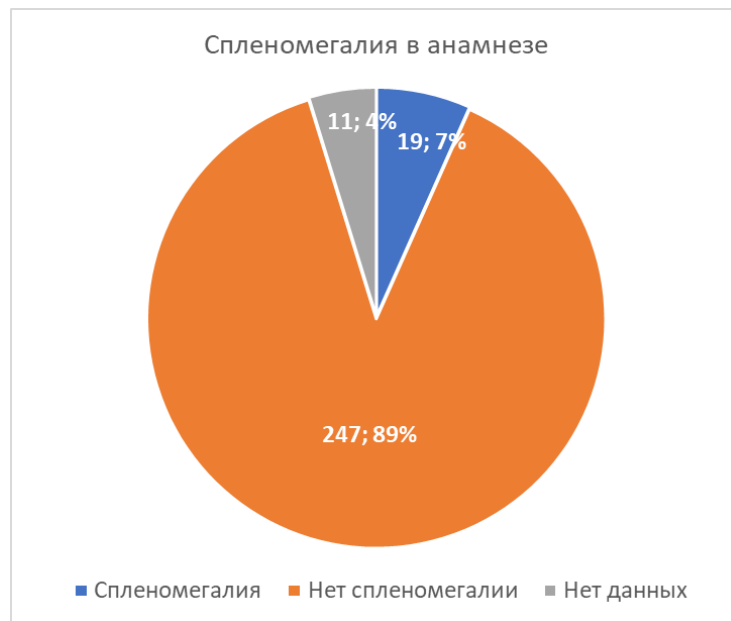


Рисунок 3.9 – Спленомегалия в анамнезе

Преобладание пациентов без спленомегалии (89%) подтверждает типичную клиническую картину ИТП. Это подчеркивает важность точной диагностики для исключения вторичных причин и обеспечения правильного лечения.

3.6. Кровотечения в анамнезе пациентов у пациентов с иммунной тромбоцитопенией

Информация о кровотечениях у пациентов с иммунной тромбоцитопенией (ИТП) показывает следующую картину. Большинство больных, а именно 69% (206 человек), не испытывали кровотечений в прошлом. Это свидетельствует о том, что значительная часть пациентов с ИТП может иметь заболевание без выраженных геморрагических симптомов. Снижение уровня тромбоцитов в таких ситуациях компенсируется свертывающей системы крови, адаптивными механизмами организма или мягким характером течения болезни.

Однако у 27% пациентов (81 человек) были зафиксированы кровотечения различной степени тяжести. Они варьировались от легких, таких как петехии и кровотечения из носа, до тяжелых, включая желудочно-кишечные и внутричерепные кровоизлияния.

Важно учитывать уровень тромбоцитов, сопутствующие заболевания и другие возможные факторы, влияющие на риск кровотечений у пациентов с ИТП.



Рисунок 3.10 – Кровотечения в анамнезе

3.7. Сопутствующие заболевания у пациентов с иммунной тромбоцитопенией: ключевые аспекты

Иммунная тромбоцитопения (ИТП) часто сопровождается сопутствующими заболеваниями, что оказывает значительное влияние на тактику лечения и прогноз.

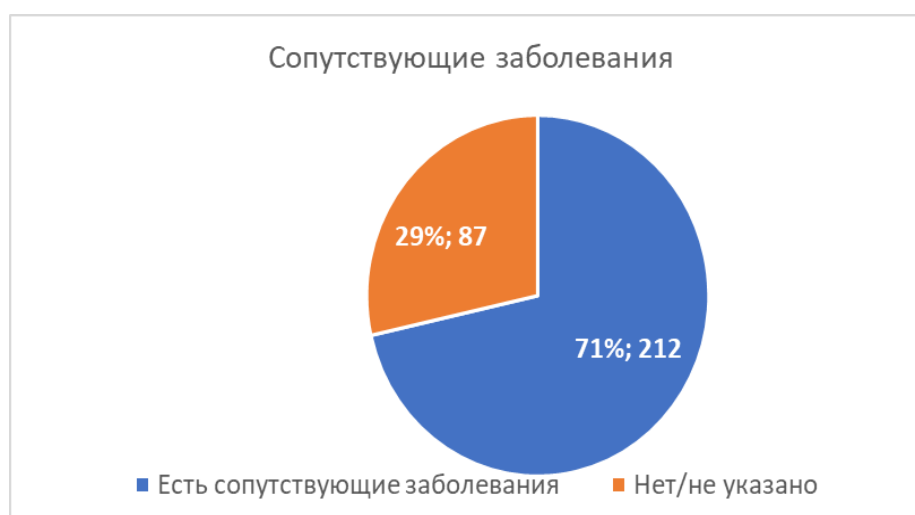


Рисунок 3.11 – Сопутствующие заболевания

В результате проведенного анализа было установлено, что у 71% пациентов (212 человека) выявлены сопутствующие патологии, что подтверждает необходимость комплексного подхода к ведению данной категории больных.

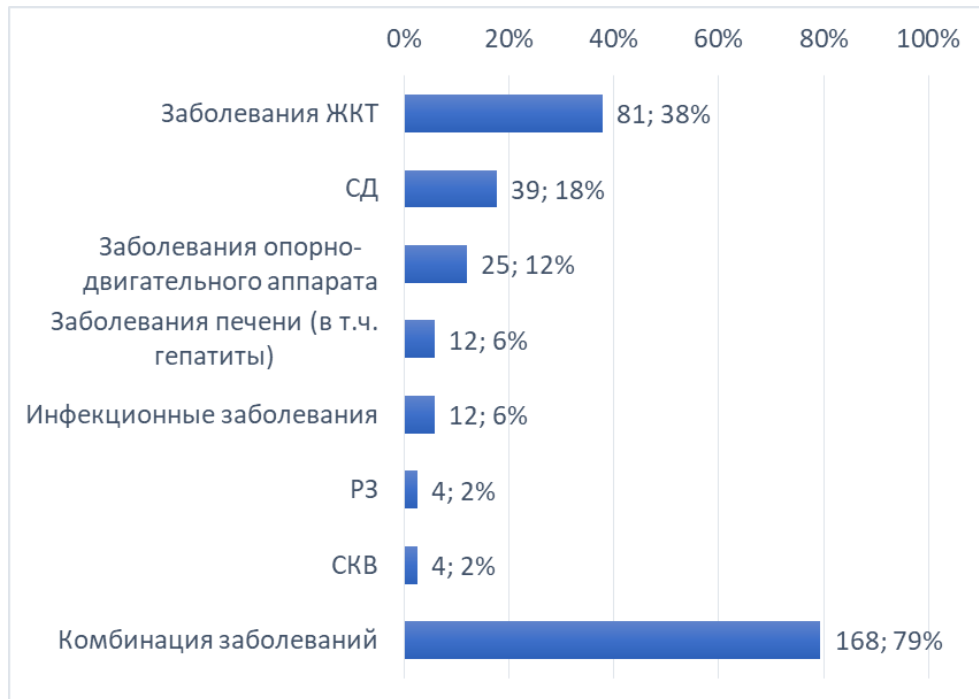


Рисунок 3.12 – Распределение пациентов по наличию сопутствующих заболеваний

Среди наиболее распространенных сопутствующих заболеваний следует выделить эндокринные нарушения, аутоиммунные и ревматические патологии, заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и печени, инфекционные процессы, а также болезни опорно-двигательного аппарата. Сахарный диабет выступает ключевым фактором риска развития метаболических осложнений, в то время как системная красная волчанка (СКВ) и ревматические заболевания могут инициировать вторичную ИТП посредством аутоиммунных механизмов. Патологии ЖКТ и печени оказывают существенное влияние на метаболизм лекарственных препаратов, что требует корректировки терапевтических схем. Инфекционные заболевания могут усугублять тромбоцитопению и ограничивать применение иммуносупрессивных средств. Заболевания опорно-двигательного аппарата, как правило, ассоциируются с хроническим воспалительным процессом.

Таким образом, сопутствующие заболевания у пациентов с ИТП значительно усложняют процесс лечения и могут выступать триггерами развития тромбоцитопении. Своевременная диагностика и эффективное управление такими состояниями способствуют улучшению прогноза и качества жизни пациентов.

3.8. Распределение пациентов в зависимости от числа проведённых линий лекарственной терапии и оценка их ответа на осуществляемое лечение

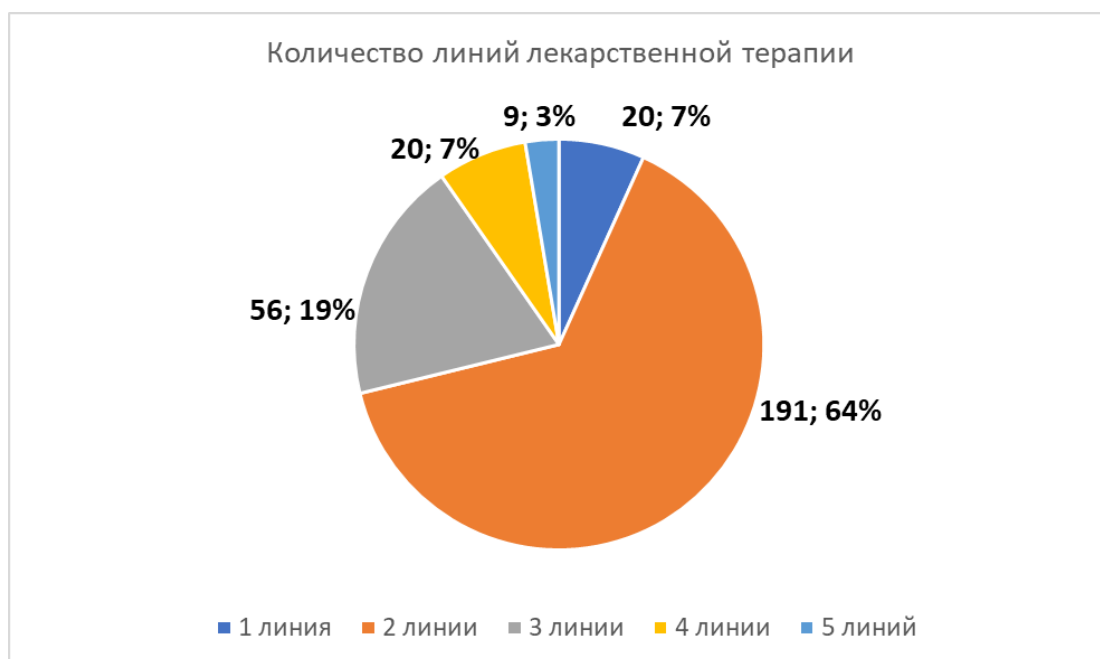


Рисунок 3.13 – Распределение пациентов в зависимости от числа проведённых линий лекарственной терапии

Анализ данных демонстрирует, что большинство пациентов (67%) получают две линии терапии, что указывает на необходимость повторного курса для достижения оптимального терапевтического эффекта. Значительная доля пациентов (26%) потребовала проведение трех и более линий терапии, что может свидетельствовать о сложной этиологии заболевания, недостаточной эффективности проводимой терапии и/или развитии резистентности к применяемым препаратам. Лишь небольшая часть пациентов (7%) получает только одну линию терапии, что может свидетельствовать о более благоприятном прогнозе или менее агрессивном течении заболевания. Пациенты, нуждающиеся в четырёх-

пяти линиях терапии (10%), представляют собой группу с высокой медицинской потребностью в инновационных терапевтических подходах и более интенсивных методах лечения.

Заключение: при анализе клинического профиля пациентов с иммунной тромбоцитопенией у 216 из 299 больных (72%) были выявлены факторы риска назначения системной кортикостероидной терапии: индекс массы тела – 27 и выше – у 74,7% из 299 больных, заболевания органов желудочно-кишечного тракта у 38%, сахарный диабет – у 18%, заболевания опорно-двигательного аппарата у 12%. Сочетание нескольких факторов было отмечено у 236 из 299 пациентов (79%).

ГЛАВА 4. ИССЛЕДОВАНИЕ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ С ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЕЙ

4.1. Особенности субпопуляционного состава и функциональной активности лимфоцитов и моноцитов периферической крови у больных первичной аутоиммунной тромбоцитопенией

В исследование вошли 20 пациентов с впервые выявленной ИТП и 20 пациентов с ИТП, резистентных к терапии глюкокортикостероидами (ГКС). Возраст пациентов составил от 33 до 80 лет. У 44% пациентов с впервые выявленной ИТП отмечался геморрагический синдром различной степени выраженности. Уровень тромбоцитов в периферической крови (ПК) больных находился в диапазоне от 6 до $150 \times 10^9/\text{л}$; у 89% больных были обнаружены аутоантитела к тромбоцитарным антигенам (титр от 450 до 640%). Контрольная группа включала 30 практически здоровых доноров, сопоставимых с пациентами по полу и возрасту.

Всем пациентам с ИТП проведено исследование популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови методом многоцветной проточной цитометрии. Определяли процентное содержание Т-лимфоцитов (CD3+), В-лимфоцитов (CD19+), NK-клеток (CD3-CD16+CD56+), Т-хелперных (CD3+CD4+), Т-цитотоксических (CD3+CD8+), NKT-лимфоцитов (CD3+CD16+CD56+), активированных Т-лимфоцитов (CD3+HLA-DR+) и В-лимфоцитов, экспрессирующих костимулирующую молекулу CD40 (CD19+CD40+).

Оценку экспрессии HLA-DR на моноцитах периферической крови проводили по количеству CD14+HLA-DR+ клеток, а оценку интенсивности экспрессии HLA-DR на моноцитах ПК – по параметру средней интенсивности флуоресценции (MFI, от англ. Mean Fluorescence Intensity) [39].

Параметры клеточного иммунитета представлены в Таблице 4.1. Результаты представлены в виде относительного (% клеток от общего числа лимфоцитов) и абсолютного (количество клеток в 1 мкл периферической крови).

Таблица 4.1 – Показатели клеточного иммунитета у больных иммунной тромбоцитопенией, M $\pm$ -SD

Показатель	Первичные пациенты (группа 1), N = 20	Резистентные к ГКС (группа 2), N = 20	Здоровые доноры (группа 3), N = 30	P
1	2	3	4	5
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	6,31 $\pm$ 0,6	7,29 $\pm$ 0,54	6,500 $\pm$ 1,859	P ₁₋₂ = 0,110 P ₁₋₃ = 0,461 P ₂₋₃ = 0,340
Лимфоциты, %	27,5 $\pm$ 2,15	30,4 $\pm$ 1,9	33,3 $\pm$ 5,6%	P ₁₋₂ = 0,153 P ₁₋₃ = 0,166 P ₂₋₃ = 0,310
Лимфоциты, (абсолютные значения)	1819,1 $\pm$ 195,2	2088,0 $\pm$ 203,3	2070,12 $\pm$ 101,3	P ₁₋₂ = 0,167 P ₁₋₃ = 0,126 P ₂₋₃ = 0,468
Т-лф, CD3+, %	72,8 $\pm$ 2,4	69,49 $\pm$ 3,43	74,3 $\pm$ 6,9	P ₁₋₂ = 0,211 P ₁₋₃ = 0,418 P ₂₋₃ = 0,264
CD3+ (абсолютные значения)	1340,2 $\pm$ 153,4	1520,6 $\pm$ 150,2	1670,7 $\pm$ 131,5	P ₁₋₂ = 0,197 P ₁₋₃ = 0,151 P ₂₋₃ = 0,223
Т-хелперы CD3+CD4+, %	44,2 $\pm$ 1,62	41,36 $\pm$ 2,36	42,8 $\pm$ 6,8	P ₁₋₂ = 0,158 P ₁₋₃ = 0,419 P ₂₋₃ = 0,420
CD3+CD4+, (абсолютные значения)	821,7 $\pm$ 98,5	880,4 $\pm$ 69,2	1125,5 $\pm$ 103,2	P ₁₋₂ = 0,310 P ₁₋₃ = 0,017 P ₂₋₃ = 0,025
Т-цитотоксические CD3+CD8+, %	28, 35 $\pm$ 2,1	28,82 $\pm$ 2,27	39,7 $\pm$ 7,8	P ₁₋₂ = 0,438 P ₁₋₃ = 0,081 P ₂₋₃ = 0,091
CD3+CD8+, (абсолютные значения)	514,1 $\pm$ 74,6	551, 6 $\pm$ 8,6	537,9 $\pm$ 56,4	P ₁₋₂ = 0,334 P ₁₋₃ = 0,398 P ₂₋₃ = 0,426
IRI, CD4+/CD +	1,67 $\pm$ 0,14	1,70 $\pm$ 0,15	1,69 $\pm$ 0,26	P ₁₋₂ = 0,441 P ₁₋₃ = 0,473 P ₂₋₃ = 0,487
NK-лф CD3-CD16+56+, %	12,4 $\pm$ +- 2,01	13,86 $\pm$ 1,83	14,2 $\pm$ 7,0	P ₁₋₂ = 0,292 P ₁₋₃ = 0,402 P ₂₋₃ = 0,481
CD3-CD16+56+, (абсолютные значения)	264,9 $\pm$ 54, 2	276,4 $\pm$ 42,0	328,7 $\pm$ 18,4	P ₁₋₂ = 0,432 P ₁₋₃ = 0,132 P ₂₋₃ = 0,126

Продолжение таблицы 4.1

NKT-лф CD3+CD16+56+, %	7,52±1,09	7,53±1,12	5,0±1,2	P ₁₋₂ = 0,497 P ₁₋₃ = 0,059 P ₂₋₃ = 0,061
В-лимфоциты, CD19+, %	11,14±1,297	14,63±3,17	11,79±2,31	P ₁₋₂ = 0,153 P ₁₋₃ = 0,402 P ₂₋₃ = 0,232
CD19+ (абсолютные значения)	179,2±34,0	205,4±35,7	271,6±29,6	P ₁₋₂ = 0,294 P ₁₋₃ = 0,021; P ₂₋₃ = 0,076
Активированные Т-лф CD3+HLA-DR+ (% клеток относительно CD45+hi лимфоцитов)	11,92±1,33	14,02±1,96	6,3±0,7	P ₁₋₂ = 0,185 P ₁₋₃ = 0,0003 P ₂₋₃ = 0,0004 < 0,001
Ко-стимулирующий рецептор CD40+ (% клеток относительно CD19+)	31,87±5,3	21,28±3,6	13,13± 4,22	P ₁₋₂ = 0,049 P ₁₋₃ = 0,004 P ₂₋₃ = 0,070

У пациентов с впервые выявленной ИТП и резистентных к препаратам ГКС не выявлено значимых различий по относительным значениям показателей популяционного (Т-, В-, NK-лимфоциты) и субпопуляционного состава Т-лимфоцитов (Т-хелперной (CD3+CD4+), Т-цитотоксической (CD3+CD8+), субпопуляции NKT-клеток (CD3+CD16+CD56+) по сравнению со здоровыми донорами.

При оценке абсолютных значений нами было выявлено достоверное снижение количества Т-хелперных лимфоцитов как у впервые выявленных пациентов с ИТП ($p < 0,05$), так и у резистентных к ГКС пациентов ($p < 0,05$) по сравнению с группой здоровых доноров. Также мы обнаружили достоверное ($p < 0,05$) снижение абсолютного количества В-лимфоцитов у впервые выявленных больных ИТП по сравнению с группой здоровых доноров. У пациентов, резистентных к ГКС, этот показатель был несколько выше, чем в первой группе, и статистически не отличался от контрольных значений.

Содержание активированных Т-лимфоцитов, экспрессирующих HLA-DR, оказалось достоверно увеличенным ($p < 0,001$) у пациентов обеих изучаемых групп по сравнению с контрольными показателями.

Содержание В-лимфоцитов, экспрессирующих костимулирующую молекулу CD40, было достоверно выше у впервые выявленных больных ИТП по сравнению

с пациентами, резистентными к ГКС ($p < 0,05$), и контрольной группой ($p < 0,01$). У пациентов, резистентных к препаратам ГКС, этот показатель снижался и статистически не отличался от группы контроля [39].

Данные по особенностям экспрессии молекулы HLA-DR на моноцитах периферической крови представлены в Таблице 4.2.

Таблица 4.2 – Экспрессия молекулы HLA-DR на моноцитах периферической крови (CD14+HLA-DR+) (в пределах гейта CD45+). Ме (25–75%)

Показатель	Впервые выявленные пациенты с ИТП, N = 20, 1-я группа	Резистентные к терапии ГКС, N = 20, 2-я группа	Здоровые доноры, N = 30, 3-я группа	Р		
				1-2	1-3	2-3
Моноциты CD14+HLA-DR+, % клеток	94,55 [92,44; 96,90]	96,00 [94,10; 96,67]	94,80 [93,00; 97,30]	0,717	1,000	1,000
MFI HLA-DR, у.е.	116,17 [104,80; 150,50]	113,56 [59,00; 135,88]	348,20 [213,80; 507,00]	1,000	0,002	0,006

Не получено значимых различий в процентном содержании моноцитов периферической крови (ПК), экспрессирующих HLA-DR-антиген, между исследуемыми группами пациентов с ИТП и здоровыми донорами. При исследовании средней интенсивности флуоресценции молекулы HLA-DR на мембране моноцитов обнаружено, что как у впервые выявленных больных ИТП, так и у резистентных к ГКС этот показатель значительно ($p < 0,01$) ниже (в 3 раза) по сравнению с контрольными значениями.

Таким образом, для пациентов с впервые выявленной ИТП характерно значительное снижение абсолютных значений Т-хелперной субпопуляции лимфоцитов, популяции В-лимфоцитов, но увеличение уровня активированных CD3+HLA-DR+ Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов, экспрессирующих костимулирующую молекулу CD40, что может свидетельствовать о компенсаторном увеличении функциональной активности Т-хелперных и В-лимфоцитов при выраженном снижении их количества в абсолютном выражении.

В группе резистентных пациентов к ГКС наблюдалось сохранение значительного снижения абсолютного количества Т-хелперной субпопуляции

лимфоцитов, но восстановление до нормальных значений абсолютного количества В-лимфоцитов. Сохранялось высокое содержание Т-лимфоцитов, экспрессирующих HLA-DR антиген, но при этом доля В-лимфоцитов, экспрессирующих CD40, существенно снижалась до значений контрольной группы.

Для обеих групп исследуемых пациентов как с впервые выявленной иммунной тромбоцитопенией, так и при резистентности к ГКС отмечены выраженные нарушения функциональной активности моноцитов ПК (значительное снижение интенсивности экспрессии молекулы HLA-DR), что может свидетельствовать о недостаточной способности моноцитарно-макрофагального звена к эффективному процессингу антигенов [39].

4.2. Клинико-прогностическая значимость Т-регуляторных клеток и экспрессии CD28 на Т-лимфоцитах у пациентов с иммунной тромбоцитопенией

Следующим разделом нашего исследования стало изучение относительного содержания Т-регуляторных клеток с различным фенотипом (CD4+CD25+hiCD127–), (CD3+CD8+CD28–) и особенностей экспрессии костимулирующей молекулы CD28 на Т-лимфоцитах.

Эти данные представлены в Таблице 4.3.

Таблица 4.3 – Содержание Т-регуляторных клеток ПК у пациентов с ИТП (относительно CD3+лимфоцитов), Ме (25–75%)

Показатель, % клеток	Впервые выявленные пациенты, N = 18, 1- я группа	Резистентные к терапии ГКС, N = 19, 2-я группа	Здоровые доноры, N = 30, 3-я группа	Р		
				1-2	1-3	2-3
«Классические» Т-регуляторные клетки CD3+CD4+CD25+hi CD127–	6,55 [5,60; 8,30]	7,00 [6,30; 8,42]	8,80 [7,80; 9,30]	1,00	0,049	0,049
Периферические Т- регуляторные клетки CD3+CD4-CD8+CD28–	17,20 [9,90; 25,80]	18,20 [14,00; 25,45]	12,80 [11,70; 20,50]	1,00	1,00	0,354

Содержание «классических» Т-регуляторных клеток с фенотипом CD3+CD4+CD25+hiCD127– у пациентов с впервые выявленной ИТП, а также у пациентов, не ответивших на терапию глюкокортикостероидами (ГКС), оказалось значительно ниже по сравнению со здоровыми донорами ($p < 0,05$), что может указывать на важную роль этих клеток в развитии ИТП.

Таким образом, наши данные, как и данные литературы, подтверждают факт снижения доли «классических» регуляторных Т-лимфоцитов как при других аутоиммунных заболеваниях, так и при ИТП. Снижение циркулирующего пула Т-регуляторных клеток у пациентов с ИТП может означать либо их количественную недостаточность, либо перераспределение в органы-мишени.

С другой стороны, мы не обнаружили существенных различий в уровне периферических Т-регуляторных клеток с фенотипом CD3+CD8+CD28– у пациентов с ИТП обеих групп по сравнению с нормой, что требует дальнейшего исследования роли таких клеток в развитии ИТП [31].

В Таблице 4.4 представлены результаты оценки экспрессии молекулы CD28 на Т-лимфоцитах периферической крови (ПК) пациентов с ИТП.

Таблица 4.4 – Экспрессия костимулирующей молекулы CD28 на Т-лимфоцитах ПК у пациентов с ИТП (относительно CD3+лимфоцитов), Ме (25–75%)

Показатель, % клеток	Впервые выявленные пациенты с ИТП, N = 20, 1-я группа	Резистентные к терапии ГКС, N = 20, 2-я группа	Здоровые доноры, N = 30, 3-я группа	Р		
				1-2	1-3	2-3
CD3+CD4+CD28+	57,30 [47,02; 62,12]	60,65 [44,55; 63,80]	40,90 [40,00; 45,80]	1,00	0,010	0,007
CD3+CD4+CD28–	2,30 [1,30; 3,30]	6,20 [2,70; 13,60]	1,42 [0,92; 2,25]	0,041	0,517	0,049
CD3+CD4-CD8+CD28+	18,70 [16,25; 23,12]	18,85 [18,20; 20,10]	16,00 [12,50; 17,70]	1,00	0,017	0,002

Как у пациентов с впервые выявленной ИТП, так и у тех, кто проявляет резистентность к ГКС, наблюдается значительное увеличение доли Т-хелперных лимфоцитов (CD3+CD4+), экспрессирующих CD28, по сравнению со здоровыми донорами ($p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно). Аналогичные изменения выявлены и для субпопуляции CD3+CD8+-клеток ($p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно).

С другой стороны, обнаружено, что содержание Т-хелперных лимфоцитов с отсутствием экспрессии данной костимулирующей молекулы (подмножество клеток CD3+CD4+CD28⁻) было в 2 раза выше в группе пациентов с ИТП при развитии у них резистентности к ГКС ($p < 0,05$) по сравнению с пациентами с впервые выявленной ИТП, а по сравнению со здоровыми донорами – в 3,5 раза ($p < 0,05$).

Таким образом, при иммунной тромбоцитопении, как впервые выявленной, так и при резистентности к ГКС, выявлено снижение доли Т-регуляторных клеток (CD4+CD25+hiCD127⁻), увеличение доли Т-хелперных и Т-цитотоксических лимфоцитов, экспрессирующих CD28, что может свидетельствовать о нарушении регуляции иммунного ответа и усилении активирующего сигнала от Т-клетки к антигенпрезентирующей клетке по коактивационному пути CD80/CD86–CD28.

Значительное увеличение субпопуляции терминально дифференцированных эффекторных клеток памяти (CD3+CD4+CD28⁻) в группе пациентов с резистентностью к ГКС (в 3,5 раза по сравнению со здоровыми донорами и в 2 раза по сравнению с впервые выявленными пациентами с ИТП) можно расценивать как прогностический критерий развития резистентности больных к терапии ГКС и основанием для ее пересмотра.(31,39)

4.3. Заключение по главе 4

При впервые выявленной ИТП обнаружены выраженные нарушения адаптивного звена клеточного иммунитета, выражающиеся в количественном дефиците субпопуляции Т-хелперных лимфоцитов, популяции В-лимфоцитов, значительном снижении содержания Т-регуляторных клеток (CD4+CD25+hiCD127⁻), а также усиленной активации Т-лимфоцитов по экспрессии HLA-DR-антигена и костимулирующих молекул CD28, а В-лимфоцитов – по экспрессии костимулирующей молекулы CD40.

С другой стороны, нами выявлены факты нарушения функциональной активности клеток врожденного иммунитета (моноцитов ПК), отражающие их

недостаточную способность к эффективному процессингу антигенов. Эти данные расширяют наши представления о механизмах иммунопатогенеза ИТП.

Резистентность к препаратам ГКС у пациентов выражалась в сохранении значительного снижения абсолютного количества Т-хелперной субпопуляции лимфоцитов, в том числе и доли Т-регуляторных клеток с фенотипом CD4+CD25+hiCD127-, но восстановлении до нормальных значений абсолютного количества В-лимфоцитов.

Сохранялось существенное увеличение содержания активированных (CD3+HLA-DR+) Т-лимфоцитов, а также Т-лимфоцитов, экспрессирующих CD28 (как Т-хелперной, так и Т-цитотоксической субпопуляциями), при этом доля В-лимфоцитов, экспрессирующих костимулирующую молекулу CD40, существенно снижалась.

Именно при развитии резистентности к ГКС нами выявлено достоверное увеличение содержания субпопуляции негативных по экспрессии CD28 Т-хелперных лимфоцитов (CD3+CD4+CD28-), обладающих цитотоксическими свойствами, что может стать дополнительным иммунологическим прогностическим критерием развития резистентности больных к данному виду терапии.

При развитии резистентности к ГКС у пациентов сохранялись нарушения функциональной активности моноцитов ПК, свидетельствующие о недостаточной их антигенпрезентирующей способности.

Таким образом, выявление таких изменений клеточного иммунитета, как выраженное снижение абсолютного количества Т-хелперной субпопуляции, увеличение уровня В-лимфоцитов и /или их активации по экспрессии CD40, повышение доли Т-хелперной субпопуляции лимфоцитов, не экспрессирующей костимулирующую молекулу CD28 (CD3+CD4+CD28-), при наличии высокого титра антитромбоцитарных антител выше 200%, может быть основанием для целесообразности применения анти-В-клеточной терапии в первой линии у пациентов с ИТП.

Одним из аргументов в пользу нашей концепции является тот факт, что активированные тромбоциты экспрессируют повышенный уровень CD40L (лиганд к CD40 – CD154), при взаимодействии с CD40 на В-лимфоцитах может индуцироваться процесс образования антитромбоцитарных аутоантител [31, 39].

ГЛАВА 5. ПРЕПАРАТ, ВЫЗЫВАЮЩИЙ ДЕПЛЕЦИЮ В-ЛИМФОЦИТОВ

С учетом полученных данных по активации В-клеточного звена иммунитета, а также известной аутоиммунной природой ИТП представляется обоснованным применение Ритуксимаба в качестве препарата, вызывающего деплецию В-лимфоцитов при значимом уровне антитромбоцитарных антител. В нашей работе мы применяли согласно действующим клиническим рекомендациям, в качестве 3 линии терапии у резистентных пациентов, однако обоснованным представляется применение этого препарата на более ранних этапах терапии. С целью обоснования такого предположения мы провели анализ эффективности терапии Ритуксимабом, применявшегося у наших пациентов в зависимости от уровня антитромбоцитарных антител.

После терапии второй линии с применением агонистов тромбопоэтиновых рецепторов первого поколения у пациентов с иммунной тромбоцитопенией (ИТП), у которых была зафиксирована потеря ответа на предшествующую терапию, были переведены на третью линию лечения – терапию моноклональным антителом ритуксимабом. В данной части исследования приняли участие 30 пациентов (12 мужчин и 18 женщин) в возрастном диапазоне от 18 до 85 лет, медиана возраста 57,5 лет. Схема терапии ритуксимабом предусматривала введение препарата в стандартной дозе 375 мг/м² один раз в неделю путём внутривенного капельного введения; общий курс лечения составил четыре еженедельных введения препарата [250].

5.1. Анализ изменений уровня тромбоцитов у всех пациентов до и после терапии Ритуксимабом

На первом этапе исследования был проведён анализ изменений уровня тромбоцитов у пациентов до и после терапии препаратом Ритуксимаб [250].

Медиана уровня тромбоцитов до начала терапии Ритуксимабом составила $20 \times 10^9/\text{л}$ [Q25 – Q75: $7\text{--}40 \times 10^9/\text{л}$], $p < 0,0001$ (Таблица 5.1).

Медиана уровня тромбоцитов после терапии Ритуксимабом составила $128 \times 10^9/\text{л}$ [Q25 – Q75: $97\text{--}190 \times 10^9/\text{л}$], $p < 0,0001$ (Таблица 5.1).

Таблица 5.1 – Медиана повышения уровня тромбоцитов у 30 больных до и после терапии Ритуксимабом

Медиана уровня тромбоцитов у 30 больных до начала терапии Ритуксимабом [Q25 – Q75]	Медиана повышения уровня тромбоцитов у 30 больных после терапии Ритуксимабом [Q25 – Q75]	p-value
$22 \times 10^9/\text{л}$ [$17\text{--}29 \times 10^9/\text{л}$]	$56 \times 10^9/\text{л}$ [$26\text{--}90 \times 10^9/\text{л}$]	$p < 0,0001$

Таблица 5.2 – Частота ответов на терапии Ритуксимабом

	Количество пациентов	Процент ответа
Нет ответа (тромбоциты ниже $50 \times 10^9/\text{л}$)	9	30%
Ответ (тромбоциты выше $50 \times 10^9/\text{л}$)	16	53,3%
Полных ответов (тромбоциты выше $100 \times 10^9/\text{л}$)	5	16,7%

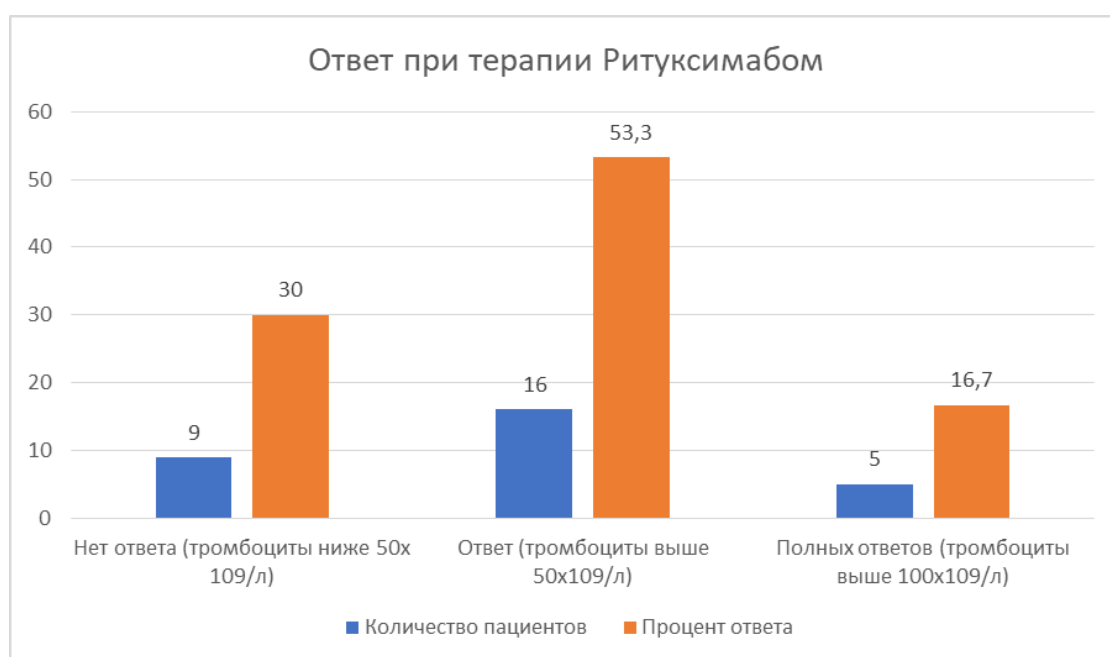


Рисунок 5.1 – Ответ при терапии Ритуксимабом

В ходе исследования были проанализированы результаты терапии Ритуксимабом у 30 пациентов с низким уровнем тромбоцитов, которые не отвечали на предыдущую терапию ГКС, Ромиплостимом или Элтромбопагом.

После лечения девять пациентов (30%) не достигли желаемого уровня тромбоцитов, который составлял менее $30 \times 10^9/\text{л}$.

У 16 пациентов 53,3% был зафиксирован ответ на терапию, то есть уровень тромбоцитов повысился до значения выше $50 \times 10^9/\text{л}$, но не достиг $100 \times 10^9/\text{л}$.

У 5 пациентов (16,7%) достигнут полный ответ на лечение, их уровень тромбоцитов достиг $100 \times 10^9/\text{л}$ и выше (Таблица 2).

Таким образом нами отмечена высокая эффективность препарата Ритуксимаб у всех пациентов.

5.2. Подгрупповой анализ изменений уровня тромбоцитов у пациентов до и после терапии Ритуксимабом

Далее, вторым этапом исследования стало разделение пациентов на группы в зависимости от их исходного уровня тромбоцитов до лечения. В каждой группе была подсчитана медиана уровня тромбоцитов.

Пациенты были разделены на две группы:

- 1) первая группа: уровень тромбоцитов составлял от 0 до $29 \times 10^9/\text{л}$;
- 2) вторая группа: уровень тромбоцитов находился в пределах от 30 до $49 \times 10^9/\text{л}$.

До лечения Ритуксимабом (Таблица 5.3): у 23 пациентов в 1-й группе (76,667%) уровень тромбоцитов находился в диапазоне от 0 до $29 \times 10^9/\text{л}$, медиана уровня тромбоцитов $19 \times 10^9/\text{л}$ [Q25 – Q75:: 17–23 $\times 10^9/\text{л}$]; у 7 больных во 2-й группе (23,333%) уровень тромбоцитов находился в диапазоне от 30 до $49 \times 10^9/\text{л}$, медиана уровня тромбоцитов $33,5 \times 10^9/\text{л}$ [Q25 – Q75:: 31,75–36,25 $\times 10^9/\text{л}$] ($p < 0,0001$).

Таблица 5.3 – Оценка уровня тромбоцитов до начала терапии Ритуксимабом

Уровень тромбоцитов	Количество пациентов	%	Медиана уровня тромбоцитов до начала приема Элтромбопага [Q25 – Q75]	p-value
0–29 $\times 10^9/\text{л}$	23	76,667	19 $\times 10^9/\text{л}$ [17–23 $\times 10^9/\text{л}$]	< 0,0001
30–49 $\times 10^9/\text{л}$	7	23,333	33,5 $\times 10^9/\text{л}$ [31,75–36,25 $\times 10^9/\text{л}$]	< 0,0001

Третий этап исследования включал оценку изменений уровня тромбоцитов у пациентов из указанных групп по сравнению с их исходным уровнем после лечения Ритуксимабом. Для этого была рассчитана медиана уровня тромбоцитов.

У пациентов после лечения в указанных группах отмечено повышение уровня тромбоцитов в следующих диапазонах (Таблица 5.4):

1) 1-я группа – уровень тромбоцитов находился в диапазоне 0 до $29 \times 10^9/\text{л}$ после проведенного лечения медиана повышения уровня тромбоцитов $45 \times 10^9/\text{л}$ [Q25 – Q75: $24\text{--}67 \times 10^9/\text{л}$]. Таким образом отмечается частичный ответ, близкий к критериям ответа (тромбоциты $50 \times 10^9/\text{л}$);

2) 2-я – уровень тромбоцитов в данной группе находился в диапазоне от 30 до $49 \times 10^9/\text{л}$ медиана повышения уровня тромбоцитов после проведенного лечения $109 \times 10^9/\text{л}$ [Q25 – Q75: $106\text{--}112,5 \times 10^9/\text{л}$]. Отмечен полный ответ на терапию [250].

Таблица 5.4 – Оценка уровня тромбоцитов после терапии Ритуксимабом

Уровень тромбоцитов	Медиана уровня тромбоцитов до терапии Ритуксимабом [Q25; Q75]	Медиана повышения уровня тромбоцитов после терапии Ритуксимабом [Q25; Q75]	P-value
$0\text{--}29 \times 10^9/\text{л}$	$19 [17; 23] \times 10^9/\text{л}$	$45 [24; 67] \times 10^9/\text{л}$	$< 0,0001$
$30\text{--}49 \times 10^9/\text{л}$	$33,5 [31,75; 36,25] \times 10^9/\text{л}$	$109 [106; 112,5] \times 10^9/\text{л}$	$< 0,0001$

Четвертый этап исследования пациентов разделили на группы по наличию или отсутствию антител к тромбоцитам.

Таблица 5.5 – Эффективность Ритуксимаба при отсутствии антител к тромбоцитам

Отсутствие антител к тромбоцитам № 9	Медиана уровня тромбоцитов до терапии Ритуксимабом [Q25; Q75]	Медиана повышения уровня тромбоцитов после терапии Ритуксимабом [Q25; Q75]	p-value
29,4%	$14 [12; 17] \times 10^9/\text{л}$	$20 [17; 24] \times 10^9/\text{л}$	$> 0,005$

В группе без антитела к тромбоцитам не наблюдается ответ на проводимую терапию, медиана тромбоцитов после терапии составили $20 \times 10^9/\text{л}$ [17, 24].

Таблица 5.6 – Эффективность Ритуксимаба при наличии антител к тромбоцитам

Наличие антитела к тромбоцитам №21	Медиана уровня тромбоцитов до терапии Ритуксимабом [Q25; Q75]	Медиана повышения уровня тромбоцитов после терапии Ритуксимабом [Q25; Q75]	p-value
70,6%	27 [21,75; 31,5] × 10 ⁹ /л	79 [56; 102] × 10 ⁹ /л	< 0,0001

В группе с антителами к тромбоцитам наблюдается ответ на проводимую терапию. Медиана повышения уровня тромбоцитов 79 [56; 102] × 10⁹/л что говорит о хорошей эффективности препарата.

Таким образом, при иммунной тромбоцитопении выявляются аутоантитела к тромбоцитам. Диагностически значимым мы считаем титр антитромбоцитарных антител ≥ 200%.

Определение уровня антитромбоцитарных антител мы рекомендуем проводить до начала какой-либо терапии, поскольку применение глюкокортикостероидов (ГКС) или внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ) может исказить результаты исследования за счёт влияния на уровень и активность аутоантител.

Фактически титр антитромбоцитарных антител ≥ 200% может выступать в качестве важного лабораторного и прогностического маркера, обосновывающего назначение ритуксимаба в качестве терапии первой линии у отдельной категории пациентов с иммунной тромбоцитопенией. И рекомендовать диагностику на антитромбоцитарные антитела до назначения лечения [250].

ГЛАВА 6. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ЛИНИЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЕЙ НА ТЕРРИТОРИИ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ

6.1. Оценка эффективности первой линии терапии глюкокортикостероидами у пациентов с иммунной тромбоцитопенией на территории Московской области

В рамках данного исследования были отобраны 299 пациентов, страдающих первичной иммунной тромбоцитопенической пурпурой, для проведения первой линии терапии глюкокортикостероидами (ГКС). В исследование были включены как мужчины, так и женщины в возрасте от 18 до 87 лет, при этом средний возраст составил 58,1 лет. Среди участников исследования было 215 женщины (71.9%), средний возраст которых составил 59,5 лет, и 84 мужчины (28.1%), средний возраст которых составил 54,5 года.

В соответствии с национальными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению иммунной тромбоцитопении (ИТП) у взрослых, на момент обращения все пациенты по показаниям получали первую линию терапии ГКС. В качестве первой линии терапии пациентам назначали преднизолон в дозе 1 мг/кг, но не более 80 мг в течение 3 недель в два приема – утром и в обед. Затем постепенно снижали дозу и отменяли препарат к 6 неделе.

В качестве гастропротекторной терапии пациенты принимали омепразол перорально, по 20 мг утром, один раз в день, за 30 минут до еды, на протяжении всего периода ГКС-лечения. Преднизолон принимался не более 3 недель с последующей отменой в течение 2 недель. Уровень тромбоцитов оценивался один раз в неделю на протяжении всего курса лечения глюкокортикостероидами.

После завершения курса ГКС пациентам продолжали контролировать уровень тромбоцитов каждую неделю в течение 3 недель.

Пациенты были разделены на четыре группы в зависимости от уровня тромбоцитов перед началом лечения [241].

В первую группу вошли пациенты с уровнем тромбоцитов в диапазоне от 0 до $29 \times 10^9/\text{л}$. Вторая группа включала пациентов с уровнем тромбоцитов от 30 до $49 \times 10^9/\text{л}$. Третья группа объединяла пациентов с уровнем тромбоцитов до начала терапии в диапазоне от 50 до $99 \times 10^9/\text{л}$. В четвертую группу вошли пациенты с уровнем тромбоцитов выше $100 \times 10^9/\text{л}$.

Перед началом терапии преднизолоном (Таблица 6.1) у пациентов были выявлены следующие показатели уровня тромбоцитов:

1) в первой группе, включающей 214 пациентов (71,6% от общего числа), уровень тромбоцитов находился в диапазоне от 0 до $29 \times 10^9/\text{л}$;

2) во второй группе, состоящей из 40 пациентов (13,4% от общего числа), уровень тромбоцитов был в пределах от 30 до $49 \times 10^9/\text{л}$;

3) в третьей группе, включающей 43 пациента (14,4% от общего числа), уровень тромбоцитов находился в диапазоне от 50 до $99 \times 10^9/\text{л}$;

4) в четвертой группе, состоящей из 2 пациентов (0,7% от общего числа), уровень тромбоцитов превышал $100 \times 10^9/\text{л}$ пациенты находились под наблюдением.

Медиана уровня тромбоцитов до начала применения ГКС у всех больных составила $18 \times 10^9/\text{л}$, что является статистически значимым показателем ($p < 0,0001$).

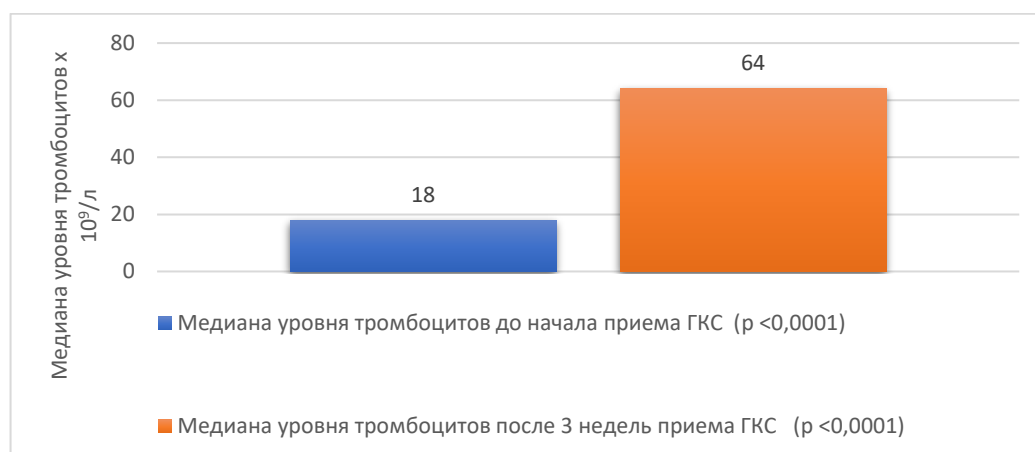


Рисунок 6.1 – Изменение медианы уровня тромбоцитов до и после 3 недель терапии преднизолоном

Медиана уровня тромбоцитов после трехнедельного курса у всех пациентов, получавших ГКС составила $64 \times 10^9/\text{л}$, что является статистически значимым изменением ($p < 0,0001$) по сравнению с исходными значениями.

Показатели динамики медианы тромбоцитов в исследуемых группах после 21-дневного курса терапии представлена в Таблице 6.1.

6.1.1. Уровень тромбоцитов в группах пациентов до и после курса терапии глюкокортикостероидами

В Таблице 6.1 приведен уровень тромбоцитов в группах пациентов до и после курса терапии глюкокортикостероидами.

Таблица 6.1 – Уровень тромбоцитов в группах пациентов до и после курса терапии глюкокортикостероидами

Уровень тромбоцитов	Количество пациентов (%) / медиана тромбоцитов до лечения [Q25; Q75]	Медиана тромбоцитов после терапии [Q25; Q75]	P-value
$0-29 \times 10^9/\text{л}$	214 (71,6%) / $13 \times 10^9/\text{л}$ [6; 20]	$55 \times 10^9/\text{л}$ [20,25; 104,25]	$< 0,0001$
$30-49 \times 10^9/\text{л}$	40 (13,4%) / $34 \times 10^9/\text{л}$ [31,75; 41,25]	$65,5 \times 10^9/\text{л}$ [44,25; 105]	$< 0,0001$
$50-99 \times 10^9/\text{л}$	43 (14,4%) / $63 \times 10^9/\text{л}$ [53,5; 72,5]	$90 \times 10^9/\text{л}$ [55,5; 128,5]	$< 0,0001$
$>100 \times 10^9/\text{л}$	2 (0,668%) / $107,5 \times 10^9/\text{л}$ наблюдение		

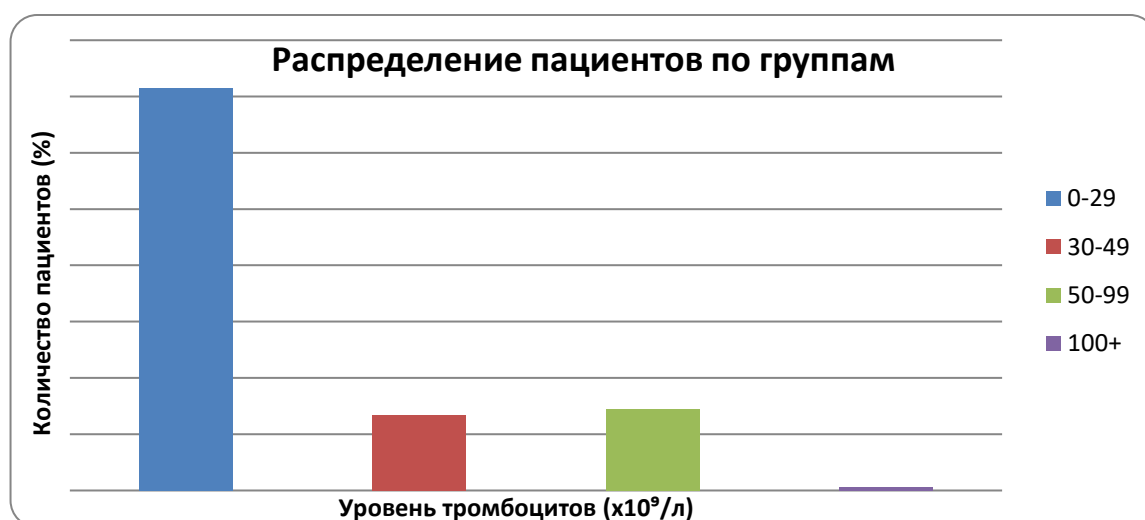


Рисунок 6.2 – Распределение пациентов по группам в зависимости от уровня тромбоцитов

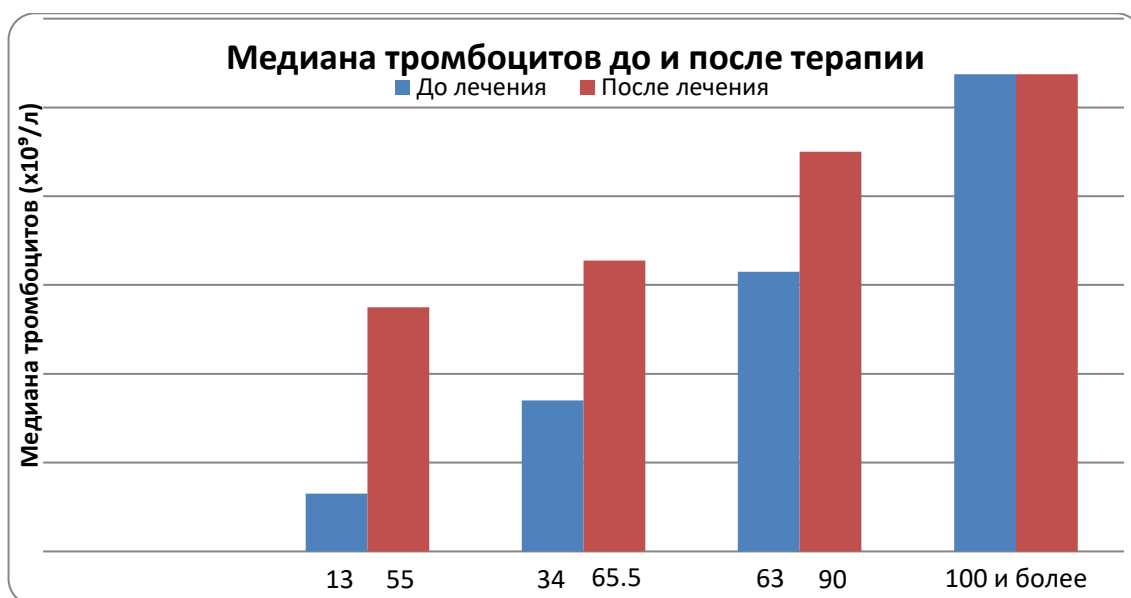


Рисунок 6.3 – Медиана уровня тромбоцитов после терапии глюкокортикостероидами

После трехнедельной терапии преднизолоном в исследуемых группах была проведена оценка эффективности терапии по следующим критериям: без ответа – тромбоциты ниже $30 \times 10^9/\text{л}$, с минимальным ответом – тромбоциты от 30 до $50 \times 10^9/\text{л}$, с ответом – тромбоциты от 50 до $100 \times 10^9/\text{л}$ и полным ответом – тромбоциты выше $100 \times 10^9/\text{л}$.

Результаты анализа эффективности терапии глюкокортикостероидами представлена в Таблице 6.2.

6.1.2. Оценка эффективности первой линии терапии глюкокортикостероидами после 3 недель терапии

В Таблице 6.2 приведена оценка эффективности первой линии терапии глюкокортикостероидами после 3 недель терапии.

В первой группе, где уровень тромбоцитов составлял от 0 до $29 \times 10^9/\text{л}$, у 74 пациентов (24,74%) сохранялся низкий уровень тромбоцитов, медиана $15 \times 10^9/\text{л}$. Полученные данные позволяют зарегистрировать недостаточную эффективность глюкокортикостероидной (ГКС) терапии у этих пациентов (в 25% случаев).

Минимального ответа на терапию достигли 24 пациента (8,02%), при этом медиана уровня тромбоцитов в этой группе $42,5 \times 10^9/\text{л}$. Ответ достигнут через 3 недели. Таким образом, недостаточная эффективность глюкокортикостероидной терапии отмечена также в 8,02% случаев пациентов первой группы.

Таблица 6.2 – Оценка эффективности первой линии терапии глюкокортикостероидами после 3 недель терапии

Количество пациентов / уровень тромбоцитов	Количество пациентов (%) / медиана уровня тромбоцитов [Q25; Q75]			
	Не ответившие	Минимальный ответ	Ответ	Полный ответ
214/0– $29 \times 10^9/\text{л}$	74 (24,749%) / $15 \times 10^9/\text{л}$ [10; 21,5]	24 (8,0267%) / $42,5 \times 10^9/\text{л}$ [33; 46,25]	59 (19,732%) / $74 \times 10^9/\text{л}$ [59,5; 84,5]	57(19,063%) / $146 \times 10^9/\text{л}$ [122; 170]
40/30– $49 \times 10^9/\text{л}$	4 (1,337%) / $9,5 \times 10^9/\text{л}$ [8,25; 11,5]	9 (3,01%) / $40 \times 10^9/\text{л}$ [39; 45]	13 (4,348%) / $63 \times 10^9/\text{л}$ [62; 69]	14(4,682%) / $111 \times 10^9/\text{л}$ [105; 125.5]
43/50– $99 \times 10^9/\text{л}$	2 (0,669%) / $16 \times 10^9/\text{л}$ [15,5; 16,5]	7 (2,341%) / $40 \times 10^9/\text{л}$ [38; 47]	15 (5,0167%) / $67 \times 10^9/\text{л}$ [Q25; Q75]	19(6,354%) / $129 \times 10^9/\text{л}$ [109; 150]
$> 2/100 \times 10^9/\text{л}$	Наблюдение			

Ответа на терапию достигли 59 (19,732%) пациентов с медианой тромбоцитов $74 \times 10^9/\text{л}$. Ответ достигнут через 2,5 недели.

Полный ответ на терапию был достигнут у 57 пациентов (19,063%), медиана повышения тромбоцитов $146 \times 10^9/\text{л}$. Ответ достигнут через 2 недели.

В целом недостаточная эффективность терапии зарегистрирована у 99 (33,1%) пациентов, полный ответ достигнут у 57 пациентов (19,06%) В 48% случаев был достигнут неполный, но клинически значимый ответ.

Пациенты должны находиться под тщательным мониторингом уровня тромбоцитов и геморрагического синдрома для перевода на последующую линию терапии агонистами а-ТПО.

Во второй группе, где уровень тромбоцитов находился в диапазоне от 30 до $49 \times 10^9/\text{л}$, был отмечен более благоприятный ответ на терапию.

Без ответа под наблюдением 4 пациента (1,337%), медиана после 3 недель терапии $9,5 \times 10^9/\text{л}$.

В 9 случаях – 3,01% пациентов получили минимальный ответ на терапию с медианой тромбоцитов $40 \times 10^9/\text{л}$. Ответ достигнут через 3 недели.

Ответ на терапию был получен у 13 пациентов (4,348%), медиана уровня тромбоцитов составила $63 \times 10^9/\text{л}$. Ответ достигнут через 2,5 недели.

Полный ответ на терапию был достигнут у 14 (4,682%) пациентов, медиана тромбоцитов $111 \times 10^9/\text{л}$. Ответ достигнут через 2 недели.

В целом недостаточная эффективность терапии зарегистрирована у 13 (4,34%) пациентов, полный ответ достигнут у 14 (4,682%) У 27 (9,03%) пациентов получен клинически значимый ответ на терапию (минимальный + ответ). У этих пациентов должно проводиться динамическое наблюдение за уровнем тромбоцитов с дальнейшим переводом на терапию 2-й линии при снижении уровня тромбоцитов и/или геморрагическом синдроме.

В третьей группе, где уровень тромбоцитов составлял от $50 \times 10^9/\text{л}$ до $99 \times 10^9/\text{л}$, у 2 пациентов (0,669%) не был достигнут ответ на терапию – тромбоциты $16 \times 10^9/\text{л}$. Минимальный ответ на терапию был получен у 7 (2,341%) пациентов с медианой тромбоцитов $40 \times 10^9/\text{л}$. Ответ достигнут через 3 недели.

Ответ на терапию достигнут у 15 (5,01%) медиана тромбоцитов $67 \times 10^9/\text{л}$. Ответ достигнут через 2,5 недели.

Полный ответ 19 (6,35%) пациентов, медиана уровня тромбоцитов – $129 \times 10^9/\text{л}$. Ответ достигнут через 2 недели.

В целом недостаточная эффективность терапии зарегистрирована у 7 пациентов (3,01 %), полный ответ достигнут у 20 пациентов (6,68 %). У 23 пациентов (7,692 %) достигнут клинический значимый ответ (минимальный + ответ): у этих пациентов наблюдалось полное купирование геморрагического синдрома, исчезновение жалоб, улучшение качества жизни, а также изменение отношения пациентов к своему заболеванию у большинства из них. Такие пациенты должны находиться под динамическим контролем для дальнейшего перевода на вторую линию терапии агонистами ТПО.

В **четвёртой группе**, где уровень тромбоцитов превышал $100 \times 10^9/\text{л}$ пациенты находились под наблюдением – в ней отмечались не только высокий уровень тромбоцитов, но и высокое качество жизни.

Необходимо отметить, что у 40 (13,377 %) пациентов с минимальным ответом на терапию во всех группах наблюдалось повышение уровня тромбоцитов, что сопровождалось купированием геморрагического синдрома, снижением риска спонтанных кровотечений и геморрагических проявлений, а также улучшением качества жизни. При этом полноценный ответ на терапию достигнут не был.

Данная категория больных может находиться под динамическим наблюдением в период между отменой ГКС и применением агонистов ТПО – вторая линия терапии им всё равно необходима, но назначение препаратов можно отсрочить до возникновения геморрагического синдрома и/или снижения уровня тромбоцитов ниже $30 \times 10^9/\text{л}$. По нашим рекомендациям, все эти пациенты были переведены на вторую линию терапии через 4–6 недель. При этом клинические рецидивы геморрагического синдрома отмечены у 15% пациентов – они возникли в сроки от 2 до 4 недель после начала периода наблюдения, что потребовало более раннего старта терапии агонистами ТПО в отдельных случаях.

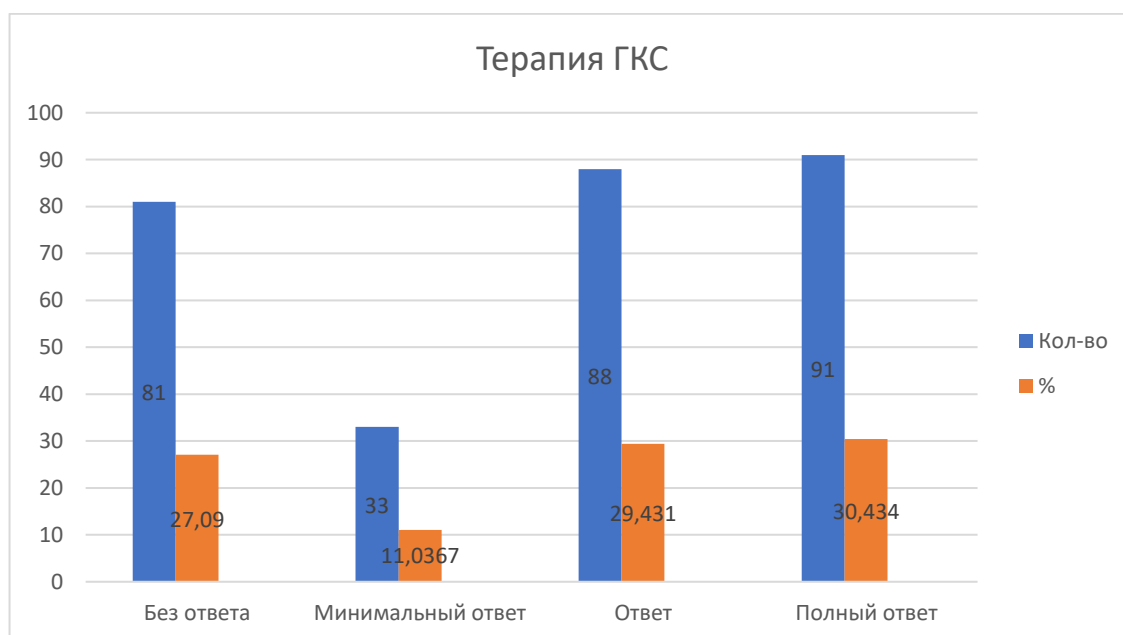


Рисунок 6.4 – Эффективность терапии глюкокортикостероидами

Осложнения гормонотерапии при лечении иммунной тромбоцитопении

В целом, при оценке эффективности 1-й линии терапии больных иммунной тромбоцитопенией с использованием системных кортикостероидов, у 80,5% пациентов удалось добиться необходимого клинически достаточного ответа на терапию – медиана уровня тромбоцитов после 6-недельного курса терапии увеличилась до $64 \times 10^9/\text{л}$ с исходного уровня $18 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,0001$). При этом побочные явления различной степени выраженности были зарегистрированы у 258 (86,3%) пациентов [87].

Таблица 6.3 – Самые частые побочные явления при терапии гормонами

Побочное явление	Частота возникновения	Кол-во пациентов	Потребовало отмены ГКС
Гипергликемия	у 86% пациентов	257,14	10 (3,888%%)
Синдром Кушинга и увеличение массы тела	у 70% пациентов	209,3	1 (0,477%)
Нарушения со стороны костно-мышечной системы	у 60% пациентов	179,4	3 (1,6722%)
Иммуносупрессия	у 60% пациентов	179,4	2 (1,1148%)
Нарушения со стороны нервной системы	у 57% пациентов	170,43	5(2,933%)
Надпочечникова недостаточность	у 37,4% пациентов	111,826	3(2,6827%)
Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы	у 29% пациентов	86,71	7 (8,072%)
Осложнения со стороны органов зрения	у 29% пациентов	86,71	1 (1,153%)
Желудочно-кишечные осложнения	у 15% пациентов	44,85	5 (11,145%)
Проявления со стороны кожи	у 7% пациентов	20,93	не потребовало
Несколько побочных явлений	у 93,3% пациентов	279	7 (2,5%)

93,3% пациентов (279 человек) имели несколько осложнений (2 и более).

46,5% пациентов (139 человек) имели 5 и более осложнений.

Только 6,7% пациентов (20 человек) имели единственное осложнение.

Наиболее многочисленная группа – пациенты с 5 осложнениями (70 человек, 23,4%)

Всего пациентов, потребовавших проведение отмены терапии глюкокортикостероидными препаратами из-за возникших осложнений, было 44 человека 14,715%.

В сроки от 8 до 12 недель в среднем $10 \pm 1,58$ недель 253 (84,615%) пациентов переведены на терапию 2 линии (по причинам недостаточной эффективности терапии или наличия осложнений, препятствующих продолжения терапии).



Рисунок 6.5 – Побочные эффекты при терапии глюкокортикостероидами

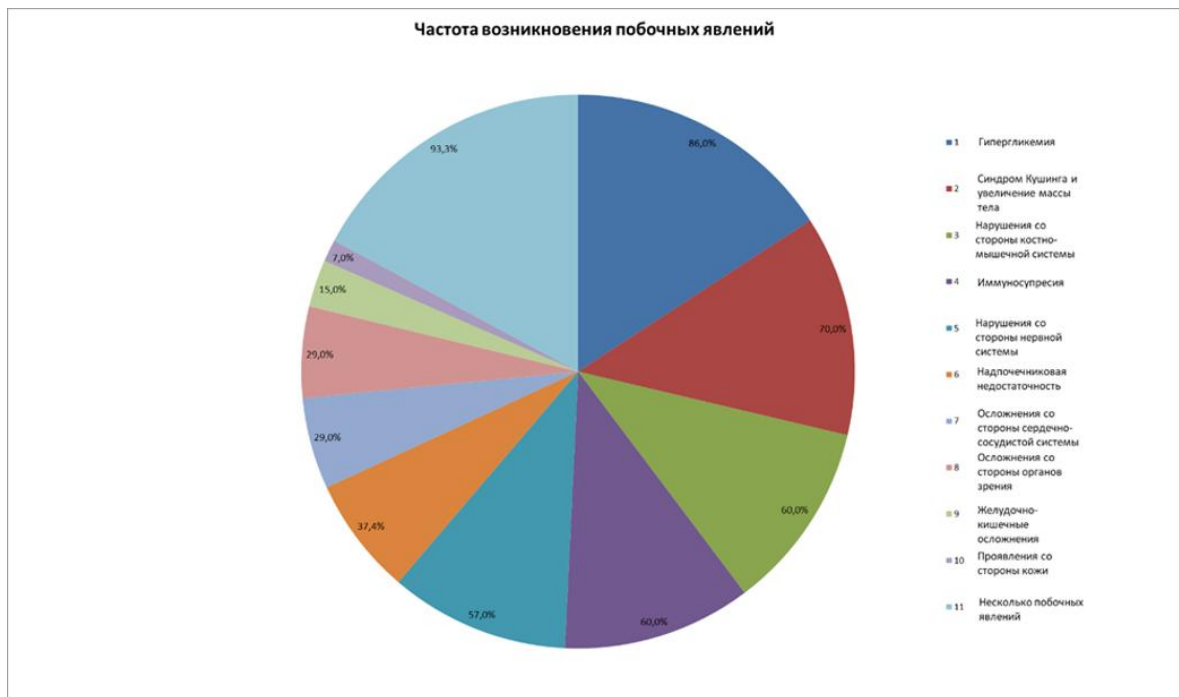


Рисунок 6.6 – Частота возникновения побочных эффектов

Заключение: в ходе исследования было проанализировано изменение уровня тромбоцитов у пациентов, получавших терапию системными ГКС, в течение 3 недель.

Терапия ГКС (преднизолон) оказала положительное влияние на уровень тромбоцитов у большинства пациентов, особенно у тех, у кого изначально были низкие показатели. У пациентов с исходно высоким уровнем тромбоцитов также наблюдалось улучшение, хотя и в меньшей степени. Без ответа осталось 80 пациент (26,75%), минимальный ответ был достигнут у 40 пациентов (13,37%), ответ достигнут у 87 пациентов (29,09%) полный ответ был достигнут у 90 пациента (30,434%). 2 пациентам (0,66%) с исходно высоким уровнем тромбоцитов проводилось наблюдение [248].

Причины перевода на вторую линию терапии:

- не достижение клинически достаточного ответа: 80 пациентов (26,7558%);
- возникновение осложнений терапии у 44 человек (14,715%);
- возникновение рецидива в ранние сроки (во время терапии или снижения дозы ГКС) ввиду недостаточной эффективности у 33 пациентов (11,0367%);

– потеря ответа (в сроки от 6 до 8 недель после полной отмены ГКС) у 95 пациентов (31,7725%)

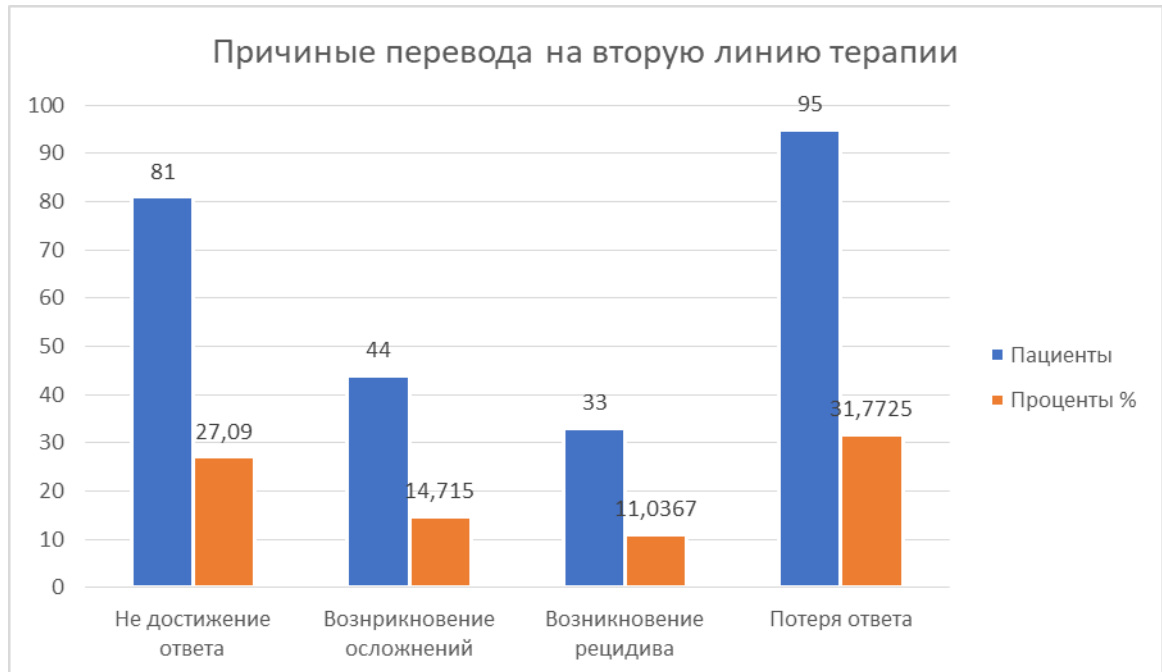


Рисунок 6.7 – Причины перевода на вторую линию терапии

6.2. Терапия агонистами тромбопоэтиновых рецепторов

После завершения терапии первой линии глюкокортикостероидами (ГКС) 253 пациента были переведены на терапию второй линии с применением агонистов тромбопоэтиновых рецепторов (аТПОр). Пациенты были разделены на две группы. В рамках терапии назначали один из двух аТПОр: ромиплостим или элтромбопаг. Выбор лекарственного средства определялся в первую очередь его фактической доступностью на момент назначения в Московской области. При одновременной доступности обоих препаратов окончательное решение принималось на основе комплексной оценки клинико-anamнестических характеристик пациента, включая тяжесть тромбоцитопении, предшествующий опыт терапии, сопутствующие заболевания и прогноз, а также с учётом его предпочтений по удобству применения [244, 247].

Пациенты первой группы ежедневно принимали Элтромбопаг в дозе 50 мг перорально. В ходе исследования была оценена эффективность применения препарата.

Пациенты из второй подгруппы получали ромиплостим в дозировке 250 мкг один раз в неделю. В ходе исследования была оценена эффективность применения препарата.

В этой части исследования приняли участие мужчины и женщины с первичной иммунной тромбоцитопенической пурпурой, которые прошли первый этап лечения глюкокортикостероидами (ГКС).

В исследовании участвовали 186 пациентов, получавших препарат Элтромбопаг. Среди них было 75 мужчин и 111 женщин в возрасте от 18 до 85 лет, со средним возрастом 58,5 лет.

Элтромбопаг рекомендовали принимать внутрь за 1 час до еды или через 2 часа после.

Начальная доза препарата составляла 50 мг один раз в сутки. После начала лечения дозу корректировали до достижения и поддержания уровня тромбоцитов не менее $50 \times 10^9/\text{л}$, чтобы избежать риска кровотечений. Максимальная суточная доза не превышала 75 мг.

При достижении количества тромбоцитов уровня от $\geq 200 \times 10^9/\text{л}$ до $\leq 400 \times 10^9/\text{л}$, суточную дозу уменьшали на 25 мг и применяли уменьшенную дозу в течение 2 недель до достижения и поддержания клинического эффекта. При увеличении количества тромбоцитов более $400 \times 10^9/\text{л}$ пациенты прекращали прием элтромбопага и контролировали уровень тромбоцитов один раз в неделю. Если количество тромбоцитов снижалось до менее $150 \times 10^9/\text{л}$, терапия возобновлялась в дозе, уменьшенной на 25 мг. При повторном достижении уровня тромбоцитов более $400 \times 10^9/\text{л}$ через 2 недели терапии элтромбопагом в минимальной эффективной дозе препарат отменялся с последующим контролем уровня тромбоцитов. Во время лечения пациенты регулярно проходили контроль гематологических показателей и печеночных тестов (АЛТ, АСТ, билирубин). Всем пациентам было рекомендовано обратить особое внимание на интервал между приемами элтромбопага и других лекарственных препаратов, продуктов, содержащих кальций (особенно с учетом необходимости калий-замещающей терапии при терапии системными ГКС), а также витаминов, содержащих

поливалентные катионы (железо, кальций, алюминий, магний, селен, цинк). Этот интервал составлял не менее 4 часов.

6.3. Анализ изменений уровня тромбоцитов у пациентов до и после терапии препаратом Элтромбопаг

На первом этапе исследования был проведён анализ изменений уровня тромбоцитов у пациентов до и после терапии препаратом Элтромбопаг.

Медиана уровня тромбоцитов до начала лечения Элтромбопагом составила $27,5 \times 10^9/\text{л}$ (Q25 – Q75: $13,75\text{--}40 \times 10^9/\text{л}$) у 186 пациентов.

После проведения терапии медиана уровня тромбоцитов составила $135 \times 10^9/\text{л}$ (Q25 – Q75: $94,75\text{--}195 \times 10^9/\text{л}$) у тех же 186 пациентов.

Таким образом, наблюдается значительное повышение уровня тромбоцитов, что соответствует полному ответу согласно клиническим рекомендациям.

Таблица 6.4 – Динамика повышения уровня тромбоцитов у 186 больных до и после терапии Элтромбопагом

Медиана уровня тромбоцитов у 186 больных до начала терапии Элтромбопагом [Q25; Q75]	Медиана повышения уровня тромбоцитов у 186 больных после начала терапии Элтромбопагом [Q25; Q75]	p-value
$27,5 \times 10^9/\text{л}$ [13,75; 40]	$135 \times 10^9/\text{л}$ [94,75; 195]	< 0,0001

Таблица 6.5 – Частота ответов на терапии Элтромбопагом

Характеристика ответа	Количество пациентов	Процент ответа
Нет ответа (тромбоциты ниже $50 \times 10^9/\text{л}$)	10	5,375
Ответ (тромбоциты выше $50 \times 10^9/\text{л}$)	40	21,505
Полный ответ (тромбоциты выше $100 \times 10^9/\text{л}$)	136	73,12

Среди пациентов, не ответивших на терапию, было зафиксировано 10 случаев, что составляет 5,375% от общего числа. Уровень тромбоцитов в этих случаях не поднимался выше $50 \times 10^9/\text{л}$.

40 пациентов (21,505%) показали положительную динамику в виде повышения уровня тромбоцитов в диапазоне от 50 до $99 \times 10^9/\text{л}$.

У 136 пациентов (73,12%) было зафиксировано полное восстановление уровня тромбоцитов, превышающего $100 \times 10^9/\text{л}$.

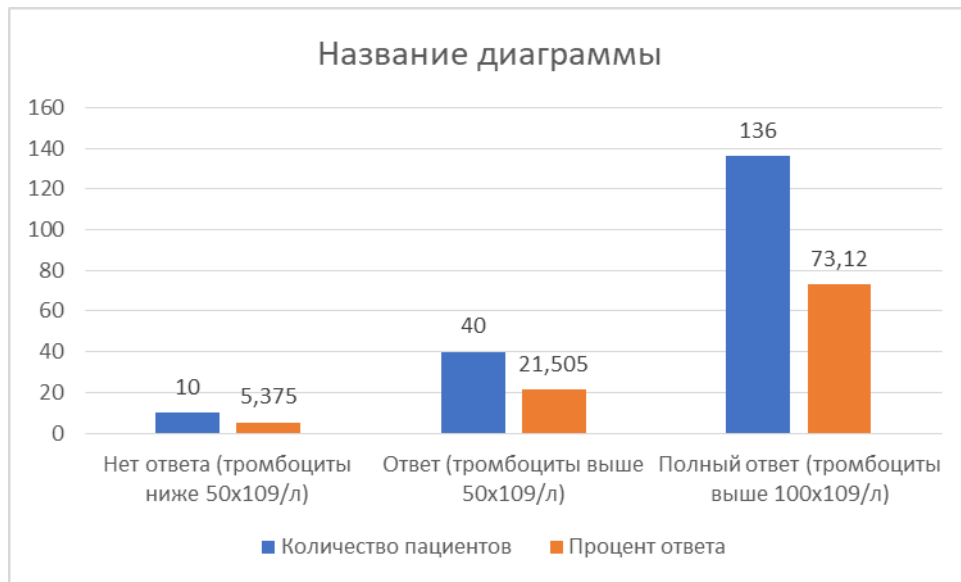


Рисунок 6.8 – Изменение уровня тромбоцитов до и после терапии Элтромбопагом

На втором этапе исследования пациенты были разделены на группы в зависимости от их исходного уровня тромбоцитов после курса глюкокортикостероидов. В каждой группе определялась медиана уровня тромбоцитов.

До начала лечения пациенты были разделены на три группы по уровню тромбоцитов:

- 1) **первая группа** – уровень тромбоцитов в пределах от 0 до $29 \times 10^9/\text{л}$;
- 2) **вторая группа** – уровень тромбоцитов от 30 до $49 \times 10^9/\text{л}$;
- 3) **третья группа** – уровень тромбоцитов до лечения составлял от 50 до $99 \times 10^9/\text{л}$.

В первой группе, состоящей из 97 человек (52,2%), уровень тромбоцитов варьировал от 0 до $29 \times 10^9/\text{л}$, при этом медиана составляла $14 \times 10^9/\text{л}$ [Q25 – Q75: 6–20 $\times 10^9/\text{л}$]. Во второй группе, насчитывающей 61 человека (32,8%), уровень

тромбоцитов находился в пределах от 30 до $49 \times 10^9/\text{л}$, а медиана составила $36 \times 10^9/\text{л}$ [Q25 – Q75: $32\text{--}42 \times 10^9/\text{л}$]. В третьей группе, состоящей из 28 пациентов (15%), уровень тромбоцитов варьировал от 50 до $99 \times 10^9/\text{л}$, с медианой $60 \times 10^9/\text{л}$ [Q25 – Q75: $55,25\text{--}72 \times 10^9/\text{л}$].

На третьем этапе исследования было проведено сравнение уровня тромбоцитов у пациентов после лечения Элтромбопагом с уровнем до начала терапии. Для этого была подсчитана медиана изменений.

Результаты представлены в Таблице 6.6.

Таблица 6.6 – Оценка уровня тромбоцитов до начала терапии Элтромбопагом

Уровень тромбоцитов	Количество пациентов	%	Медиана уровня тромбоцитов до начала приема Элтромбопага	P-value
$0\text{--}29 \times 10^9/\text{л}$	97	52,2	14	< 0,0001
$30\text{--}49 \times 10^9/\text{л}$	61	32,8	36	< 0,0001
$50\text{--}99 \times 10^9/\text{л}$	28	15	60	< 0,0001

6.3.1. Оценка уровня тромбоцитов до и после терапии Элтромбопагом

В Таблице 6.7 приведена Оценка уровня тромбоцитов до и после терапии Элтромбопагом.

1-я группа: уровень тромбоцитов до лечения находился в диапазоне от 0 до $29 \times 10^9/\text{л}$. После терапии медиана повышения уровня тромбоцитов составила 120×10^9 [Q25 – Q75: $71\text{--}187,5 \times 10^9/\text{л}$]. Отмечается полный ответ на терапию Элтромбопагом.

Таблица 6.7 – Оценка уровня тромбоцитов до и после терапии Элтромбопагом

Уровень тромбоцитов	Медиана [Q25; Q75] уровня тромбоцитов до терапии Элтромбопагом	Медиана повышения уровня тромбоцитов после терапии Элтромбопагом [Q25; Q75]	p-value
$0\text{--}29 \times 10^9/\text{л}$	14 [6; 20]	120 [71; 187,5]	< 0,0001
$30\text{--}49 \times 10^9/\text{л}$	36 [32; 42]	154 [98; 202]	< 0,0001
$50\text{--}99 \times 10^9/\text{л}$	60 [55,25; 72]	145,5 [126; 200,3]	< 0,0001

2-я группа: Уровень тромбоцитов в данной группе варьировал от 30 до $49 \times 10^9/\text{л}$. После лечения медиана повышения уровня составила $154 \times 10^9/\text{л}$ [Q25 – Q75: $98\text{--}202 \times 10^9/\text{л}$]; Отмечается полный ответ на терапию Элтромбопагом.

3-я группа: Уровень тромбоцитов до начала терапии колебался от 50 до $99 \times 10^9/\text{л}$. Медиана повышения уровня составила $145,5 \times 10^9/\text{л}$ [Q25 – Q75: $126\text{--}200,3 \times 10^9/\text{л}$]. Отмечается полный ответ на терапию Элтромбопагом.

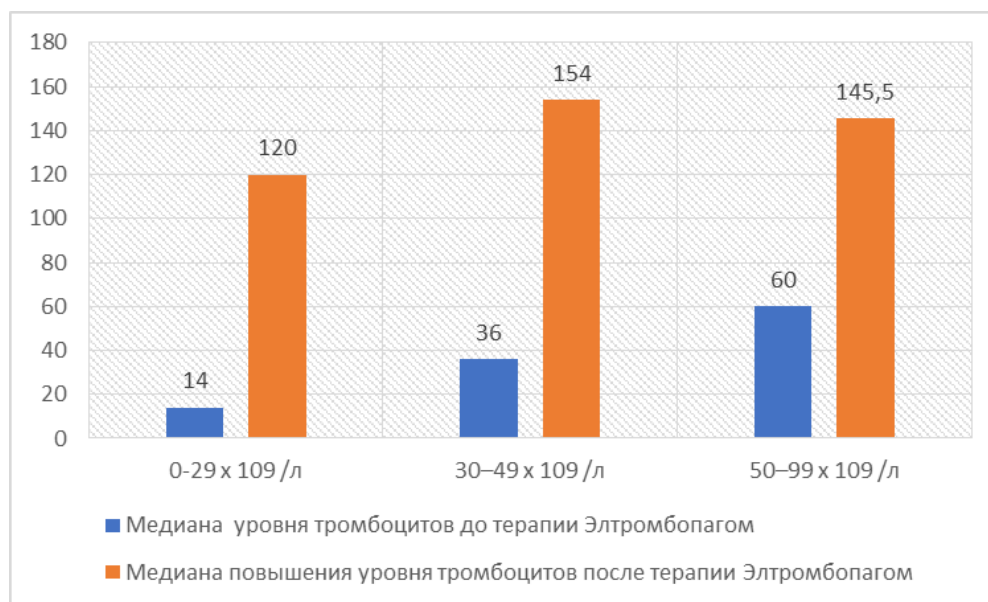


Рисунок 6.9 – Оценка уровня тромбоцитов до и после терапии Элтромбопагом

В целом, по результатам статистического анализа, во всех группах при терапии Элтромбопагом отмечается полный ответ – тромбоциты выше $100 \times 10^9/\text{л}$. Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности препарата в ближайшем периоде наблюдения.

6.4. Анализ изменений уровня тромбоцитов у всех пациентов до и после терапии препаратом Ромиплостимом

В этом этапе исследования приняли участие мужчины и женщины с первичной иммунной тромбоцитопенической пурпурой, которые прошли первый этап лечения глюкокортикостероидами (ГКС).

В исследовании участвовали 67 пациентов, получавших препарат Ромиплостим. Среди них было 27 мужчин и 40 женщин в возрасте от 18 до 85 лет, со средним возрастом 59 лет.

После завершения первой линии терапии, пациентам регулярно оценивали уровень тромбоцитов, и, если были показания к дальнейшему лечению, назначали Ромиплостим в виде подкожных инъекций один раз в неделю.

Начальная доза препарата составляла 1 мкг на килограмм фактической массы тела в неделю. При расчете дозы Ромиплостима в начале лечения учитывалась масса тела пациента. В процессе коррекции дозу постепенно увеличивали на 1 мкг в неделю, основываясь только на изменениях количества тромбоцитов.

Еженедельную дозу Ромиплостима повышали с шагом 1 мкг на килограмм массы тела до тех пор, пока количество тромбоцитов у пациента не достигало $50 \times 10^9/\text{л}$. Если количество тромбоцитов было ниже $50 \times 10^9/\text{л}$, дозу увеличивали на 1 мкг/кг. При повышении уровня тромбоцитов выше $200 \times 10^9/\text{л}$ дозу снижали на 1 мкг/кг. Если уровень тромбоцитов превышал $400 \times 10^9/\text{л}$, препарат не назначали и продолжали регулярно оценивать количество тромбоцитов. После снижения уровня ниже $200 \times 10^9/\text{л}$ продолжали лечение с пониженной на 1 мкг/кг дозой.

Количество тромбоцитов оценивали каждую неделю до тех пор, пока не достигалось стабильное количество $50 \times 10^9/\text{л}$, которое оставалось неизменным в течение как минимум 4 недель без коррекции дозы.

В дальнейшем количество тромбоцитов оценивали ежемесячно. Максимальная еженедельная доза препарата не превышала 10 мкг/кг.

У пациентов, получающих ромиплостим определяли время до наступления ответа на терапию и время до рецидива [247].

Результаты. Первым этапом исследования было подсчет изменения уровня тромбоцитов у всех больных до и после терапии Ромиплостимом.

Медиана уровня тромбоцитов до начала терапии Ромиплостимом составила $20 \times 10^9/\text{л}$ [Q25 – Q75: $7\text{--}40 \times 10^9/\text{л}$] $p < 0,0001$ (Таблица 6.8). Медиана уровня тромбоцитов после терапии Ромиплостимом составила $128 \times 10^9/\text{л}$ [Q25 – Q75: $97\text{--}190 \times 10^9/\text{л}$] $p < 0,0001$ (Таблица 6.8).

Таблица 6.8 – Медиана повышения уровня тромбоцитов у 67 больных до и после терапии Ромиплостимом

Медиана уровня тромбоцитов у 67 больных до начала терапии Ромиплостимом [Q25 – Q75]	Медиана повышения уровня тромбоцитов у 67 больных после терапии Ромиплостимом [Q25 – Q75]	p-value
$20 \times 10^9/\text{л}$ [7– $40 \times 10^9/\text{л}$]	$128 \times 10^9/\text{л}$ [97– $190 \times 10^9/\text{л}$]	< 0,0001

В ходе исследования были проанализированы результаты терапии Ромиплостимом у 67 пациентов с низким уровнем тромбоцитов.

После лечения три пациента (4,48%) не достигли желаемого уровня тромбоцитов, который составлял менее $50 \times 10^9/\text{л}$.

У 15 пациентов (22,39%) был зафиксирован частичный ответ на терапию, то есть уровень тромбоцитов повысился до значения выше $50 \times 10^9/\text{л}$, но не достиг $100 \times 10^9/\text{л}$.

49 пациентов (73,13%) продемонстрировали полный ответ на лечение, их уровень тромбоцитов достиг $100 \times 10^9/\text{л}$ и выше (Таблица 6.9).

Таблица 6.9 – Частота ответов на терапии Ромиплостимом

Характеристика ответа	Количество пациентов	Процент ответа	p-value
Нет ответа (тромбоциты ниже $50 \times 10^9/\text{л}$)	3	4,48	< 0,0001
Ответ (тромбоциты выше $50 \times 10^9/\text{л}$)	15	22,39	< 0,0001
Полных ответов (тромбоциты выше $100 \times 10^9/\text{л}$)	49	73,13	< 0,0001

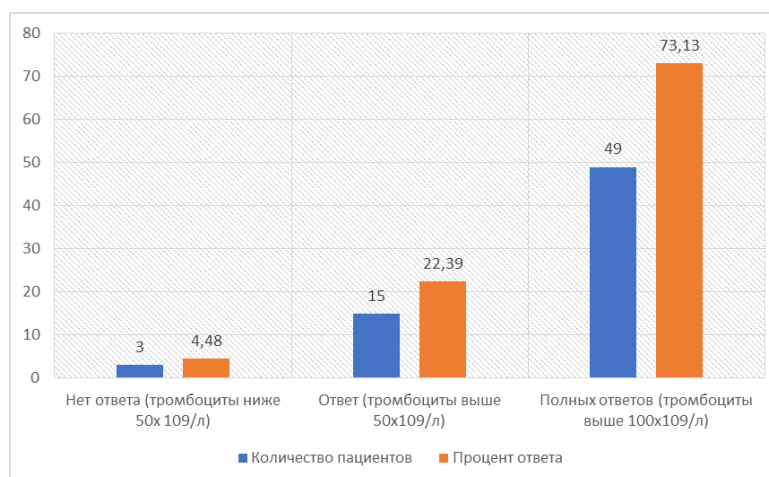


Рисунок 6.10 – Частота ответов на Ромиплостим

Вторым этапом исследования стало разделение пациентов на группы в зависимости от их исходного уровня тромбоцитов после лечения глюкокортикостероидами. В каждой группе была подсчитана медиана уровня тромбоцитов.

Пациенты были разделены на три группы:

- 1) **первая группа:** уровень тромбоцитов составлял от 0 до $29 \times 10^9/\text{л}$;
- 2) **вторая группа:** уровень тромбоцитов находился в пределах от 30 до $49 \times 10^9/\text{л}$;
- 3) **третья группа:** уровень тромбоцитов до начала лечения составлял от 50 до $99 \times 10^9/\text{л}$ (Таблица 6.10).

Таблица 6.10– Оценка уровня тромбоцитов до начала терапии Ромиплостимом

Уровень тромбоцитов	Количество пациентов	%	Медиана уровня тромбоцитов до начала приема Ромиплостимом [Q25 – Q75]	p-value
0– $29 \times 10^9/\text{л}$	38	56,72	$9 \times 10^9/\text{л}$ [4– $18,25 \times 10^9/\text{л}$]	< 0,0001
30– $49 \times 10^9/\text{л}$	19	28,356	$37 \times 10^9/\text{л}$ [30– $46 \times 10^9/\text{л}$]	< 0,0001
50– $99 \times 10^9/\text{л}$	10	14,924	$59 \times 10^9/\text{л}$ [52,75– $62,25 \times 10^9/\text{л}$]	< 0,0001

До лечения Ромиплостимом (Таблица 6.11):

- 1) у 38 пациентов в 1-й группе (56,72%) уровень тромбоцитов находился в диапазоне от 0 до $29 \times 10^9/\text{л}$, медиана уровня тромбоцитов $9 \times 10^9/\text{л}$ [Q25 – Q75: 4– $18,25 \times 10^9/\text{л}$];
- 2) у 19 больных во 2-й группе (28,356%) уровень тромбоцитов находился в диапазоне от 30 до $49 \times 10^9/\text{л}$, медиана уровня тромбоцитов $37 \times 10^9/\text{л}$ [Q25 – Q75: 30– $46 \times 10^9/\text{л}$];
- 3) у 10 пациентов в 3-й группе (14,924%) уровень тромбоцитов находился в диапазоне от 50 до $99 \times 10^9/\text{л}$, медиана уровня тромбоцитов до начала терапии Ромиплостимом $59 \times 10^9/\text{л}$ [Q25 – Q75: 52,75– $62,25 \times 10^9/\text{л}$].

Третий этап исследования включал оценку изменений уровня тромбоцитов у пациентов из указанных групп по сравнению с их исходным уровнем после лечения Ромиплостимом. Для этого была рассчитана медиана уровня тромбоцитов.

Таблица 6.11 – Оценка уровня тромбоцитов после терапии Ромиплостимом

Уровень тромбоцитов	Медиана уровня тромбоцитов до терапии Ромиплостимом [Q25; Q75]	Медиана повышения уровня тромбоцитов после терапии Ромиплостимом [Q25; Q75]	p-value
0–29×10 ⁹ /л	9 [4; 18,25]	120 [82,75; 168]	< 0,0001
30–49×10 ⁹ /л	37 [30; 46]	147 [76; 229]	< 0,0001
50–99×10 ⁹ /л	59 [52,75; 62,25]	168 [132,3; 266,5]	< 0,0001

У пациентов после лечения в указанных группах отмечено повышение уровня тромбоцитов в следующих диапазонах (Таблица 4):

1) 1-я группа – уровень тромбоцитов находился в диапазоне 0 до 29×10⁹/л после проведенного лечения медиана повышения уровня тромбоцитов 120×10⁹/л; [Q25 – Q75: 82,75–168×10⁹/л]. Отмечается полный ответ на терапию Ромиплостимом;

2) 2-я группа – уровень тромбоцитов в данной группе находился в диапазоне от 30 до 49×10⁹/л медиана повышения уровня тромбоцитов после проведенного лечения 147×10⁹/л [Q25 – Q75: 76–229×10⁹/л]. Отмечается полный ответ на терапию Ромиплостимом;

3) 3-я группа – уровень тромбоцитов до проводимой терапии колебался от 50 до 99×10⁹/л медиана повышения уровня тромбоцитов 168×10⁹/л [Q25 – Q75: 132,3–266,5×10⁹/л] Отмечается полный ответ на терапию Ромиплостимом.

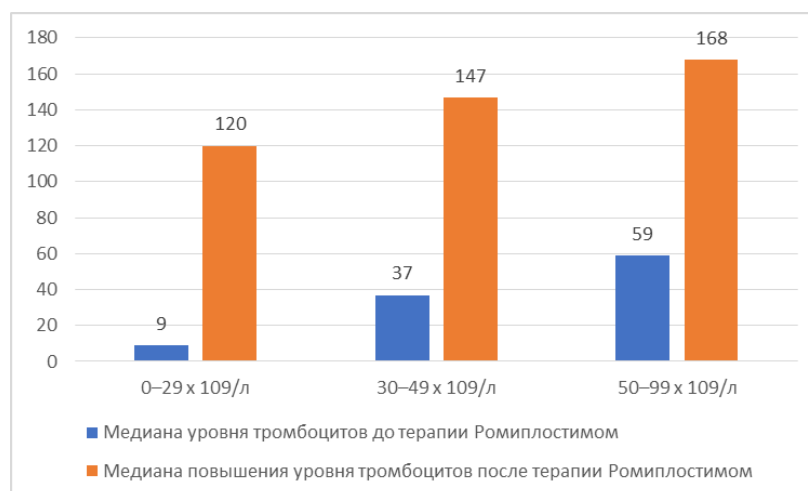


Рисунок 6.11 – Оценка уровня тромбоцитов до и после терапии Ромиплостимом

При проведенном статистическом анализе, в целом во всех группах при терапии Ромиплостимом отмечается полный ответ – тромбоциты выше $100 \times 10^9/\text{л}$.

Заключение: в ходе исследования было проанализировано изменение уровня тромбоцитов у пациентов, получавших терапию Элтромбопаном или Ромиплостимом.

Терапия Элтромбопагом оказала положительное влияние на уровень тромбоцитов у большинства пациентов. Без ответа осталось 10 пациентов (5,375%), ответ был достигнут у 40 пациентов (21,505%), полный ответ достигнут у 136 пациентов (73,12%). Медиана повышения уровня тромбоцитов у 186 пациентов до и после терапии Элтромбопагом составила до $27,5 \times 10^9/\text{л}$ [13,75; 40] после терапии $135 \times 10^9/\text{л}$ [94,75; 195] ($p < 0,0001$).

После проведенного исследования эффективности терапии Ромиплостимом у 67 пациентов три пациента (4,48%) не достигли желаемого уровня тромбоцитов, который составлял менее $30 \times 10^9/\text{л}$. У 15 пациентов (22,39%) был зафиксирован частичный ответ на терапию, то есть уровень тромбоцитов повысился до значения выше $50 \times 10^9/\text{л}$, но не достиг $100 \times 10^9/\text{л}$. 49 пациентов (73,13%) продемонстрировали полный ответ на лечение, их уровень тромбоцитов достиг $100 \times 10^9/\text{л}$ и выше. Медиана повышения уровня тромбоцитов у 67 больных до и после терапии Ромиплостимом до терапии $20 \times 10^9/\text{л}$ [7–40 $\times 10^9/\text{л}$] после терапии $128 \times 10^9/\text{л}$ [97–190 $\times 10^9/\text{л}$].

Таким образом, при оценке эффективности 2-й линии терапии агонистами тромбопоэтиновых рецепторов 1-го поколения у 185 из 253 (73,122%) удалось добиться полного ответа на терапию – медиана уровня тромбоцитов до лечения составляла $25 \times 10^9/\text{л}$ после – $131,5 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,0001$. При этом достоверных отличий эффективности терапии в группах применения Элтромбопага и Ромиплостима не выявлено.

Несмотря на статистически хорошие результаты, после терапии агонистами ТПО α , у 28 (9,36%) пациентов не было достигнуто клинически достаточного ответа на терапию, что потребовало применения третьей линии терапии аватромбопагом.

Причины перевода на новый агонист тромбопоэтиновых рецепторов Аватромбопаг:

- недостижение ответа: 13 пациентов (5,138%);
- возникновение осложнений терапии у 4 человек (1,58%) – головная боль, головокружение и потеря концентрации;
- потеря ответа у 11 пациентов (4,357%) в течение 6 месяцев.

6.5. Анализ изменений уровня тромбоцитов у всех пациентов до и после терапии новым агонистом тромбопоэтиновых рецепторов Аватромбопагом у резистентных/рецидивных пациентов с иммунной тромбоцитопенией

В этой части исследования приняли участие 45 пациентов мужчины и женщины после 2-й линии терапии агонистами тромбопоэтиновых рецепторов Элтромбопагом или Ромиплостимом. Назначали препарат второго поколения Аватромбопаг. Препарат принимали внутрь независимо от приема пищи 1 раз в день утром. Начальная доза препарата составила 20 мг в сутки.

После начала лечения дозу корректировали до достижения и поддержания уровня тромбоцитов не менее $50 \times 10^9/\text{л}$, чтобы избежать риска кровотечений. Максимальная суточная доза не превышала 40 мг.

При достижении количества тромбоцитов уровня от $\geq 200 \times 10^9/\text{л}$ до $\leq 400 \times 10^9/\text{л}$, препарат рекомендовали принимать через день и применяли уменьшенную дозу в течение 2 недель до достижения и поддержания клинического эффекта.

При стабильном увеличении количества тромбоцитов более $400 \times 10^9/\text{л}$ пациентам было рекомендовано прекращение прием аватромбопага и контроль уровня тромбоцитов один раз в неделю. Если количество тромбоцитов снижалось до менее $150 \times 10^9/\text{л}$, терапия возобновлялась в дозе 20 мг в сутки через день. При повторном достижении уровня тромбоцитов более $400 \times 10^9/\text{л}$ через 2 недели терапии аватромбопагом в минимальной эффективной дозе препарат отменялся с последующим контролем уровня тромбоцитов [249].

Результаты Первым этапом исследования было подсчет изменения уровня тромбоцитов у всех больных до и после терапии Аватромбопагом (Таблица 6.12). Установлено, что медиана уровня тромбоцитов до начала терапии Аватромбопагом составила $15 \times 10^9/\text{л}$ [Q25 – Q75: $9\text{--}4 \times 10^9/\text{л}$], $p < 0,0001$ (Таблица 6.12). В свою очередь, медиана уровня тромбоцитов после терапии Аватромбопагом составила $90 \times 10^9/\text{л}$ [Q25 – Q75: $75\text{--}110 \times 10^9/\text{л}$], $p < 0,0001$ [249]. (Таблица 6.12).

Таблица 6.12 – Медиана повышения уровня тромбоцитов у больных до и после терапии Аватромбопагом у резистентных/рецидивных больных с ИТП, $n = 45$

Медиана уровня тромбоцитов [Q25–Q75]	Медиана уровня тромбоцитов [Q25–Q75]	p-value
$15 \times 10^9/\text{л}$ [$9\text{--}24 \times 10^9/\text{л}$]	$90 \times 10^9/\text{л}$ [$75\text{--}110 \times 10^9/\text{л}$]	$< 0,0001$

Таким образом, наблюдается клинически значимое повышение уровня тромбоцитов у всех пациентов, что соответствует ответу близкому к полному (Рисунок 6.12).

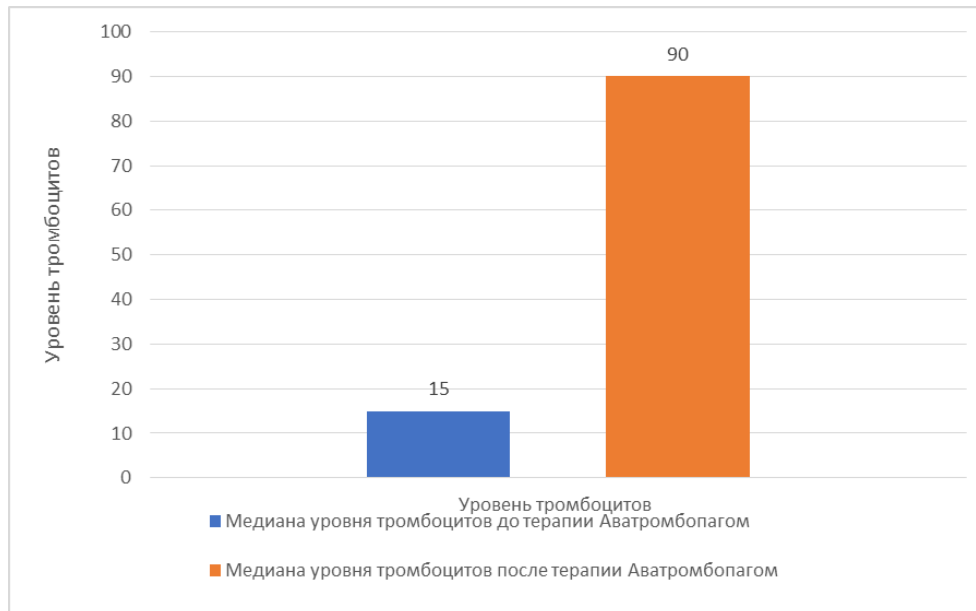


Рисунок 6.12 – Динамика уровня тромбоцитов на фоне терапии Аватромбопагом

На следующем этапе исследования были проанализированы результаты терапии Аватромбопагом у 45 пациентов с низким уровнем тромбоцитов, которые не отвечали на предыдущую терапию ГКС, Ромиплостимом, Элтромбопагом.

Установлено, что после лечения четыре пациента (8,88%) не достигли желаемого уровня тромбоцитов, который составлял менее $50 \times 10^9/\text{л}$. У 24 пациентов (53,33%) был зафиксирован ответ на терапию, то есть уровень тромбоцитов повысился до значения выше $50 \times 10^9/\text{л}$, но не достиг $100 \times 10^9/\text{л}$. 17 пациентов (37,77%) продемонстрировали полный ответ на лечение, их уровень тромбоцитов достиг $100 \times 10^9/\text{л}$ и выше [249]. (Таблица 6.13).

Таблица 6.13 – Частота ответов на терапии Аватромбопагом, n = 45

Характеристика ответа	Количество пациентов	Процент ответа
Нет ответа (тромбоциты ниже $50 \times 10^9/\text{л}$)	4	8,88
Ответ (тромбоциты выше $50 \times 10^9/\text{л}$)	24	53,33
Полных ответов (тромбоциты выше $100 \times 10^9/\text{л}$)	17	37,77

Таким образом, при терапии Аватромбопагом у 91,12% пациентов удается достичь клинически значимого повышения уровня тромбоцитов (ответ + полный ответ) (Рисунок 6.13).

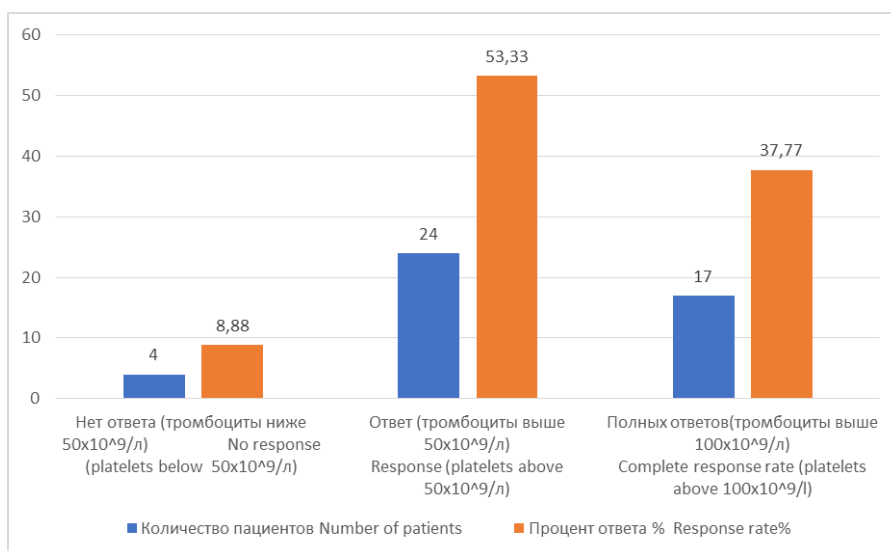


Рисунок 6.13 – Частота ответов на терапии Аватромбопагом

Вторым этапом исследования стало разделение пациентов на группы в зависимости от их исходного уровня тромбоцитов. В каждой группе была подсчитана медиана уровня тромбоцитов. Пациенты были разделены на группы:

1) первая группа: уровень тромбоцитов составлял от 0 до $29 \times 10^9/\text{л}$;

2) вторая группа: уровень тромбоцитов находился в пределах от 30 до $49 \times 10^9/\text{л}$. До лечения Аватромбопагом (Таблица 6.14, Рисунок 6.14): у 37 пациентов в 1-й группе (82,223%) уровень тромбоцитов находился в диапазоне от 0 до $29 \times 10^9/\text{л}$, медиана уровня тромбоцитов $12 \times 10^9/\text{л}$ [$6\text{--}21 \times 10^9/\text{л}$]; у 8 больных во 2-й группе (17,777%) уровень тромбоцитов находился в диапазоне от 30 до $49 \times 10^9/\text{л}$, медиана уровня тромбоцитов $38 \times 10^9/\text{л}$ [$31,5\text{--}36,5 \times 10^9/\text{л}$] ($p < 0,0001$) [249].

Таблица 6.14 – Оценка уровня тромбоцитов до начала терапии Аватромбопагом, $n = 45$

Уровень тромбоцитов	Количество пациентов	%	Медиана уровня тромбоцитов [Q25–Q75]
$0\text{--}29 \times 10^9/\text{л}$	37	82,223	$12 \times 10^9/\text{л}$ [$6\text{--}21 \times 10^9/\text{л}$]
$30\text{--}49 \times 10^9/\text{л}$	8	17,777	$38 \times 10^9/\text{л}$ [$31,5\text{--}36,5 \times 10^9/\text{л}$]
Примечание: $p < 0,0001$.			

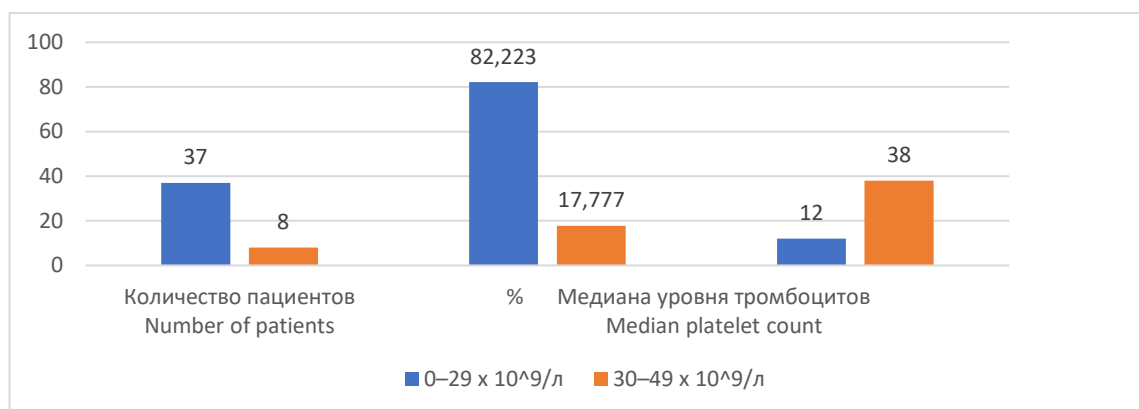


Рисунок 6.14 – Уровень тромбоцитов до начала терапии Аватромбопагом

Третий этап исследования включал оценку изменений уровня тромбоцитов у пациентов из указанных групп по сравнению с их исходным уровнем после лечения Аватромбопагом. Для этого была рассчитана медиана уровня тромбоцитов. У пациентов после лечения в указанных группах отмечено повышение уровня тромбоцитов в следующих диапазонах (Таблица 6.15, Рисунок 6.15):

1) 1-я группа – уровень тромбоцитов находился в диапазоне 0 до $29 \times 10^9/\text{л}$ после проведенного лечения медиана повышения уровня тромбоцитов $90^9/\text{л}$; [Q25

– Q75: $67\text{--}102 \times 10^9/\text{л}$]. Что соответствует критериям клинически значимого ответа на терапию;

2) 2-я группа – уровень тромбоцитов в данной группе находился в диапазоне от 30 до $49 \times 10^9/\text{л}$ медиана повышения уровня тромбоцитов после проведенного лечения $240 \times 10^9/\text{л}$ [Q25 – Q75: $218,5\text{--}264 \times 10^9/\text{л}$], что соответствует критериям полного ответа на терапию [249].

Таблица 6.15 – Оценка уровня тромбоцитов после терапии Аватромбопагом, n = 45

Уровень тромбоцитов	Медиана уровня тромбоцитов до терапии [Q25; Q75]	Медиана повышения уровня тромбоцитов после терапии [Q25; Q75]	p-value
$0\text{--}29 \times 10^9/\text{л}$	$12 \times 10^9/\text{л}$ [$6\text{--}21 \times 10^9/\text{л}$]	90 [67; 102]	< 0,0001
$30\text{--}49 \times 10^9/\text{л}$	$38 \times 10^9/\text{л}$ [$31,5\text{--}36,5 \times 10^9/\text{л}$]	240 [218,5; 264]	< 0,0001

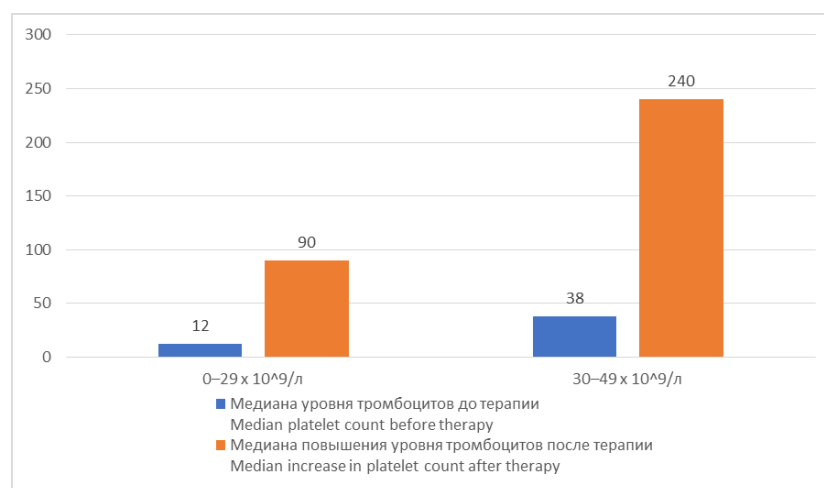


Рисунок 6.15 – Оценка уровня тромбоцитов после терапии Аватромбопагом

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности препарата в ближайшем периоде наблюдения, полный клинический ответ достигнут у большей части наблюдавшихся пациентов. Наиболее частыми НЯ были головная боль, инфекции верхних дыхательных путей, артралгия и др. Частота НЯ, скорректированная по длительности терапии, была сопоставима или ниже, чем в группе плацебо. Таким образом Аватромбопаг продемонстрировал хороший уровень переносимости, который по ключевым показателям (TEAEs) был

сопоставим с плацебо, и безопасности, не выявив дополнительных НЯ по сравнению с исследованиями 2-й фазы и исследованиями других аТПО-р и не потребовал отмены препарата. Терапия аватромбопагом позволяет добиться повышения уровня тромбоцитов, уменьшить число побочных эффектов, улучшить качество жизни пациентов. Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что агонист тромбопэтиновых рецепторов Аватромбопаг необходимо рекомендовать в качестве терапии 2-й линии иммунной тромбоцитопении [249].

ГЛАВА 7. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог, необходимо отметить, что иммунная тромбоцитопения является очень сложной практической проблемой в гематологии как с точки зрения своевременной и правильной постановки диагноза (необходимо исключить все заболевания и состояния человека, которые вызывают тромбоцитопению) так и с точки зрения успешного лечения без высокого риска развития серьезных нежелательных эффектов. Несмотря на то, что первое описание заболевания Верльгофом было почти 200 лет назад (он назвал его «Morbus Maculosus Haemorrhagicus в 1735 году») остаётся неизвестна этиология и не до конца понятен патогенез заболевания. Заболевание считается орфанным и неизлечимым, характеризуется не всегда прогнозируемым течением и зачастую неполным ответом на существующие виды терапии.

Свое непростое исследование мы начинали еще в 2009 году, когда формировали базу данных пациентов с тромбоцитопениями. А в 2018 году в Московской области начал свою работу центр орфанных заболеваний. Основную часть работы мы начали с эпидемиологии иммунной тромбоцитопении и оценки клинико-демографических показателей.

Важным оказалось, что при физикальном обследовании индекс массы тела у большинства пациентов 27 и выше, что соответствует критериям избыточной массы тела с вытекающими факторами риска развития осложнений, а у 71% пациентов выявлены сопутствующие патологии (факторы риска осложнений), при которых важно корректировать терапию глюкокортикостероидами. Важным результатом нашей работы стало выявление факторов риска, значимо повышающих вероятность развития побочных эффектов в группе пациентов, получающих глюкокортикостероидную терапию. Такой вывод является основанием для дальнейших исследований, посвященных анализу возможности применения других групп препаратов (агонистов тромбопоэтиновых рецепторов различных поколений, а также генноинженерных биологических препаратов) в качестве терапии ИТП первой линии, у пациентов с наличием выявленных факторов риска.

В 1950 году Американский врач Вильям Гаррингтон перелил себе 500 мл крови больного ИТП, после чего наблюдал изолированное снижение уровня тромбоцитов в собственной крови, которое наблюдалось в течение недели. Это позволило установить иммунный генез заболевания. По нашему мнению, решающее значение в излечении данного заболевания сыграют полученные нами и будущими исследователями результаты роли В и Т-клеточного иммунитета в патогенезе заболевания, а также в регуляции мегакариопоэза и тромбоцитопоэза. Понимание аутоиммунной природы ИТП послужило дальнейшему исследованию клеточного иммунитета у данной категории больных, которое мы продолжили в нашей работе. Всем пациентам проведено исследование популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов. При впервые выявленной ИТП обнаружены выраженные нарушения адаптивного звена клеточного иммунитета, а также факты нарушения функциональной активности клеток врожденного иммунитета (моноцитов ПК)

Таблица 7.1 – Показатели клеточного и гуморального иммунитета ($M \pm SD$)

Показатель	Первичные пациенты (группа 1, n = 20)	Резистентные к ГКС (группа 2, n = 20)	Здоровые доноры (группа 3, n = 30)	Значимые различия
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$6,31 \pm 0,60$	$7,29 \pm 0,54$	$6,50 \pm 1,86$	Все $p > 0,05$
Лимфоциты, %	$27,5 \pm 2,15$	$30,4 \pm 1,9$	$33,3 \pm 5,6$	Все $p > 0,05$
CD3+ Т-лимфоциты, %	$72,8 \pm 2,4$	$69,49 \pm 3,43$	$74,3 \pm 6,9$	Все $p > 0,05$
CD3+CD4+ Т-хелперы, абс.	$821,7 \pm 98,5$	$880,4 \pm 69,2$	$1125,5 \pm 103,2$	1-3: $p = 0,017$; 2-3: $p = 0,025$
CD3+CD8+ Т-цитотоксические, %	$28,35 \pm 2,1$	$28,82 \pm 2,27$	$39,7 \pm 7,8$	1-3: $p = 0,081$; 2-3: $p = 0,091$
IRI (CD4+/CD8+)	$1,67 \pm 0,14$	$1,70 \pm 0,15$	$1,69 \pm 0,26$	Все $p > 0,05$
NK-клетки (CD3-CD16+56+), %	$12,4 \pm 2,01$	$13,86 \pm 1,83$	$14,2 \pm 7,0$	Все $p > 0,05$
NKT (CD3+CD16+56+), %	$7,52 \pm 1,09$	$7,53 \pm 1,12$	$5,0 \pm 1,2$	1-3: $p = 0,059$; 2-3: $p = 0,061$
В-лимфоциты CD19+, абс.	$179,2 \pm 34,0$	$205,4 \pm 35,7$	$271,6 \pm 29,6$	1-3: $p = 0,021$
Активированные Т-лф CD3+HLA-DR+, %	$11,92 \pm 1,33$	$14,02 \pm 1,96$	$6,3 \pm 0,7$	1-3: $p = 0,0003$; 2-3: $p = 0,0004$
CD40+ на В-лимфоцитах, %	$31,87 \pm 5,3$	$21,28 \pm 3,6$	$13,13 \pm 4,22$	1-2: $p = 0,049$; 1-3: $p = 0,004$

Таблица 7.2 – Моноциты, Treg и CD28-экспрессия (медианы [Q25; Q75])

Показатель	Первичные пациенты (n = 20)	Резистентные к ГКС (n = 19–20)	Здоровые доноры (n = 30)	Значимые различия
Моноциты CD14+HLA-DR+, %	94,55 [92,44; 96,90]	96,00 [94,10; 96,67]	94,80 [93,00; 97,30]	Все p > 0,05
MFI HLA-DR на моноцитах, у. е.	116,17 [104,80; 150,50]	113,56 [59,00; 135,88]	348,20 [213,80; 507,00]	1-3: p = 0,002; 2-3: p = 0,006
Классические Treg (CD4+CD25+hiCD127–), %	6,55 [5,60; 8,30]	7,00 [6,30; 8,42]	8,80 [7,80; 9,30]	1-3: p = 0,049; 2-3: p = 0,049
Периферические Treg (CD8+CD28–), %	17,20 [9,90; 25,80]	18,20 [14,00; 25,45]	12,80 [11,70; 20,50]	Все p > 0,05
CD3+CD4+CD28–, %	2,30 [1,30; 3,30]	6,20 [2,70; 13,60]	1,42 [0,92; 2,25]	1-2: p = 0,041; 2-3: p = 0,049
CD3+CD4+CD28+, %	57,30 [47,02; 62,12]	60,65 [44,55; 63,80]	40,90 [40,00; 45,80]	1-3: p = 0,010; 2-3: p = 0,007
CD3+CD4-CD8+CD28+, %	18,70 [16,25; 23,12]	18,85 [18,20; 20,10]	16,00 [12,50; 17,70]	1-3: p = 0,017; 2-3: p = 0,002

Согласно данным литературы CD8+CD25hi+ Т-регуляторные клетки играют важную роль в регуляции иммунитета: они способны подавлять активацию и пролиферацию аутореактивных Т-клеток, а также снижать секрецию провоспалительных цитокинов. Это достигается за счёт экспрессии высоких уровней FOXP3, а также благодаря активации ГКС-индуцированного рецептора фактора некроза опухоли (ФНО), рецептора фактора некроза опухоли типа 2 (ФНО-R2) и CTLA-4, которые вызывают апоптоз активированных Т-клеток. Результаты исследований показывают, что уровень CD8+CD25hi+ Т-регуляторных клеток у пациентов с ИТП, чувствительных к препаратам ГКС, значительно выше, чем у тех, кто не реагирует на эти препараты. При этом явных изменений уровня CD4+ Т-регуляторных клеток не обнаружено. Эти данные подтверждают, что уровень CD8+CD25hi+ Т-регуляторных клеток и их подгрупп имеет прогностическую ценность при оценке чувствительности к ГКС у пациентов с ИТП.

Резистентность к препаратам ГКС у пациентов выражалась в сохранении значительного снижения абсолютного количества Т-хелперной субпопуляции лимфоцитов. Именно при развитии резистентности к ГКС нами выявлено достоверное увеличение содержания субпопуляции негативных по экспрессии CD28 Т-хелперных лимфоцитов, увеличение уровня В-лимфоцитов и /или их активации по экспрессии CD40. Активация В-клеточного звена иммунитета, при

наличии высокого титра антитромбоцитарных антител выше 200%, по нашему мнению, может быть основанием для целесообразности применения анти-В-клеточной терапии как первой линии у пациентов с ИТП. Ключевым аргументом в пользу такой концепции является тот факт, что активированные тромбоциты экспрессируют повышенный уровень CD40L (лиганд к CD40 – CD154), при взаимодействии с CD40 на В-лимфоцитах может индуцироваться процесс образования антитромбоцитарных аутоантител [251]. С учетом полученных данных и известной аутоиммунной природе ИТП нам представлялось целесообразным назначение в качестве препарата, вызывающего деплецию В-лимфоцитов (Ритуксимаб), при значимом уровне антитромбоцитарных антител. При такой терапии, в короткие сроки, в течение 1 месяца, представляется возможным получение длительной ремиссии без назначения терапии ГКС при которой в 86% случаев возникают осложнения и длительной, но эффективной терапии агонистами тромбопоезиновых рецепторов. Фактически титр антитромбоцитарных антител может выступать в качестве лабораторного маркера выбора терапии первой линии. Количественные исследования титров антитромбоцитарных антител (в процентном содержании) в нашей работе проводились на базе Лаборатории клеточной адгезии ФГБУ им. академика Е. И. Чазова. После проведенного клинко-эпидемиологического анализа мы уже понимали возможные факторы риска осложнений глюкокортикостероидной терапии и в соответствии с клиническими рекомендациями начали терапию ГКС в качестве препарата первой линии терапии коротким курсом не более 3 недель. После проведенной терапии у всех пациентов отметили ответ на проведенную терапию, уровень тромбоцитов был выше $60 \times 10^9/\text{л}$, а у пациентов с минимальным ответом отметили купирование геморрагического синдрома. При этом побочные явления различной степени выраженности зарегистрированы у 86,3%. В ходе наблюдения, отмечено что сопоставление клинических данных до начала терапии с учетом возможного риска развития осложнений дают возможность спрогнозировать осложнения при факторах риска и рекомендовать назначение генноинженерного биологического препарата ритуксимаб (при высоких значениях титров

антитромбоцитарных антител) или агонистов тромбопэтиновых рецепторов в первую линию терапии. Терапия глюкокортикостероидами в первую линию коротким курсом может быть рекомендована пациентам без сопутствующих заболеваний и факторов риска осложнений терапии системными ГКС.

После завершения терапии первой линии глюкокортикостероидами, в соответствии с действующими клиническими рекомендациями, мы наблюдали пациентов до наступления рецидива/или развития геморрагического синдрома [248,251]. Далее назначали терапию агонистами тромбопэтиновых рецепторов элтромбопагом или ромиплостимом. При оценке эффективности терапии второй линии не получено достоверных отличий между назначаемыми препаратами.

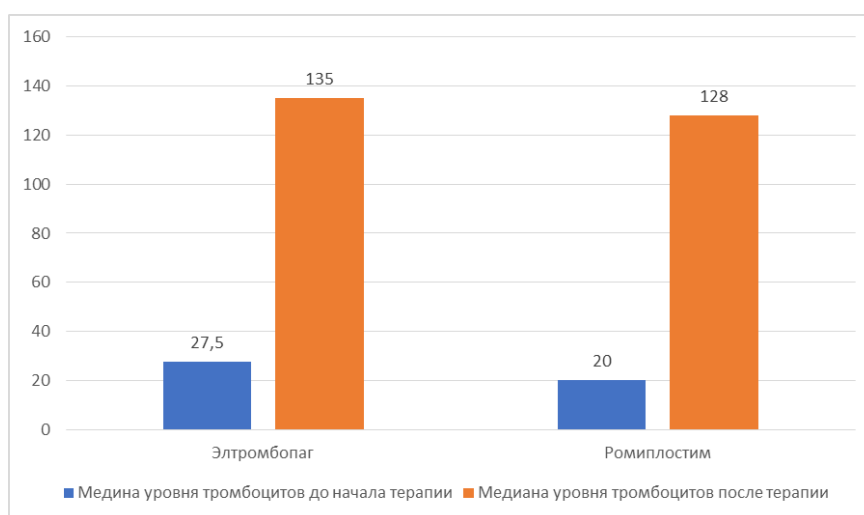


Рисунок 7.1 – Оценка эффективности терапии второй линии

Несмотря на хороший ответ, у 9,36% больных необходимый результат не получен. Необходимо отметить, что не достигли ответа 13 больных, осложнения возникли у 4 пациентов, потеря ответа наблюдалась у 11 пациентов в течение 6 месяцев наблюдения. А в течение 18 месяцев 45 пациентов были переведены на терапию новым агонистом тромбопэтиновых рецепторов Аватромбопагом.

Продолжая исследования нам было важно понять, действительно ли последовательная смена агониста один на другой дает необходимый результат - пациент достигают ответа на лечение. В целом по результатам проведенного анализа отмечается значимый, близкий к полному клиническому ответу. У 4 пациентов ответа на стандартную дозу достичь не удалось. При повышении дозы

все пациенты достигли полного ответа на Аватромбопаг [249]. В ближайший период наблюдения отмечается высокая эффективность и переносимость препарата.

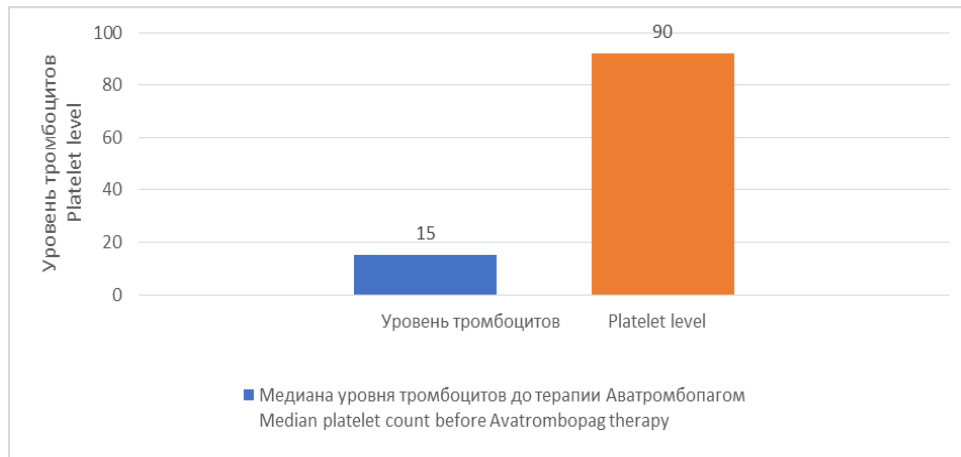


Рисунок 7.2 – Оценка эффективности терапии Аватромбопагом

Оценивая всю группу агонистов тромбопоэтиновых рецепторов первого поколения: элтромбопаг, ромиплостим и второго поколения аватромбопаг важно отметить нюансы в их применении. Аватромбопаг применяется перорально 1 раз в сутки, ромиплостим в виде инъекций, что не всегда удобно для пациентов, элтромбопаг также принимается перорально. Аватромбопаг не взаимодействует с поливалентными катионами (кальцием, магнием, железом, цинком и др.) в пище, минеральных добавках или антацидах, которые могут снизить системную экспозицию и эффективность.

Это свойство отличает препарат от элтромбопага, который необходимо принимать либо без еды, либо с пищей с низким содержанием кальция (≤ 50 мг), а также с жирной пищей – биодоступность препарата снижается на 53%. Кроме того, аватромбопаг не ассоциирован с гепатотоксичностью у пациентов с ИТП и тромбозом портальной вены у пациентов с хронической болезнью печени. [248, 249, 251].

Препарат Ромиплостим применяется 1 раз в неделю подкожно. Для комплаентных пациентов такое введение не всегда удобно.

Таблица 7.3 – Сводная таблица сравнения агонистов ТПО-РА

Параметр	Элтромбопаг	Ромиплостим	Аватромбопаг
Общие характеристики			
Число пациентов в исследовании	186	67	45
Путь введения [77; 245]	Перорально, ежедневно	Подкожно, 1 раз в неделю	Перорально, ежедневно
Стартовая / стандартная доза	50 мг/сут (макс. 75 мг/сут)	1 мкг/кг/нед. (макс. 10 мкг/кг/нед)	20 мг/сут (возможно увеличение до 40 мг/сут)
Эффективность			
Медиана тромбоцитов до лечения, $\times 10^9/\text{л}$ [Q25; Q75]	27,5 [13,75; 40]	20 [7; 40]	15 [9; 24]
Медиана тромбоцитов после лечения, $\times 10^9/\text{л}$ [Q25; Q75]	135 [94,75; 195]	128 [97; 190]	90 [75; 110]
Статистическая значимость (до vs после)	$p < 0,0001$	$p < 0,0001$	$p < 0,0001$
Полный ответ (тромбоциты $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$), n (%)	136 (73,12%)	49 (73,13%)	17 (37,77%)
Общий ответ (тромбоциты $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$), n (%)	176 (94,62%)	64 (95,52%)	41 (91,12%)
Нет ответа ($< 50 \times 10^9/\text{л}$), n (%)	10 (5,38%)	3 (4,48%)	4 (8,88%)
Динамика по подгруппам (медиана после, $\times 10^9/\text{л}$)			
Исходный уровень 0– $29 \times 10^9/\text{л}$	Данные не приведены	120 [82,75; 168]	90 [67; 102]
Исходный уровень 30– $49 \times 10^9/\text{л}$	Данные не приведены	147 [76; 229]	240 [218,5; 264]
Исходный уровень 50– $99 \times 10^9/\text{л}$	Данные не приведены	168 [132,3; 266,5]	– (не было пациентов)
Профиль безопасности			
Гепатотоксичность	Повышение трансаминаз (~10%), требуется мониторинг	Не требуется мониторинг	Клинически значимой гепатотоксичности нет
Катаракта	Повышенный риск (8% vs 5% плацебо)	2,2 случая на 100 пациенто-лет	Не отмечена
Тромбоэмболические осложнения	Риск 2–6%	Риск 2–6%	Риск присутствует (класс-эффект)
Наиболее частые НЯ	Головная боль, усталость, тошнота, носовое кровотечение, повышение печеночных ферментов	Головная боль, головокружение, потеря концентрации, покраснение в месте инъекции	Головная боль (37,5%), кровоподтеки (31,3%), инфекции ВДП (18,8%), артралгия (12,5%)

Продолжение Таблицы 7.3

Параметр	Элтромбопаг	Ромиплостим	Аватромбопаг
Особые ограничения			
Взаимодействие с пищей	Требуется 4-часовой перерыв с пищей, содержащей кальций	Нет	Нет
Дополнительные риски	Отложение ретикулиновых волокон в костном мозге	Фиброз костного мозга (класс-эффект)	Не описано

С учетом полученных нами данных об определяющем значении активации В-клеточного звена иммунитета в патогенезе ИТП, представляется обоснованным применение Ритуксимаба в качестве препарата, вызывающего деплецию В-лимфоцитов при значимом уровне антитромбоцитарных антител в первую линию терапии. В нашей работе мы применяли согласно действующим клиническим рекомендациям, в качестве 3-й линии терапии [250].

Таблица 7.4 – Сравнительный анализ эффективности терапии ритуксимабом в зависимости от исходного уровня антитромбоцитарных антител

Параметр	Пациенты с уровнем антител к тромбоцитам менее 200% (n=9)	Пациенты с антителами к тромбоцитам более 200% (n=21)
Исходный уровень тромбоцитов	14×10 ⁹ /л	27×10 ⁹ /л
Диапазон исходных значений	[12–17] × 10 ⁹ /л	[21,75–31,25] × 10 ⁹ /л
Уровень после терапии	20×10 ⁹ /л	79×10 ⁹ /л
Диапазон значений после терапии	[17–24] × 10 ⁹ /л	[56–102] × 10 ⁹ /л
Статистическая значимость	p > 0,005	p < 0,0001
Доля в общей выборке	29,4%	70,6%

Для оценки содержания антител на поверхности тромбоцитов измеряли общий уровень ТА-IgG. Количество ТА-IgG определяли методом реакции флуоресцентно меченых антител с предварительно отмытыми от плазмы тромбоцитами пациента, а связывание антител с тромбоцитами регистрировали с помощью проточной цитофлуориметрии.

По нашему мнению, пограничное диагностическое значение составляет 200%. Уровень менее 200% считается диагностически не значимым и указывает на отсутствие антител к тромбоцитам. Уровень антитромбоцитарных антител более

200% расценивается как диагностически значимый и свидетельствует о наличии антител к тромбоцитам.

При определении антитромбоцитарных IgG «стандартным непрямым тестом» выявляются как аллоиммунные, так и аутоиммунные антитела, однако метод не позволяет разграничить эти два типа антител, что обуславливает недостаточную специфичность для дифференциальной диагностики иммунной тромбоцитопении и ограничивает его применимость при выборе терапевтической тактики. В группе с титром антител ниже 200% к тромбоцитам не наблюдается ответ на проводимую терапию, медиана тромбоцитов после терапии составили $20 \times 10^9/\text{л}$ [17; 24].

В группе с титром антитромбоцитарных антител выше 200% наблюдается ответ на проводимую терапию. Медиана повышения уровня тромбоцитов $79 [56; 102] \times 10^9/\text{л}$, что говорит о хорошей эффективности препарата.

Фактически титр антитромбоцитарных антител $\geq 200\%$ может выступать в качестве важного лабораторного и прогностического маркера, обосновывающего назначение ритуксимаба в качестве терапии первой линии у отдельной категории пациентов с иммунной тромбоцитопенией. И рекомендовать диагностику на антитромбоцитарные антитела до назначения лечения.

В результате наше работы была создана база данных пациентов с иммунной тромбоцитопенией (ИТП) в Московской области на базе Центра орфанных заболеваний ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского.

Процесс формирования база данных

Проведён анализ около 10 тысяч медицинских карт пациентов, в течение 17 лет направлявшихся к гематологам в КДЦ МОНИКИ и Центр орфанных заболеваний (ЦОЗ) по поводу тромбоцитопении (коды по МКБ-10: D69.3, D69.5).

Параллельно создана база данных пациентов с ИТП, включающий всех больных с подтверждённым диагнозом, проходивших обследование и лечение в Центре орфанных заболеваний МО с сентября 2018 года по настоящее время [251].

В базу данных включено 565 пациентов с ИТП.

Структура базы данных

База данных содержит следующие данные:

Социальная информация: Ф. И. О.; пол; дата рождения и возраст; адрес проживания; номер амбулаторной карты; СНИЛС.

Данные о заболевании: дата постановки диагноза; уровень тромбоцитов; наличие/отсутствие антител к тромбоцитам; наличие/отсутствие кровотечений; проведенное обследование; характер течения заболевания.

Данные о терапии: проводимое лечение по линиям; ответ на терапию на каждой линии; время ответа на каждой линии терапии; время до рецидива на каждой линии терапии.

Динамика показателей: малые, постоянные или резкие изменения лабораторных и клинических показателей.

Показатели Т-клеточного иммунитета: уровни исследуемых иммунологических параметров.

Результаты внедрения базы данных орфанных заболеваний

Внедрение базы данных позволило:

- централизовать сбор и анализ данных о пациентах и течении заболевания;
- повысить доступность и качество оказания медицинской помощи;
- организовать систематическое отслеживание кратности визитов пациентов в год (плановые осмотры проводятся дважды в год либо по необходимости – для коррекции дозы препарата и получения заключения о продолжении терапии);
- упростить планирование финансирования;
- оптимизировать и упростить подготовку ежегодной региональной заявки, а также заявок из перечня 14-ВЗН [251].

Финальной точкой исследования по результатам проделанной работы явилась разработка алгоритма выбора терапии у пациентов с иммунной тромбоцитопенией (Рисунок 7.3). В этом алгоритме мы отразили путь пациента после исключения всех причин изолированной тромбоцитопении и установления диагноза иммунная тромбоцитопения [248].

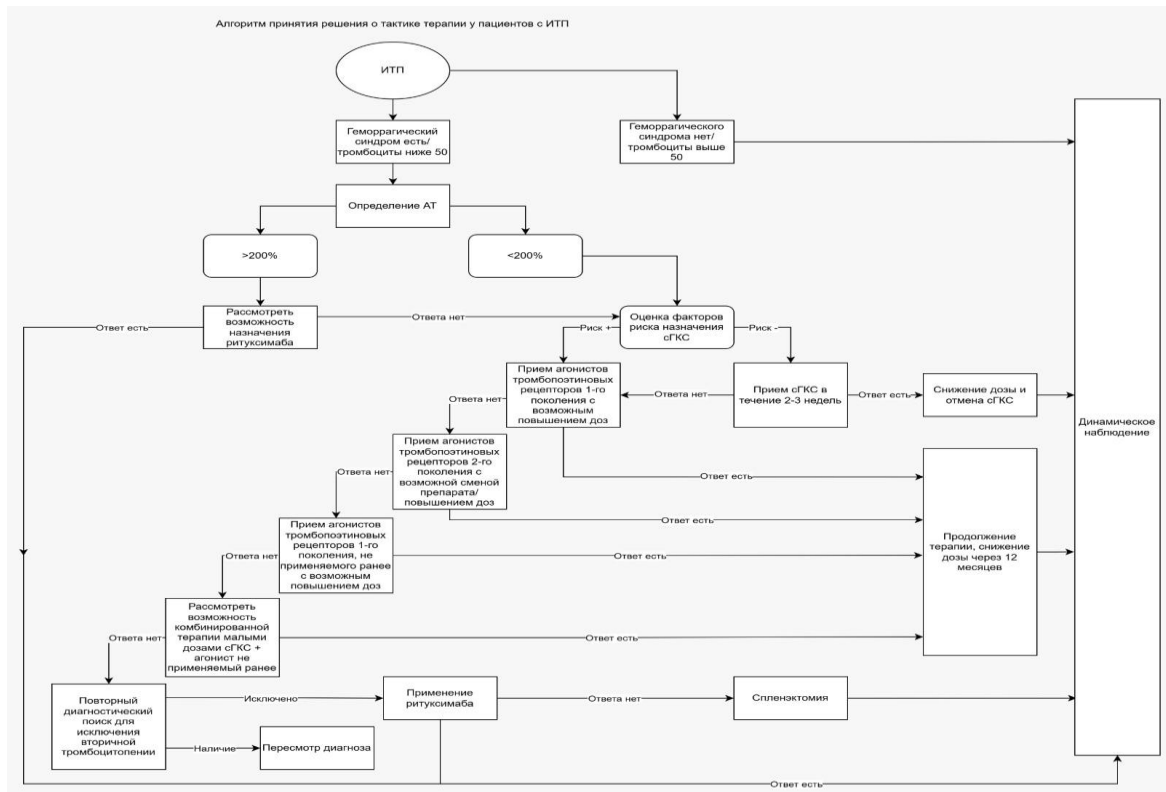


Рисунок 7.3 – Алгоритм принятия решения о тактике терапии у пациентов с ИТП

Отметим, что после установления диагноза не всегда, по нашему мнению, требуется проведение терапии и при отсутствии показаний пациенты могут находиться под динамическим контролем за симптомами заболевания и при необходимости начать терапию.

Ключевыми считаем назначение Ритуксимаба в первую линию при высоком титре антитромбоцитарных антител а также при высоком риске осложнений назначение агонистов тромбопоэтиновых рецепторов в первую линию терапии. Важным является эффективность препарата аватромбопаг и последовательной назначение агонистов в комбинации с малыми дозами гормонов или без.

По результатам проделанной работы целесообразно включение наших рекомендаций в новую редакцию по диагностике и лечению иммунной тромбоцитопении.

На основе алгоритма терапии создана программа ЭВМ: «программа для выбора тактики терапии у пациентов с иммунной тромбоцитопенией» [248].



Рисунок 7.4 – Программа ЭВМ для выбора тактики терапии у пациентов с иммунной тромбоцитопенией

ВЫВОДЫ

1. При анализе клинического профиля пациентов с иммунной тромбоцитопенией у 216 из 299 больных (72%) были выявлены факторы риска назначения системной кортикостероидной терапии: индекс массы тела – 27 и выше – у 74,7% из 299 больных, заболевания органов желудочно-кишечного тракта у 38%, сахарный диабет – у 18%, заболевания опорно-двигательного аппарата у 12%. Сочетание нескольких факторов было отмечено у 236 из 299 пациентов (79%).

2. При впервые диагностированной ИТП выявлены выраженное снижение абсолютных параметров Т-хелперной субпопуляции и В-популяции лимфоцитов периферической крови, сопровождавшееся увеличением их функциональной активности по экспрессии активационных и костимулирующих молекул HLA-DR и CD40.

3. При впервые диагностированной ИТП нами получены данные о нарушении регуляции иммунного ответа – значительное снижение уровня циркулирующих Т-регуляторных клеток и увеличение доли Т-хелперных и Т-цитотоксических лимфоцитов, экспрессирующих CD28, характерное для усиления активирующего сигнала от Т-клетки к антигенпрезентирующей клетке по коактивационному пути CD28 – CD80/CD86.

4. При резистентности к ГКС сохраняется снижение абсолютного числа Т-хелперных лимфоцитов, в том числе и доли Т-регуляторных клеток, существенное увеличение содержания активированных Т-лимфоцитов (CD3+HLA-DR⁺) и Т-клеток, экспрессирующих CD28.

5. Как при впервые диагностированной ИТП, так и при резистентности к ГКС выявлено нарушение антигенпредставляющей способности моноцитов ПК, экспрессирующих HLA-DR с низкой плотностью. Это является свидетельством изначального «дефекта» клеточного звена врожденного иммунитета при ИТП.

6. Выявлен иммунологический прогностический критерий развития резистентности у пациентов с ИТП – увеличение содержания субпопуляции негативных по экспрессии CD28 Т-хелперных лимфоцитов (CD3+CD4+CD28⁻),

обладающих цитотоксическими свойствами. что можно расценивать как основание для пересмотра терапии первой линии.

7. При оценке эффективности 1-й линии терапии больных иммунной тромбоцитопенией с использованием системных кортикостероидов, у (80,5%) пациентов удалось добиться ответа на терапию – медиана уровня тромбоцитов после 3-недельного курса терапии увеличилась до $64 \times 10^9/\text{л}$ с исходного уровня $18 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,0001$). При этом побочные явления различной степени выраженности были зарегистрированы у 257 (86%) пациентов. В сроки от 4 до 8 недель в среднем $6 \pm 1,58$ недель 253 (80%) пациентов переведены на терапию 2-й линии.

8. При оценке эффективности 2-й линии терапии агонистами тромбопоэтиновых рецепторов 1-го поколения у 177 из 253 (69,96%) удалось добиться полного ответа на терапию – медиана уровня тромбоцитов до лечения составляла $25 \pm 10^9/\text{л}$, после – $131,5 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,0001$. При этом достоверных отличий эффективности терапии в группах применения Элтромбопага и Ромиплостима не выявлено.

9. При актуализации портрета пациента с иммунной тромбоцитопенией для назначения Ритуксимаба отмечено, что в группе пациентов с высокими титрами антитромбоцитарных антител 21 человек (70% пациентов с титрами антител более 200%) применение ритуксимаба позволило достичь клинического ответа на проводимую терапию – медиана уровня тромбоцитов до лечения составляла $27 \times 10^9/\text{л}$, после – $79 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,0001$. У пациентов с титрами антител ниже 200% (30% случаев) или при их отсутствии ответа на терапию достичь не удалось ни в одном из 9 случаев, медиана уровня тромбоцитов до лечения составляла $14 \times 10^9/\text{л}$, после – 20×10^9 , $p < 0,0001$

10. При оценке эффективности терапии больных иммунной тромбоцитопенией с резистентным/рецидивным течением заболевания агонистом тромбопоэтиновых рецепторов 2-го поколения в стандартной дозе ответа на терапию удалось достичь у 24 (53,33%) пациентов, полного ответа – у 17 (37,77%) В целом терапия оказалась эффективной у 41 из 45 (91,12%) пациентов. Медиана уровня тромбоцитов до

начала терапии Аватромбопагом составила $15 \times 10^9/\text{л}$, после терапии – $90 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,0001$). Повышение дозы аватромбопага до 40 мг в сутки позволило достичь ответа на терапию в 4 случаях (8,88%) неэффективности стандартных дозировок препарата.

11. На основании полученных данных создан алгоритм клинико-диагностических мероприятий при установлении диагноза иммунной тромбоцитопении.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Полученные результаты с вариантами лечения ИТП демонстрируют постепенный отход от гормонотерапии в виду множества осложнений. Наличие факторов риска и сопутствующих заболеваний позволяет нам рассмотрение агонистов ТПО в 1-ю линию терапии ИТП.

2. При выборе терапевтической тактики после неудачи терапии первой линии ИТП необходимо назначение любого препарата 1-го или 2-го поколения из группы аТПОр.

3. При резистентных и рецидивных формах течения ИТП показано лечение препаратом нового поколения аватромбопагом.

4. Всем пациентам с резистентным течением показано определение антител Ат к тромбоцитам, как фактора Резистентности к ритуксимабу. Уровень антител к тромбоцитам, определяемый количественным методом является предпочтительным для диагностики и определяет начало терапии в первую линию Ритуксимабом при антитромбоцитарных антителах выше 200%.

5. Созданная база данных позволяет служить научно-практической базой, являясь основой по планированию лекарственного обеспечения

6. При ИТП выбор варианта лечения должен быть основан на предложенном алгоритме.

7. Определение в ПК субпопуляции Т-хелперных лимфоцитов, не экспрессирующих костимулирующую молекулу CD28 (CD4+CD28-) при мониторинге пациентов с ИТП, получающих терапию ГКС, может быть прогностическим критерием резистентности больных к данной терапии, что может потребовать пересмотра стратегии лечения.

8. Количественный дефицит субпопуляции Т-хелперных лимфоцитов ПК, значительное увеличение содержания активированных Т-лимфоцитов (CD3+HLA-DR+) может быть прогностическим фактором резистентности к препаратам ГКС.

9. Выявление повышенного уровня В-лимфоцитов, экспрессирующих CD40 при впервые выявленной ИТП, может рассматриваться, как основание для применения анти-В-клеточной терапии в первой линии.

10. Предложенный оригинальный алгоритм выбора терапии при иммунной тромбоцитопении может быть использован как платформа для разработки практических и клинических рекомендаций.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АТ – антитела

ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин

ГК – гематологический корпус

ГКС – глюкокортикостероиды

ГП – гликопротеины

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИЛ – интерлейкин

ИТП – иммунная тромбоцитопения

МКЦ – мегакариоциты

МНИОИ – Московский научно-исследовательский онкологический институт

МО – Московская область

МОНИИАГ – Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии

МОНИКИ – Московский областной научно-исследовательский клинический институт

МФ – миелофиброз

МФТИ – Московский физико-технический институт

МХ – морфологическое исследование

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

ПК – периферическая кровь

Т-лимф. – Т-лимфоциты

ТПО – тромбопоэтин

Т-рек. – Т-регуляторные клетки

ТТГ – тиреотропный гормон

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФГБУ – Федеральное государственное бюджетное учреждение

ЦВК – центральный венозный катетер

IgA – иммуноглобулин А

TGF- β – трансформирующий фактор роста бета

TNF- α – фактор некроза опухоли альфа

Web of Science – международная база данных научного цитирования

CD – кластер дифференцировки

CD14 – кластер дифференцировки 14

CD19 – кластер дифференцировки 19

CD25 – кластер дифференцировки 25

CD28 – кластер дифференцировки 28

CD3 – кластер дифференцировки 3

CD40 – кластер дифференцировки 40

CD45 – кластер дифференцировки 45

CD56 – кластер дифференцировки 56

CTLA-4 – цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный антиген 4

Fc γ RIIA – рецептор Fc-фрагмента иммуноглобулина G типа IIА

Fc γ RIIIA – рецептор Fc-фрагмента иммуноглобулина G типа IIIА

GITR – глютацион-индуцируемый Т-клеточный рецептор

HLA-DR – человеческий лейкоцитарный антиген

IFN- γ – интерферон гамма

MFI – средняя интенсивность флюоресценции

MHC – главный комплекс гистосовместимости

MOG – миелин-олигодендрокитарный гликопротеин

NK – натуральные киллеры

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia / C. Neunert, D. R. Terrell, D. M. Arnold [et al.] // *Blood Adv.* – 2019. – № 3 (23). – P. 3829–3866. – DOI 10.1182/bloodadvances.2019000966. – PMID: 31794604. – PMCID: PMC6963252.
2. Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France / G. Moulis, A. Palmaro, J. L. Montastruc [et al.] // *Blood.* – 2014. – № 22 (124). – P. 3308–3315. DOI 10.1182/blood-2014-05-578336. – PMID: 25305203.
3. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia / C. Neunert, W. Lim, M. Crowther [et al.] // *Blood.* – 2011. – № 16 (117). – P. 4190–4207. – DOI 10.1182/blood-2010-08-302984. – PMID: 21325604.
4. Vrbensky, J. The Characterization of CD8+ T Cells as a Potential Mechanism of Disease in Immune Thrombocytopenia [Thesis] / J. Vrbensky. – 2022. – URL: <https://macsphere.mcmaster.ca/handle/11375/27354> (дата обращения: 17.09.2024).
5. Antiplatelet antibody predicts platelet desialylation and apoptosis in immune thrombocytopenia / S. S. Zheng, Z. Ahmadi, H. H. L. Leung [et al.]. // *Haematologica.* – 2022. – № 9 (107). – P. 2195–2205. – DOI 10.3324/haematol.2021.279751. – PMID: 35199503. – PMCID: PMC9425302.
6. Kuwana, M. The role of autoreactive T-cells in the pathogenesis of idiopathic thrombocytopenic purpura / M. Kuwana, Y. Ikeda // *Int. J. Hematol.* – 2005. – № 2 (81). – P. 106–112. – DOI 10.1532/ijh97.04176. – PMID: 15765777.
7. Kuwana, M. Splenic macrophages maintain the anti-platelet autoimmune response via uptake of opsonized platelets in patients with immune thrombocytopenic purpura / M. Kuwana, Y. Okazaki, Y. Ikeda // *J. Thromb. Haemost. (JTH).* – 2009. – № 2 (7). – P. 322–329. – DOI 10.1111/j.1538-7836.2008.03161.x. – PMID: 18826388.
8. Consolini, R. The Centenary of Immune Thrombocytopenia – Part 1: Revising Nomenclature and Pathogenesis / R. Consolini, A. Legitimo, M. C. Caparello //

Front Pediatr. – 2016. – № 4. – P. 102. – DOI 10.3389/fped.2016.00102. – PMID: 27807534. – PMCID: PMC5069646.

9. Consolini, R. The Centenary of Immune Thrombocytopenia-Part 2: Revising Diagnostic and Therapeutic Approach / R. Consolini, G. Costagliola, D. Spatafora // Front Pediatr. – 2017. – № 5. – P. 179. DOI 10.3389/fped.2017.00179. – PMID: 28871277. – PMCID: PMC5566994.

10. Zufferey, A. Pathogenesis and Therapeutic Mechanisms in Immune Thrombocytopenia (ITP) / A. Zufferey, R. Kapur, J. W. Semple. // J. Clin. Med. – 2017. – № 2 (6). – P. 16. – DOI 10.3390/jcm6020016. – PMID: 28208757. – PMCID: PMC5332920.

11. Pathogenesis of immune thrombocytopenia / S. Audia, M. Mahévas, M. Samson [et al.] // Autoimmun. Rev. – 2017. – № 6 (16). – P. 620–632. – DOI 10.1016/j.autrev.2017.04.012. – PMID: 28428120.

12. Lakshmanan, S. Contemporary management of primary immune thrombocytopenia in adults / S. Lakshmanan, A. Cuker // J. Thromb. Haemost. (JTH). – 2012. – № 10 (10). – P. 1988–1998. DOI 10.1111/j.1538-7836.2012.04876.x. – PMID: 22863415.

13. Bakchoul, T. Platelet destruction in immune thrombocytopenia. Understanding the mechanisms / T. Bakchoul, U. J. Sachs // Hamostaseologie. – 2016. – № 3 (36). – P. 187–194. – DOI 10.5482/HAMO-14-09-0043. – PMID: 25982994.

14. Johnsen, J. Pathogenesis in immune thrombocytopenia: new insights / J. Johnsen // Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program. – 2012. – № 2012. – P. 306–312. – DOI 10.1182/asheducation-2012.1.306. – PMID: 23233597.

15. The pathogenesis of primary immune thrombocytopenia / S. Gudbrandsdottir, H. Frederiksen, H. S. Birgens [et al.] // Ugeskr. Laeger. – 2011. – № 4 (173). – P. 274–277. – PMID: 21262172.

16. Cines, D. B. Pathogenesis of immune thrombocytopenia / D. B. Cines, A. Cuker, J. W. Semple. // Presse Medicale Paris Fr. 1983. – 2014. – № 43 (4 Pt 2). – P. e49–59. – DOI 10.1016/j.lpm.2014.01.010. – PMID: 24630266.

17. Lu, L. Generation and regulation of CD8(+) regulatory T cells / L. Lu, H. Cantor // *Cell Mol. Immunol.* – 2008. – № 5 (6). – P. 401–406. DOI 10.1038/cmi.2008.50. – PMID: 19118505. – PMCID: PMC4072402.
18. CD8+ CD28- T regulatory lymphocytes inhibiting T cell proliferative and cytotoxic functions infiltrate human cancers / G. Filaci, D. Fenoglio, M. Fravega [et al.] // *J. Immunol.* – 2007. – № 7 (179). – P. 4323–4334. – DOI 10.4049/jimmunol.179.7.4323. – PMID: 17878327.
19. Regulatory functions of CD8+CD28- T cells in an autoimmune disease model / N. Najafian, T. Chitnis, A. D. Salama [et al.] // *J. Clin. Invest. Oct.* – 2003. – № 7 (112). – P. 1037–1048. DOI 10.1172/JCI17935. – PMID: 14523041. – PMCID: PMC198520.
20. Identification of a novel natural regulatory CD8 T-cell subset and analysis of its mechanism of regulation / E. Xystrakis, A. S. Dejean, I. Bernard [et al.]. // *Blood.* – 2004. – № 10 (104). – P. 3294–3301. – DOI 10.1182/blood-2004-03-1214. – PMID: 15271801.
21. Overlap between molecular markers expressed by naturally occurring CD4+CD25+ regulatory T cells and antigen specific CD4+CD25+ and CD8+CD28- T suppressor cells / L. Scotto, A. J. Naiyer, S. Galluzzo [et al.]. // *Hum. Immunol.* – 2004. – № 11 (65). – P. 1297–1306. – DOI 10.1016/j.humimm.2004.09.004. – PMID: 15556680.
22. Alloanergization of human T cells results in expansion of alloantigen-specific CD8(+) CD28(-) suppressor cells / C. M. Barbon, J. K. Davies, A. Voskertchian [et al.] // *Am. J. Transplant. Off J. Am. Soc. Transplant Am. Soc. Transpl. Surg.* – 2014. – № 2 (14). – P. 305–318. – DOI 10.1111/ajt.12575. – PMID: 24410845.
23. Dynamic changes of regulatory T cell and dendritic cell subsets in stable kidney transplant patients: a prospective analysis / H. Nikoueinejad, A. Amirzargar, A. Sarrafnejad [et al.] // *Iran. J. Kidney Dis.* – 2014. – № 2 (8). – P. 130–138. – PMID: 24685736.
24. Regulatory T cell subtypes and TGF- β 1 gene expression in chronic allograft dysfunction / S. Assadiasl, P. Ahmadpoor, M. Nafar [et al.] // *Iran. J. Immunol (IJI).* – 2014. – № 3 (11). – P. 139–152. – DOI 10.22034/iji.2014.16775. – PMID: 25266000.
25. CD8(low)CD28(-) T Cells: A Human CD8 T-Suppressor Subpopulation With Alloantigen Specificity Induced by Soluble HLA-A2 Dimer In Vitro / Z. Wang, L.

Ouyang, Z. Liang [et al.] // Cell. Transplant. – 2015. – № 10 (24). – P. 2129–2142. – DOI 10.3727/096368914X683575. – PMID: 25199103.

26. Numerical status of CD4(+)CD25(+)FoxP3(+) and CD8(+)CD28(-) regulatory T cells in multiple sclerosis / E. Kouchaki, M. Salehi, M. Reza Sharif [et al.] // Iran. J. Basic Med. Sci. – 2014. – № 4 (17). – P. 250–255. – PMID: 24904717. – PMCID: PMC4046232.

27. Numerical defects in CD8+CD28- T-suppressor lymphocyte population in patients with type 1 diabetes mellitus and multiple sclerosis / Z. Mikulkova, P. Praksova, P. Stourac [et al.] // Cell. Immunol. – 2010. – № 2 (262). – P. 75–79. – DOI 10.1016/j.cellimm.2010.02.002. – PMID: 20219185.

28. The Evolving Role of CD8+CD28- Immunosenescent T Cells in Cancer Immunology / W. X. Huff, J. H. Kwon, M. Henriquez [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2019. – № 11 (20). – P. 2810. – DOI 10.3390/ijms20112810. – PMID: 31181772. – PMCID: PMC6600236.

29. CD8+CD28- cells and CD4+CD25+ regulatory T cells in the peripheral blood of advanced stage lung cancer patients / B. Karagöz, O. Bilgi, M. Gümüş [et al.] // Med. Oncol. – 2010. – № 1 (27). – P. 29–33. DOI 10.1007/s12032-008-9165-9. – PMID: 19148592.

30. Кадагидзе, З. Г. Иммунная система и рак / З. Г. Кадагидзе, А. И. Черткова // Практическая Онкология. – 2016. – № 2 (17). – С. 62–73.

31. Клинико-прогностическая значимость Т-регуляторных клеток и экспрессии CD28 на Т-лимфоцитах у больных иммунной тромбоцитопенией / Ю. Ю. Чуксина (Пономарева), С. Г. Захаров, Т. А. Митина (Ильинская), А. Н. Хмелевская // Онкогематология. – 2024. – № 4 (19). – С. 108–114. – DOI 10.17650/1818-8346-2024-19-4-108-114.

32. CD8+ T cells are predominantly protective and required for effective steroid therapy in murine models of immune thrombocytopenia / L. Ma, E. Simpson, J. Li [et al.] // Blood. – 2015. – № 2 (126). – P. 247–256. – DOI 10.1182/blood-2015-03-635417. – PMID: 26036802. – PMCID: PMC4505012.

33. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia / D. Provan, D. M. Arnold, J. B. Bussel [et al.] // *Blood Adv.* – 2019. – № 3 (22). – P. 3780–3817. – DOI 10.1182/bloodadvances.2019000812. – PMID: 31770441. – PMCID: PMC6880896.
34. Immune Thrombocytopenia – Current Diagnostics and Therapy: Recommendations of a Joint Working Group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH, and DGTI / A. Matzdorff, O. Meyer, H. Ostermann [et al.] // *Oncol. Res. Treat.* – 2018. – № 41, suppl. 5. – P. 1–30. – DOI 10.1159/000492187. – PMID: 30235458.
35. Куприянов, С. В. Разнообразие субпопуляций регуляторных Т-клеток / С. В. Куприянов, А. И. Синицкий, И. И. Долгушин // *Бюллетень сибирской Медицины.* – 2020. – № 3 (19). – С. 3.
36. Жулай, Г. А. Регуляторные Т-Клетки И Канцерогенез / Г. А. Жулай, Е. К. Олейник // *Иммунология.* – 2013. – № 1 (34). – С. 61–64.
37. Жулай, Г. А. Регуляторные Т-Лимфоциты $Cd4^{+}Cd25^{+}Foxp3$, перспективы применения в иммунотерапии / Г. А. Жулай, Е. К. Олейник // *Труды Карельского научного центра Российской Академии Наук.* – 2012. – № 2. – С. 3–17.
38. Иммунология : учебник / Р. М. Хаитов. – 4-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 520 с. – URL: <https://www.geotar.ru/lots/NF0020577.html?ysclid=m1yn42t0kd131976924> (дата обращения: 7.10.2024).
39. Чуксина, Ю. Ю. Особенности субпопуляционного состава и функциональной активности лимфоцитов и моноцитов периферической крови у больных первичной аутоиммунной тромбоцитопенией / Ю. Ю. Чуксина, С. Г. Захаров, Т. А. Митина (Ильинская) // *Онкогематология.* – 2025. – № 3 (20). – С. 76–83. – DOI 10.17650/1818-8346-2025-20-3-76-83.
40. Efficacy and safety of fostamatinib in refractory immune thrombocytopenia: a meta-analysis from randomized controlled trials / S. Tungjitviboonkun, N. Bumrungratanayos, J. Jitwimungsanon [et al.] // *Ann. Hematol.* – 2024. – № 9 (103). – P. 3357–3368. – DOI 10.1007/s00277-024-05824-7.
41. Efficacy and safety of eltrombopag in persistent and newly diagnosed ITP in clinical practice / T. J. González-López, F. Fernández-Fuertes, J. A. Hernández-Rivas [et

al.] // Int. J. Hematol. – 2017. – № 4 (106). – P. 508–516. – DOI 10.1007/s12185-017-2275-4. – PMID: 28667351.

42. Immune thrombocytopenia: An updated review from etiopathophysiology, laboratory investigations and current therapy / A. Mazumder, S. Das, A. Atri [et al.] // Int. J. Health Sci. – 2022. – P. 8499–8526. – DOI 10.53730/ijhs.v6nS5.10626.

43. Romiplostim for the management of perioperative thrombocytopenia / H. Al-Samkari, A. L. Marshall, K. Goodarzi, D. J. Kuter. // Br. J. Haematol. – 2018. – № 1 (182). – P. 106–113. – DOI 10.1111/bjh.15280. – PMID: 29767837.

44. Технические сложности выполнения спленэктомии при заболеваниях системы крови // eLIBRARY.RU. – URL: <https://elibrary.ru/yixtlt> (дата обращения: 7.10.2024).

45. Лапароскопическая спленэктомия при иммунной тромбоцитопенической пурпуре у беременных / К. И. Данишян, О. А. Соболева, Г. М. Галстян [и др.] // Терапевтический архив. – 2016. – № 7 (88). – С. 109–113. – DOI 10.17116/terarkh2016887109-113.

46. Захаров, С. Г. Иммунная тромбоцитопения: обзор литературы / С. Г. Захаров // Онкогематология. – 2024. – № 3 (19). – С. 34–44. – DOI 10.17650/1818-8346-2024-19-3-34-44.

47. Ведение пациентов с иммунной тромбоцитопенией в Московской области / С. Г. Захаров, Т. А. Митина (Ильинская), Р. В. Варданян [и др.] // Онкогематология. – 2022. – № 4 (17). – С. 33–37. – DOI 10.17650/1818-8346-2022-17-4-33-37.

48. Рыков, М. Ю. Первичная иммунная тромбоцитопения у детей: анализ эффективности лечения в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями / М. Ю. Рыков, М. Ю. Рыков // Клиническая онкогематология. – 2024. – № 3 (17). – С. 3. – DOI 10.21320/2500-2139-2024-17-3-285-290.

49. Patient-reported treatment burden of chronic immune thrombocytopenia therapies / T. M. Brown, R. V. Horblyuk, K. M. Grotzinger [et al.] // BMC Blood Disord. – 2012. – № 1 (12). – P. 1. – DOI 10.1186/1471-2326-12-2.

50. Singh, G. Immune Thrombocytopenia in Children: Consensus and Controversies / G. Singh, D. Bansal, N. A. M. Wright // *Indian J. Pediatr.* – 2020. – № 2 (87). – P. 150–157. – DOI 10.1007/s12098-019-03155-4. – PMID: 31927692.

51. Kühne, T. Diagnosis and management of immune thrombocytopenia in childhood / T. Kühne // *Hamostaseologie.* – 2017. – № 1 (37). – P. 36–44. – DOI 10.5482/HAMO-16-06-0017. – PMID: 27699328.

52. Despotovic, J. M. Pediatric ITP: is it different from adult ITP? / J. M. Despotovic, A. B. Grimes // *Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* – 2018. – № 1 (2018). – P. 405–411. – DOI 10.1182/asheducation-2018.1.405. – PMID: 30504339. – PMCID: PMC6246008.

53. Friedman, J. N. Diagnosis and management of typical, newly diagnosed primary immune thrombocytopenia (ITP) of childhood / J. N. Friedman, C. E. Beck // *Paediatr. Child Health.* – 2019. – № 1 (24). – P. 54–55. – DOI 10.1093/pch/pxy197. – PMID: 30833822. – PMCID: PMC6376287.

54. Рекомендации по диагностике и лечению идиопатической тромбоцитопенической пурпуры / А. Л. Меликян, Е. И. Пустовая, Н. В. Цветаева [и др.] // *Гематология и трансфузиология.* – 2023. – № 4 (68). – С. 4. – DOI 10.35754/0234-5730-2022-68-4-530-555.

55. Liu, X. G. How we treat primary immune thrombocytopenia in adults / X. G. Liu, Y. Hou, M. Hou // *J. Hematol. Oncol.* – 2023. – № 1 (16). – P. 4. – DOI 10.1186/s13045-023-01401-z. – PMID: 36658588. – PMCID: PMC9850343.

56. Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database / W. M. Schoonen, G. Kucera, J. Coalson [et al.]. // *Br. J. Haematol.* – 2009. – № 2 (145). – P. 235–244. – DOI 10.1111/j.1365-2141.2009.07615.x. – PMID: 19245432.

57. Epidemiology and management of primary immune thrombocytopenia: A nationwide population-based study in Korea / J. Y. Lee, J. H. Lee, H. Lee [et al.]. – // *Thromb. Res.* – 2017. – № 155. – P. 86–91. – DOI 10.1016/j.thromres.2017.05.010. – PMID: 28525829.

58. Northern Region Haematology Group. Clinically significant newly presenting autoimmune thrombocytopenic purpura in adults: a prospective study of a population-based cohort of 245 patients / A. J. Neylon, P. W. G. Saunders, M. R. Howard [et al.] // *Br. J. Haematol.* – 2003. – № 6 (122). – P. 966–974. – DOI 10.1046/j.1365-2141.2003.04547.x. – PMID: 12956768.

59. A prospective comparative study of 2540 infants and children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) from the Intercontinental Childhood ITP Study Group / T. Kühne, G. R. Buchanan, S. Zimmerman [et al.] // *J. Pediatr.* – 2003. – № 5 (143). – P. 605–608. – DOI 10.1067/s0022-3476(03)00535-3. – PMID: 14615730.

60. Childhood ITP: 12 months follow-up data from the prospective registry I of the Intercontinental Childhood ITP Study Group (ICIS) / P. Imbach, T. Kühne, D. Müller [et al.] // *Pediatr. Blood Cancer.* – 2006. – № 3 (46). – P. 351–356. – DOI 10.1002/pbc.20453. – PMID: 16086422.

61. Treatment outcomes and chronicity predictors for primary immune thrombocytopenia: 10-year data from an academic center / J. C. Jaime-Pérez, P. Aguilar-Calderón, R. A. Jiménez-Castillo [et al.] // *Ann. Hematol.* – 2020. – № 11 (99). – P. 2513–2520. – DOI 10.1007/s00277-020-04257-2. – PMID: 32945941.

62. Cardiovascular and bleeding outcomes in a population-based cohort of patients with chronic immune thrombocytopenia / K. Adelborg, N. R. Kristensen, M. Nørgaard [et al.] // *J. Thromb Haemost JTH.* – 2019. – № 6 (17). – P. 912–924. – DOI 10.1111/jth.14446. – PMID: 30933417.

63. The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts / Y. C. Cohen, B. Djulbegovic, O. Shamai-Lubovitz, B. Mozes // *Arch. Intern. Med.* – 2000. – № 11 (160). – P. 1630–1638. – DOI 10.1001/archinte.160.11.1630. – PMID: 10847256.

64. Management of major bleeds in patients with immune thrombocytopenia / S. Mithoowani, A. Cervi, N. Shah [et al.] // *J. Thromb. Haemost. (JTH).* – 2020. – № 7 (18). – P. 1783–1790. – DOI 10.1111/jth.14809. – PMID: 32219982.

65. Severe bleeding events in adults and children with primary immune thrombocytopenia: a systematic review / C. Neunert, N. Noroozi, G. Norman [et al.] // *J. Thromb Haemost JTH*. – 2015. – № 3 (13). – P. 457–464. – DOI 10.1111/jth.12813. – PMID: 25495497. – PMCID: PMC4991942.

66. Real-world evidence on clinical outcomes in immune thrombocytopenia treated with thrombopoietin receptor agonists / A. Forsythe, J. Schneider, T. Pham [et al.] // *J. Comp. Eff Res*. – 2020. – № 7 (9). – P. 447–457. – DOI 10.2217/ce-2019-0177. – PMID: 32175766.

67. Misdiagnosis of primary immune thrombocytopenia and frequency of bleeding: lessons from the McMaster ITP Registry / D. M. Arnold, I. Nazy, R. Clare [et al.]. // *Blood Adv.* – 2017. – № 1 (25). – P. 2414–2420. – DOI 10.1182/bloodadvances.2017010942. – PMID: 29296891. – PMCID: PMC5729626.

68. Risk factors for bleeding, including platelet count threshold, in newly diagnosed immune thrombocytopenia adults / M. L. Piel-Julian, M. Mahévas, J. Germain [et al.] // *J. Thromb. Haemost. (JTH)*. – 2018. – № 9 (16). – P. 1830–1842. – DOI 10.1111/jth.14227. – PMID: 29978544.

69. Risk factors for skin, mucosal, and organ bleeding in adults with primary ITP: a nationwide study in Japan / T. Hato, N. Shimada, Y. Kurata [et al.] // *Blood Adv.* – 2020. – № 4 (8). – P. 1648–1655. – DOI 10.1182/bloodadvances.2020001446. – PMID: 32320469. – PMCID: PMC7189281.

70. Risk of thrombosis in patients with primary immune thrombocytopenia and antiphospholipid antibodies: A systematic review and meta-analysis / G. Moulis, A. Audemard-Verger, L. Arnaud [et al.] // *Autoimmun. Rev.* – 2016. – № 3 (15). – P. 203–209. DOI 10.1016/j.autrev.2015.11.001. – PMID: 26708169.

71. Thromboembolism in adults with primary immune thrombocytopenia: a systematic literature review and meta-analysis / I. U. Doobaree, R. Nandigam, D. Bennett [et al.] // *Eur. J. Haematol.* – 2016. – № 4 (97). – P. 321–330. – DOI 10.1111/ejh.12777. – PMID: 27199203.

72. Risk of venous thromboembolism in patients with primary chronic immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study / M. T. Severinsen, M. C.

Engelberg, D. K. Farkas [et al.] // Br. J. Haematol. – 2011. – № 3 (152). – P. 360–362. – DOI 10.1111/j.1365-2141.2010.08418.x. – PMID: 20955411.

73. Peerschke, E. I. Complement activation on platelets: implications for vascular inflammation and thrombosis / E. I. Peerschke, W. Yin, B. Ghebrehiwet // Mol. Immunol. Aug. – 2010. – № 13 (47). – P. 2170–2175. – DOI 10.1016/j.molimm.2010.05.009. – PMID: 20621693. – PMCID: PMC2904326.

74. Frederiksen, H. Twenty-year mortality of adult patients with primary immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study / H. Frederiksen, M. L. Maegbaek, M. Nørgaard // Br. J. Haematol. – 2014. – № 2 (166). – P. 260–267. – DOI 10.1111/bjh.12869. – PMID: 24690142.

75. Long-term safety and tolerability of romiplostim in patients with primary immune thrombocytopenia: a pooled analysis of 13 clinical trials / F. Rodeghiero, R. Stasi, A. Giagounidis [et al.] // Eur. J. Haematol. – 2013. – № 5 (91). – P. 423–436. – DOI 10.1111/ejh.12181. – PMID: 23927437.

76. Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: safety and efficacy / D. J. Kuter, J. B. Bussel, A. Newland [et al.] // Br. J. Haematol. – 2013. – № 3 (161). – P. 411–423. – DOI 10.1111/bjh.12260. – PMID: 23432528.

77. Изменения качества жизни у пациентов с хронической иммунной тромбоцитопенией в процессе терапии ромиплостимом, его эффективность и безопасность в условиях реальной клинической практики: результаты многоцентрового наблюдательного исследования / Т. И. Ионова (Краснова), О. Ю. Виноградова, Т. В. Шелехова (Гераськина) [и др.] // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2023. – № 2 (16). – С. 154–165. – DOI 10.21320/2500-2139-2023-16-2-154-165.

78. Fatigue in adult patients with primary immune thrombocytopenia / J. L. Newton, J. A. Reese, S. I. Watson [et al.] // Eur. J. Haematol. – 2011 May. – № 5 (86). – P. 420–429. – DOI 10.1111/j.1600-0609.2011.01587.x. – PMID: 21323737.

79. Blatt, J. Fatigue as marker of thrombocytopenia in childhood idiopathic thrombocytopenic purpura / J. Blatt, B. Weston, S. Gold. // Pediatr. Hematol. Oncol. – 2010. – № 1 (27). – P. 65–67. – DOI 10.3109/08880010903426767. – PMID: 20121557.

80. Platelet autoantibodies (IgG, IgM, IgA) against glycoproteins IIb/IIIa and Ib/IX in patients with thrombocytopenia / V. Kiefel, E. Freitag, H. Kroll [et al.] // *Ann. Hematol.* – 1996. – № 4 (72). – P. 280–285. – DOI 10.1007/s002770050173. – PMID: 8624385.

81. Glycoprotein V is a relevant immune target in patients with immune thrombocytopenia / R. Vollenberg, R. Jouni, P. A. A. Norris [et al.]. // *Haematologica.* – 2019. – № 6 (104). – P. 1237–1243. – DOI 10.3324/haematol.2018.211086. – PMID: 30923095. – PMCID: PMC6545841.

82. Diagnostic Value of Peripheral Blood Lymphocytes for Primary Immune Thrombocytopenia / J. Lu, L. Sun, X. Wu [et al.] // *Contrast Media Mol. Imaging.* – 2022. – № 2022. – P. 9833941. – DOI 10.1155/2022/9833941. – PMID: 36072617. – PMCID: PMC9398814.

83. The Value of Combined Detection of Megakaryocyte and Platelet Parameters for the Diagnosis of Primary Immune Thrombocytopenia / W. Wang, S. Tao, X. Zhang [et al.]. // *Clin. Appl. Thromb. Off. J. Int. Acad. Clin. Appl. Thromb.* – 2022. – № 28. – P. 10760296221106779. – DOI 10.1177/10760296221106779. – PMID: 35924375. – PMCID: PMC9358600

84. Investigation of TNF-alpha, TGF-beta 1, IL-10, IL-6, IFN-gamma, MBL, GPIA, and IL1A gene polymorphisms in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura / M. Pehlivan, V. Okan, T. Sever [et al.]. // *Platelets.* – 2011. – № 8 (22). – P. 588–595. – DOI 10.3109/09537104.2011.577255. – PMID: 21591983.

85. Palau, J. Long-term management of chronic immune thrombocytopenic purpura in adults / J. Palau, I. Jarque, M. A. Sanz. // *Int. J. Gen Med.* – 2010. – № 3. – P. 305–311. – DOI 10.2147/IJGM.S4722. – PMID: 21042569. – PMCID: PMC2962326.

86. The immune thrombocytopenic purpura (ITP) bleeding score: assessment of bleeding in patients with ITP / L. K. Page, B. Psaila, D. Provan [et al.] // *Br. J. Haematol.* – 2007. – № 2 (138). – P. 245–248. – DOI 10.1111/j.1365-2141.2007.06635.x. – PMID: 17542983.

87. Осложнения терапии глюкокортикостероидами у пациентов с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой / С. Г. Захаров, Т. А. Митина

(Ильинская), А. В. Захарова [и др.] // Онкогематология. – 2023. – № 4 (18). – С. 233–243. – DOI 10.17650/1818-8346-2023-18-4-233-243.

88. Рубрикатор К. Р. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/150_2 (дата обращения: 24.10.2024).

89. Chinese guidelines for treatment of adult primary immune thrombocytopenia / X. G. Liu, X. C. Bai, F. P. Chen [et al.] // Int. J. Hematol. – 2018. – № 6 (107). – P. 615–623. – DOI 10.1007/s12185-018-2445-z. – PMID: 29619624.

90. High-dose dexamethasone compared with prednisone for previously untreated primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis / S. Mithoowani, K. Gregory-Miller, J. Goy [et al.] // Lancet Haematol. – 2016. – № 3 (10). – P. e489–496. – DOI 10.1016/S2352-3026(16)30109-0. – PMID: 27658982.

91. High-dose dexamethasone vs prednisone for treatment of adult immune thrombocytopenia: a prospective multicenter randomized trial / Y. Wei, Ji Xue-Bin, Wang Ya-Wen [et al.] // Blood. – 2016. – № 3 (127). – P. 296–302; quiz 370. – DOI 10.1182/blood-2015-07-659656. – PMID: 26480931.

92. A study on high-dose dexamethasone versus prednisolone as frontline therapy in newly diagnosed immune thrombocytopenia in children / S. Bhattacharya, S. S. Ray, P. Chakrabarti [et al.] // J. Hematol. Allied Sci. – 2022. – № 1. – P. 111–117. – DOI 10.25259/jhas_12_2021.

93. Steroid-Induced Diabetes Ketoacidosis in an Immune Thrombocytopenia Patient: A Case Report and Literature Review / Z. Alakkas, O. A. Alzaedi, S. S. Somannavar, A. Alfaifi // Am. J. Case Rep. – 2020. – № 21. – P. e923372. – DOI 10.12659/AJCR.923372. – PMID: 32418984. – PMCID: PMC7262485.

94. (PDF) Steroid Toxicity in Immune Thrombocytopenia – A Series of Unfortunate Events: A Case Report. – URL: https://www.researchgate.net/publication/372536557_Steroid_Toxicity_in_Immune_Thrombocytopenia_-_A_Series_of_Unfortunate_Events_A_Case_Report (дата обращения: 2.12.2024).

95. Cuker, A. Corticosteroid overuse in adults with immune thrombocytopenia: Cause for concern / A. Cuker, H. A. Liebman // Res. Pract. Thromb. Haemost. – 2021. –

№ 5 (6). – P. e12592. DOI 10.1002/rth2.12592. – PMID: 34466771. – PMCID: PMC8387601.

96. Phosphoenolpyruvate carboxykinase in cell metabolism: Roles and mechanisms beyond gluconeogenesis / S. Yu, S. Meng, M. Xiang, H. Ma // *Mol. Metab.* – 2021. – № 53. – P. 101257. – DOI 10.1016/j.molmet.2021.101257. – PMID: 34020084. – PMCID: PMC8190478.

97. Cines, D. B. Management of adult idiopathic thrombocytopenic purpura / D. B. Cines, R. McMillan // *Annu Rev. Med.* – 2005. – № 56. – P. 425–442. – DOI 10.1146/annurev.med.56.082103.104644. – PMID: 15660520.

98. Effects of glucocorticoid excess on the sensitivity of glucose transport and metabolism to insulin in rat skeletal muscle / G. Dimitriadis, B. Leighton, M. Parry-Billings [et al.] // *Biochem J.* – 1997. – № 321 (Pt 3). – P. 707–712. DOI 10.1042/bj3210707. – PMID: 9032457. – PMCID: PMC1218126.

99. Molecular mechanism of glucocorticoid-induced hyperglycemia. – URL: https://www.researchgate.net/publication/354596389_Molecular_mechanism_of_glucocorticoid-induced_hyperglycemia (дата обращения: 6.12.2024).

100. Acute and 2-week exposure to prednisolone impair different aspects of beta-cell function in healthy men / D. H. van Raalte, V. Nofrate, M. C. Bunck [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2010. – № 4 (162). – P. 729–735. – DOI 10.1530/EJE-09-1034. – PMID: 20124412.

101. Frequency of steroid induced hyperglycemia in patients with dermatological disorders / H. Tariq, L. M. Malik, N. A. Azfar [et al.] // *J. Pak. Assoc. Dermatol.* – 2018. – № 1 (28). – P. 1.

102. Gulliford, M. C. Risk of diabetes associated with prescribed glucocorticoids in a large population / M. C. Gulliford, J. Charlton, R. Latinovic. // *Diabetes Care.* – 2006. – № 12 (29). – P. 2728–2729. – DOI 10.2337/dc06-1499. – PMID: 17130214.

103. Adipogenic and lipolytic effects of chronic glucocorticoid exposure / J. E. Campbell, A. J. Peckett, A. M. D'souza [et al.]. –// *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* – 2011. – № 1 (300). – P. C198–209. – DOI 10.1152/ajpcell.00045.2010. – PMID: 20943959.

104. Direct effect of glucocorticoids on lipolysis in adipocytes / C. Xu, J. He, H. Jiang [et al.]. // *Mol. Endocrinol.* Baltim. Md. – 2009. – № 8 (23). – P. 1161–1170. – DOI 10.1210/me.2008-0464. – PMID: 19443609. – PMCID: PMC5419195.
105. Effects of short-term glucocorticoids on hemostatic factors in healthy volunteers / D. J. Brotman, J. P. Girod, A. Posch [et al.]. – P. 247–252 // *Thromb Res.* – 2006. – № 2 (118). – DOI 10.1016/j.thromres.2005.06.006. – PMID: 16005496.
106. Buckley, L. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis / L. Buckley, M. B. Humphrey // *N. Engl. J. Med.* – 2018. – № 26 (379). – P. 2547–2556. – DOI 10.1056/NEJMcp1800214. – PMID: 30586507.
107. Prevention of glucocorticoid-induced apoptosis in osteocytes and osteoblasts by calbindin-D28k / Y. Liu, A. Porta, X. Peng [et al.] // *J. Bone Miner. Res. Off J. Am. Soc. Bone Miner. Res.* – 2004. – № 3 (19). – P. 479–490. – DOI 10.1359/JBMR.0301242. – PMID: 15040837.
108. Fracture risk with intermittent high-dose oral glucocorticoid therapy / F. De Vries, M. Bracke, H. G. M. Leufkens [et al.]. – P. 208–214 // *Arthritis Rheum.* – 2007. – № 1 (56). – DOI 10.1002/art.22294. – PMID: 17195223.
109. Endotext / N. C. Nicolaides, A. N. Pavlaki, M. A. Maria Alexandra [et al.]. – South Dartmouth (MA) : MDText.com, Inc., 2000. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279156/> (дата обращения: 9.12.2024). – PMID: 25905379.
110. Oral and inhaled corticosteroids and adrenal insufficiency: a case-control study / K. J. Mortimer, L. J. Tata, C. J. P. Smith [et al.]. // *Thorax.* – 2006 May. – № 5 (61). – P. 405–408. – DOI 10.1136/thx.2005.052456. – PMID: 16517576. – PMCID: PMC2111185.
111. Chaudhry, H. S. Cushing Syndrome. B: StatPearls / H. S. Chaudhry, G. Singh. – Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2024. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470218/> (дата обращения: 9.12.2024). – PMID: 29261900.
112. Youssef, J. Infection Risk and Safety of Corticosteroid Use / J. Youssef, S. A. Novosad, K. L. Winthrop. // *Rheum. Dis. Clin. North Am.* – 2016. – № 1 (42). – P.

157–176, ix–x. – DOI 10.1016/j.rdc.2015.08.004. – PMID: 26611557. – PMCID: PMC4751577.

113. Glucocorticoid therapy for immune-mediated diseases: basic and clinical correlates / D. T. Boumpas, G. P. Chrousos, R. L. Wilder [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 1993. – № 12 (119). – P. 1198–1208. – DOI 10.7326/0003-4819-119-12-199312150-00007. – PMID: 8239251.

114. Incidence of infections associated with oral glucocorticoid dose in people diagnosed with polymyalgia rheumatica or giant cell arteritis: a cohort study in England / J. Wu, A. Keeley, C. Mallen [et al.] // *CMAJ (Can. Med. Assoc. J.)*. – 2019. – № 25 (191). – P. E680–688. – DOI 10.1503/cmaj.190178. – PMID: 31235489. – PMCID: PMC6592810.

115. Hunter, R. W. Glucocorticoids and renal Na⁺ transport: implications for hypertension and salt sensitivity / R. W. Hunter, J. R. Ivy, M. A. Bailey // *J. Physiol.* – 2014. – № 8 (592). – P. 1731–1744. – DOI 10.1113/jphysiol.2013.267609. – PMID: 24535442. – PMCID: PMC4001748.

116. Maxwell, S. R. Corticosteroids: do they damage the cardiovascular system? / S. R. Maxwell, R. J. Moots, M. J. Kendall // *Postgrad. Med. J.* – 1994. – № 70 (830). – P. 863–870. – DOI 10.1136/pgmj.70.830.863. – PMID: 7870631. – PMCID: PMC2398024.

117. Corticosteroids, hypertension and stroke: the West Birmingham Stroke Project / R. A. Shinton, S. R. J. Maxwell, G. Sagar, D. G. Beevers // *J. Hypertens.* – 1990. – № 8 (11). – P. 1063.

118. Schäcke, H. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids / H. Schäcke, W. D. Döcke, K. Asadullah // *Pharmacol. Ther.* – 2002. – № 1 (96). – P. 23–43. – DOI 10.1016/s0163-7258(02)00297-8. – PMID: 12441176.

119. Population-based assessment of adverse events associated with long-term glucocorticoid use / J. R. Curtis, A. O. Westfall, J. Allison [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2006. – № 3 (55). – P. 420–426. – DOI 10.1002/art.21984. – PMID: 16739208.

120. Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population based cohort study / A. K. Waljee, M. A. M. Rogers, P. Lin [et

al.] // BMJ. – 2017. – № 357. – P. j1415. DOI 10.1136/bmj.j1415. – PMID: 28404617. – PMCID: PMC6284230.

121. Corticosteroid-induced clinical adverse events: frequency, risk factors and patient's opinion / L. Fardet, A. Flahault, A. Kettaneh [et al.] // Br. J. Dermatol. – 2007. – № 1 (157). – P. 142–148. – DOI 10.1111/j.1365-2133.2007.07950.x. – PMID: 17501951.

122. Mechanisms of response to treatment in autoimmune thrombocytopenic purpura / T. Gernsheimer, J. Stratton, P. J. Ballem, S. J. Slichter // N. Engl. J. Med. – 1989. – № 15 (320). – P. 974–980. – DOI 10.1056/NEJM198904133201505. – PMID: 2927480.

123. Branchög, I. Platelet survival and platelet production in idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) before and during treatment with corticosteroids / I. Branchög, A. Weinfeld // Scand J. Haematol. – 1974. – № 1 (12). – P. 69–79. – DOI 10.1111/j.1600-0609.1974.tb00182.x. – PMID: 4857584.

124. Treatment Patterns Among Adults with Primary Immune Thrombocytopenia Diagnosed in Hematology Clinics in the United States / L. J. McGrath, K. Kilpatrick, R. A. Overman [et al.] // Clin. Epidemiol. – 2020. – № 12. – P. 435–445. – DOI 10.2147/CLEP.S229266. – PMID: 32440222. – PMCID: PMC7211324.

125. Efficacy and Safety of the Combination Treatment of Rituximab and Dexamethasone for Adults with Primary Immune Thrombocytopenia (ITP): A Meta-Analysis / J. Wang, Y. Li, C. Wang [et al.] // BioMed. Res. Int. – 2018. – № 2018. – P. 1316096. – DOI 10.1155/2018/1316096. – PMID: 30648105. – PMCID: PMC6311778.

126. Frederiksen, H. Response of first line treatment with corticosteroids in a population-based cohort of adults with primary immune thrombocytopenia / H. Frederiksen, W. Ghanima // Eur. J. Intern. Med. Jan. – 2017. – № 37. – P. e23–25. – DOI 10.1016/j.ejim.2016.09.001. – PMID: 27633568.

127. First line treatment of adult patients with primary immune thrombocytopenia: a real-world study / L. Wang, L. Xu, H. Hao [et al.] // Platelets. – 2020. – № 1 (31). – P. 55–61. – DOI 10.1080/09537104.2019.1572875. – PMID: 30744465.

128. Different dosages of intravenous immunoglobulin (IVIg) in treating immune thrombocytopenia with long-term follow-up of three years: Results of a prospective study

including 167 cases / Z. Zhou, Z. Qiao, H. Li [et al.] // *Autoimmunity*. – 2016. – № 1 (49). – P. 50–57. – DOI 10.3109/08916934.2015.1104671. – PMID: 26525513.

129. Corticosteroids versus intravenous immune globulin for the treatment of acute immune thrombocytopenic purpura in children: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / C. E. Beck, P. C. Nathan, P. C. Parkin [et al.] // *J. Pediatr.* – 2005. – № 4 (147). – P. 521–527. – DOI 10.1016/j.jpeds.2005.04.032. – PMID: 16227040.

130. Lazarus, A. H. Mechanism of action of IVIG and anti-D in ITP / A. H. Lazarus, A. R. Crow // *Transfus. Apher. Sci. Off. J. World Apher. Assoc. Off. J. Eur. Soc. Haemapheresis*. – 2003. – № 3 (28). – P. 249–255. – DOI 10.1016/S1473-0502(03)00043-0. – PMID: 12725951.

131. Imbach, P. Treatment of immune thrombocytopenia with intravenous immunoglobulin and insights for other diseases. A historical review / P. Imbach. // *Swiss Med. Wkly.* – 2012. – № 142. – P. w13593. – DOI 10.4414/smw.2012.13593. – PMID: 22653800.

132. The efficacy of different dose intravenous immunoglobulin in treating acute idiopathic thrombocytopenic purpura: a meta-analysis of 13 randomized controlled trials / Y. H. Qin, T. B. Zhou, L. N. Su [et al.] // *Blood Coagul. Fibrinolysis. Int. J. Haemost. Thromb.* – 2010. – № 8 (21). – P. 713–721. – DOI 10.1097/MBC.0b013e3283401490. – PMID: 20962624.

133. Jacobs, P. Intravenous gammaglobulin has no advantages over oral corticosteroids as primary therapy for adults with immune thrombocytopenia: a prospective randomized clinical trial / P. Jacobs, L. Wood, N. Novitzky. // *Am. J. Med.* – 1994. – № 1 (97). – P. 55–59. – DOI 10.1016/0002-9343(94)90048-5. – PMID: 8030657.

134. Intravenous immunoglobulin or high-dose methylprednisolone, with or without oral prednisone, for adults with untreated severe autoimmune thrombocytopenic purpura: a randomised, multicentre trial / B. Godeau, S. Chevret, B. Varet [et al.] // *Lancet Lond. Engl.* – 2002. – № 359 (9300). – P. 23–29. DOI 10.1016/S0140-6736(02)07275-6. – PMID: 11809183.

135. Association of autoantibody specificity and response to intravenous immunoglobulin G therapy in immune thrombocytopenia: a multicenter cohort study / J. Peng, S. H. Ma, J. Liu [et al.] // *J. Thromb Haemost. (JTH)*. – 2014. – № 4 (12). – P. 497–504. – DOI 10.1111/jth.12524. – PMID: 24517219.

136. A modern reassessment of glycoprotein-specific direct platelet autoantibody testing in immune thrombocytopenia / H. Al-Samkari, R. P. Rosovsky, R. S. Karp Leaf [et al.] // *Blood Adv.* – 2020. – № 1 (4). – P. 9–18. – DOI 10.1182/bloodadvances.2019000868. – PMID: 31891657. – PMCID: PMC6960466.

137. Safety and efficacy of Gammaplex® in idiopathic thrombocytopenic purpura (ClinicalTrials.gov--NCT00504075) / C. H. Dash, K. R. Gillanders, M. E. Stratford Bobbitt [et al.] // *PloS One*. – 2014. – № 6 (9). – P. e96600. – DOI 10.1371/journal.pone.0096600. – PMID: 24892422. – PMCID: PMC4043496.

138. Bonilla, F. A. Intravenous immunoglobulin: adverse reactions and management / F. A. Bonilla // *J. Allergy Clin. Immunol. Dec.* – 2008. – № 6 (122). – P. 1238–1239. – DOI 10.1016/j.jaci.2008.08.033. – PMID: 18842292.

139. Efficacy and mechanism of intravenous immunoglobulin treatment for immune thrombocytopenia in adults / R. J. Almisraq, D. R. Branch // *Ann. Blood.* – 2021. – № 6. – DOI 10.21037/aob-20-87.

140. Epidemiology and Clinical Manifestations of Immune Thrombocytopenia | Request PDF. – URL: https://www.researchgate.net/publication/331741427_Epidemiology_and_Clinical_Manifestations_of_Immune_Thrombocytopenia (дата обращения: 13.11.2024).

141. Rodeghiero, F. Treatment of immune thrombocytopenia in adults: the role of thrombopoietin-receptor agonists / F. Rodeghiero, M. Ruggeri // *Semin. Hematol.* – 2015. – № 1 (52). – P. 16–24. – DOI 10.1053/j.seminhematol.2014.10.006. – PMID: 25578415.

142. Pizzuto, J. Therapeutic experience on 934 adults with idiopathic thrombocytopenic purpura: Multicentric Trial of the Cooperative Latin American group on Hemostasis and Thrombosis / J. Pizzuto, R. Ambriz // *Blood. Dec.* – 1984. – № 6 (64). – P. 1179–1183. – PMID: 6388663.

143. Clinical Outcome and Predictive Factors in the Response to Splenectomy in Elderly Patients with Primary Immune Thrombocytopenia: A Multicenter Retrospective Study / Y. H. Park, H. G. Yi, C. S. Kim [et al.] // *Acta Haematol.* – 2016. – № 3 (135). – P. 162–171. – DOI 10.1159/000442703. – PMID: 26771656.

144. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications / K. Kojouri, S. K. Vesely, D. R. Terrell, J. N. George // *Blood.* – 2004. – № 9 (104). – P. 2623–2634. DOI 10.1182/blood-2004-03-1168. – PMID: 15217831.

145. Long-term risks after splenectomy among 8,149 cancer-free American veterans: a cohort study with up to 27 years follow-up / S. Y. Kristinsson, G. Gridley, R. N. Hoover [et al.] // *Haematologica.* – 2014. – № 2 (99). – P. 392–398. – DOI 10.3324/haematol.2013.092460. – PMID: 24056815. – PMCID: PMC3912973.

146. Yoshida, Y. Historical review. The light and shadow of Paul Kaznelson: his life and contribution to hematology / Y. Yoshida // *Ann. Hematol.* – 2008. – № 11 (87). – P. 877–879. – DOI 10.1007/s00277-008-0553-1. – PMID: 18648810.

147. Rank, A. Management of chronic immune thrombocytopenic purpura: targeting insufficient megakaryopoiesis as a novel therapeutic principle / A. Rank, O. Weigert, H. Ostermann // *Biol. Targets Ther.* – 2010. – № 4. – P. 139–145. – DOI 10.2147/btt.s3436. – PMID: 20531970. – PMCID: PMC2880346.

148. Новая опция терапии пациентов с иммунной тромбоцитопенией в Московской области / С. Г. Захаров, Т. А. Митина (Ильинская), Р. В. Варданян [и др.] // *Тромбоз гемостаз и реология.* – 2023. – № 2. – С. 30–36. – DOI 10.25555/THR.2023.2.1058.

149. In vitro senescence and apoptotic cell death of human megakaryocytes / G. Zauli, M. Vitale, E. Falcieri [et al.] // *Blood.* – 1997. – № 6 (90). – P. 2234–2243. – PMID: 9310474.

150. The Mpl receptor is expressed in the megakaryocytic lineage from late progenitors to platelets / N. Debili, F. Wendling, D. Cosman [et al.] // *Blood.* – 1995. – № 2 (85). – P. 391–401. – PMID: 7529061.

151. Imbach, P. Thrombopoietin-receptor agonists for primary immune thrombocytopenia / P. Imbach, M. Crowther // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – № 8 (365). – P. 734–741. – DOI 10.1056/NEJMct1014202. – PMID: 21864167.

152. Al-Samkari, H. Optimal use of thrombopoietin receptor agonists in immune thrombocytopenia / H. Al-Samkari, D. J. Kuter // *Ther. Adv. Hematol.* – 2019. – № 10. – P. 2040620719841735. – DOI 10.1177/2040620719841735. – PMID: 31007886. – PMCID: PMC6460888.

153. Агонисты тромбопоэтиновых рецепторов: клиническое применение и оценка эффективности терапии / А. Г. Солодовников, Е. Ю. Сорокина, Е. И. Морковин. – URL: <https://library.ngmu.ru/search/view?mfn=7842&irbisBase=SOTR> (дата обращения: 16.12.2024).

154. Thrombopoietin level predicts response to treatment with romiplostim in chemotherapy-induced thrombocytopenia / A. B. Song, K. Goodarzi, R. Karp Leaf [et al.] // *Am. J. Hematol.* – 2021. – № 12 (96). – P. 1563–1568. – DOI 10.1002/ajh.26338. – PMID: 34453757.

155. Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia: results of the long-term, open-label EXTEND study / M. N. Saleh, J. B. Bussel, G. Cheng [et al.] // *Blood.* – 2013. – № 3 (121). – P. 537–545. – DOI 10.1182/blood-2012-04-425512. – PMID: 23169778.

156. Health-related quality of life in nonsplenectomized immune thrombocytopenia patients receiving romiplostim or medical standard of care / D. J. Kuter, S. D. Mathias, M. Rummel [et al.] // *Am. J. Hematol.* – 2012. – № 5 (87). – P. 558–561. – DOI 10.1002/ajh.23163. – PMID: 22460421.

157. Splenectomy for primary immune thrombocytopenia revisited in the era of thrombopoietin receptor agonists: New insights for an old treatment / A. Mageau, L. Terriou, M. Ebbo [et al.] // *Am. J. Hematol.* – 2022. – № 1 (97). – P. 10–17. – DOI 10.1002/ajh.26378. – PMID: 34661954.

158. A randomized trial of avatrombopag, an investigational thrombopoietin-receptor agonist, in persistent and chronic immune thrombocytopenia / J. B. Bussel, D. J.

Kuter, L. M. Aledort [et al.] // *Blood*. – 2014. – № 25 (123). – P. 3887–3894. – DOI 10.1182/blood-2013-07-514398. – PMID: 24802775.

159. Kuter, D. J. Avatrombopag, an oral thrombopoietin receptor agonist: results of two double-blind, dose-rising, placebo-controlled Phase 1 studies / D. J. Kuter, L. F. Allen // *Br. J. Haematol.* – 2018. – № 3 (183). – P. 466–478. – DOI 10.1111/bjh.15574. – PMID: 30203841. – PMCID: PMC6282597.

160. Al-Samkari, H. Efficacy and safety evaluation of avatrombopag in immune thrombocytopenia: analyses of a phase III study and long-term extension / H. Al-Samkari, S. Nagalla // *Platelets*. – 2022. – № 2 (33). – P. 257–264. – DOI 10.1080/09537104.2021.1881952. – PMID: 33586606.

161. Adults with immune thrombocytopenia who switched to avatrombopag following prior treatment with eltrombopag or romiplostim: A multicentre US study / H. Al-Samkari, D. Jiang, T. Gernsheimer [et al.] // *Br. J. Haematol.* – 2022. – № 3 (197). – P. 359–366. – DOI 10.1111/bjh.18081. – PMID: 35179784. – PMCID: PMC9306832.

162. Comparison of up-front treatments for newly diagnosed immune thrombocytopenia – a systematic review and network meta-analysis / Y. Arai, T. Jo, H. Matsui [et al.] // *Haematologica*. – 2018. – № 1 (103). – P. 163–171. – DOI 10.3324/haematol.2017.174615. – PMID: 28971908. – PMCID: PMC5777203.

163. Осложнения терапии агонистами рецепторов тромбопоэтина у пациентов с иммунной тромбоцитопенией / С. Г. Захаров, Т. А. Митина (Ильинская), А. В. Захарова [и др.] // *Онкогематология*. – 2024. – № 2 (19). – С. 109–117. – DOI 10.17650/1818-8346-2024-19-2-109-117.

164. Предпросмотр К. Р. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/150_3 (дата обращения: 07.02.2025).

165. Thrombopoietin receptor agonists for the treatment of primary immune thrombocytopenia: a meta-analysis and systematic review / S. Birocchi, G. M. Podda, M. Manzoni [et al.] // *Platelets*. – 2021. – № 2 (32). – P. 216–226. – DOI 10.1080/09537104.2020.1745168. – PMID: 32281449.

166. Энплейт инструкция по применению: показания, противопоказания, побочное действие – описание Nplate порошок д/пригот. р-ра д/п/к введения 500

мкг: фл. 1 шт. (23142) // Справочник препаратов и лекарств. – URL: https://www.vidal.ru/drugs/nplate__23142 (дата обращения: 10.02.2025).

167. Револейд инструкция по применению: показания, противопоказания, побочное действие – описание Revolade таб., покр. пленочной оболочкой, 50 мг: 28 шт. (23470) // Справочник препаратов и лекарств. – URL: https://www.vidal.ru/drugs/revolade__23470 (дата обращения: 10.02.2025).

168. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura / J. B. Bussel, G. Cheng, M. N. Saleh [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – № 22 (357). – P. 2237–2247. – DOI 10.1056/NEJMoa073275. – PMID: 18046028.

169. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial / D. J. Kuter, J. B. Bussel, R. M. Lyons [et al.] // *Lancet Lond. Engl.* – 2008. – № 371 (9610). – P. 395–403. – DOI 10.1016/S0140-6736(08)60203-2. – PMID: 18242413.

170. Treatment efficacy for adult persistent immune thrombocytopenia: a systematic review and network meta-analysis / T. Puavilai, K. Thadanipon, S. Rattanasiri [et al.] // *Br. J. Haematol.* – 2020. – № 3 (188). – P. 450–459. – DOI 10.1111/bjh.16161. – PMID: 31423574. – PMCID: PMC7003949.

171. Corman, S. L. Eltrombopag: a novel oral thrombopoietin receptor agonist / S. L. Corman, R. A. Mohammad // *Ann. Pharmacother.* – 2010. – № 6 (44). – P. 1072–1079. – DOI 10.1345/aph.1P042. – PMID: 20460556.

172. Zhang, Y. Eltrombopag: an oral thrombopoietin receptor agonist for the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura / Y. Zhang, J. M. Kolesar // *Clin. Ther.* – 2011. – № 11 (33). – P. 1560–1576. – DOI 10.1016/j.clinthera.2011.10.004. – PMID: 22054810.

173. A Multi-Center Study on the Efficacy of Eltrombopag in Management of Refractory Chronic Immune Thrombocytopenia: A Real-Life Experience / D. Çekdemir, S. Güvenç, F. Özdemirkıran [et al.] // *Turk. J. Haematol. Off. J. Turk. Soc. Haematol.* – 2019. – № 4 (36). – P. 230–237. – DOI 10.4274/tjh.galenos.2019.2018.0307. – PMID: 31327186. – PMCID: PMC6863031.

174. Are adverse drug reaction patterns different between romiplostim and eltrombopag? 2009-2013 French PharmacoVigilance assessment / G. Moulis, H. Bagheri, L. Sailler [et al.] // *Eur. J. Intern. Med.* – 2014. – № 8 (25). – P. 777–780. – DOI 10.1016/j.ejim.2014.09.006. – PMID: 25242516.

175. Phase 3 randomised study of avatrombopag, a novel thrombopoietin receptor agonist for the treatment of chronic immune thrombocytopenia / W. Jurczak, K. Chojnowski, J. Mayer [et al.] // *Br. J. Haematol.* – 2018. – № 3 (183). – P. 479–490. – DOI 10.1111/bjh.15573. – PMID: 30191972. – PMCID: PMC6282556.

176. Off-Label Use of Thrombopoietin Receptor Agonists: Case Series and Review of the Literature / M. Capecchi, F. Serpenti, J. Giannotta [et al.]. // *Front Oncol.* – 2021. – № 11. – DOI 10.3389/fonc.2021.680411.

177. Effect of thrombopoietin receptor agonist on health-related quality of life and platelet transfusion burden for patients with myelodysplastic syndromes: a systematic review and meta-analysis / K. Wang, Y. Shao, C. Li [et al.] // *Ann. Hematol.* – 2022. – № 10 (101). – P. 2219–2229. – DOI 10.1007/s00277-022-04950-4. – PMID: 35976414.

178. Transcriptomic analysis of patients with immune thrombocytopenia treated with eltrombopag / H. Al-Samkari, D. J. Kuter // *Platelets.* – 2020. – № 8 (31). – P. 993–1000. – DOI 10.1080/09537104.2019.1702156.

179. Доптелет инструкция по применению: показания, противопоказания, побочное действие – описание Doptelet таб., покр. пленочной оболочкой, 20 мг: 15 или 20 шт. (63331) // *Справочник препаратов и лекарств.* – URL: <https://www.vidal.ru/drugs/doptelet> (дата обращения: 13.02.2025).

180. Safety and efficacy of long-term treatment of chronic/persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study / R. S. M. Wong, M. N. Saleh, A. Khelif [et al.] // *Blood.* – 2017. – № 23 (130). – P. 2527–2536. – DOI 10.1182/blood-2017-04-748707. – PMID: 29042367.

181. Romiplostim in adult patients with newly diagnosed or persistent immune thrombocytopenia (ITP) for up to 1 year and in those with chronic ITP for more than 1 year: a subgroup analysis of integrated data from completed romiplostim studies / D. J.

Kuter, A. Newland, B. H. Chong [et al.]. // *Br. J. Haematol.* – 2019. – № 3 (185). – P. 503–513. – DOI 10.1111/bjh.15803. – PMID: 30793285. – PMCID: PMC6593696.

182. Thrombopoietin receptor agonists: ten years later / W. Ghanima, N. Cooper, F. Rodeghiero [et al.] // *Haematologica.* – 2019. – № 6 (104). – P. 1112–1123. – DOI 10.3324/haematol.2018.212845. – PMID: 31073079. – PMCID: PMC6545830.

183. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP / J. B. Bussel, D. J. Kuter, V. Pullarkat [et al.]. // *Blood.* – 2009. – № 10 (113). – P. 2161–2171. – DOI 10.1182/blood-2008-04-150078. – PMID: 18981291.

184. D’Orazio, J. A. ITP in children: pathophysiology and current treatment approaches / J. A. D’Orazio, J. Neely, N. Farhoudi. // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* – 2013. – № 1 (35). – P. 1–13. – DOI 10.1097/MPH.0b013e318271f457. – PMID: 23073045.

185. Cines, D. B. The immune thrombocytopenia syndrome: a disorder of diverse pathogenesis and clinical presentation / D. B. Cines, H. A. Liebman // *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* – 2009. – № 6 (23). – P. 1155–1161. – DOI 10.1016/j.hoc.2009.09.003. – PMID: 19932425.

186. Shulman, N. R. Similarities between known antiplatelet antibodies and the factor responsible for thrombocytopenia in idiopathic purpura. Physiologic, serologic and isotopic studies / N. R. Shulman, V. J. Marder, R. S. Weinrach. // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 1965. – № 2 (124). – P. 499–542. – DOI 10.1111/j.1749-6632.1965.tb18984.x. – PMID: 5214832.

187. Cellular immune dysfunction in immune thrombocytopenia (ITP) / C. G. J. McKenzie, L. Guo, J. Freedman, J. W. Semple // *Br. J. Haematol.* – 2013. – № 1 (163). – P. 10–23. – DOI 10.1111/bjh.12480. – PMID: 23937260.

188. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) | SNFMI. – URL: <https://www.snfmi.org/content/protocole-national-de-diagnostic-et-de-soins-pnds> (дата обращения: 16.03.2025).

189. Gernsheimer, T. How I treat thrombocytopenia in pregnancy / T. Gernsheimer, A. H. James, R. Stasi // *Blood.* – 2013. – № 1 (112). – P. 38–47. – DOI 10.1182/blood-2012-08-448944. – PMID: 23149846.

190. Тромбоцитопении / С. А. Васильев, В. Л. Виноградов, А. В. Мазуров, М. Л. Маркова // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2016. – № 2 (8). – С. 2.
191. Sukenik-Halevy, R. Management of immune thrombocytopenic purpura in pregnancy / R. Sukenik-Halevy, M. H. Ellis, M. D. Fejgin. // *Obstet Gynecol. Surv.* – 2008. – № 3 (63). – P. 182–188. – DOI 10.1097/OGX.0b013e318164013c. – PMID: 18279544.
192. Remission and platelet responses with romiplostim in primary immune thrombocytopenia: final results from a phase 2 study / A. Newland, B. Godeau, V. Priego [et al.] // *Br. J. Haematol.* – 2016. – № 2 (172). – P. 262–273. – DOI 10.1111/bjh.13827. – PMID: 26537623.
193. George, J. N. Syndromes of thrombotic microangiopathy associated with pregnancy / J. N. George, C. M. Nester, J. J. McIntosh // *Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* – 2015. – № 2015. – P. 644–648. – DOI 10.1182/asheducation-2015.1.644. – PMID: 26637783.
194. Fakhouri, F. Pregnancy-related thrombotic microangiopathies: Clues from complement biology / F. Fakhouri // *Transfus Apher Sci. Off. J. World Apher Assoc Off J. Eur. Soc. Haemapheresis.* – 2016. – № 2 (54). – P. 199–202. – DOI 10.1016/j.transci.2016.04.009. – PMID: 27158062.
195. Имитаторы тяжелой преэклампсии и HELLP-синдрома: различные виды тромботической микроангиопатии, ассоциированной с беременностью. – URL: <https://aig-journal.ru/articles/Imitatory-tyajeloi-preeklampsii-i-HELLP-sindroma-razlichnye-vidy-tromboticheskoi-mikroangiopatii-associirovannoi-s-beremennostu.html> (дата обращения: 17.03.2025).
196. Rescue therapy with romiplostim for refractory primary immune thrombocytopenia during pregnancy / J. Decroocq, L. Marcellin, C. Le Ray, L. Willems // *Obstet. Gynecol.* – 2014. – № 124 (2 Pt 2, suppl. 1). – P. 481–483. – DOI 10.1097/AOG.0000000000000371. – PMID: 25004319.
197. Severe immune thrombocytopenia in pregnancy treated with Eltrombopag - A case report / I. J. M. C. F. Ferreira, F. Sousa, E. M. Vasco [et al.] // *J. Gynecol Obstet Hum. Reprod.* – 2018. – № 8 (47). – P. 405–408. DOI 10.1016/j.jogoh.2018.06.010. – PMID: 29981476.

198. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab / E. F. Chakravarty, E. R. Murray, A. Kelman, P. Farmer // *Blood*. – 2011. – № 5 (117). – P. 1499–1506. – DOI 10.1182/blood-2010-07-295444. – PMID: 21098742.
199. T cell immune abnormalities in immune thrombocytopenia / X. Ji, L. Zhang, J. Peng, M. Hou // *J. Hematol. Oncol.* – 2014. – № 7. – P. 72. – DOI 10.1186/s13045-014-0072-6. – PMID: 25274611. – PMCID: PMC4189678.
200. Contributions of T lymphocyte abnormalities to therapeutic outcomes in newly diagnosed patients with immune thrombocytopenia / Z. Zhao, L. Yang, G. Yang [et al.] // *PloS One*. – 2015. – № 5 (10). – P. e0126601. – DOI 10.1371/journal.pone.0126601. – PMID: 25978334. – PMCID: PMC4433177.
201. Marini, I. Pathophysiology of Autoimmune Thrombocytopenia: Current Insight with a Focus on Thrombopoiesis / I. Marini, T. Bakchoul // *Hamostaseologie*. – 2019. – № 3 (39). – P. 227–237. – DOI 10.1055/s-0039-1678732. – PMID: 30802916.
202. Glycosylation of autoantibodies: insights into the mechanisms of immune thrombocytopenia / T. Bakchoul, K. Walek, A. Krautwurst [et al.] // *Thromb Haemost.* – 2013. – № 6 (110). – DOI 10.1160/TH13-04-0294. – PMID: 24067937.
203. Cell-mediated lysis of autologous platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura / F. Zhang, X. Chu, L. Wang [et al.] // *Eur. J. Haematol.* – 2006. – № 5 (76). – P. 427–431. DOI 10.1111/j.1600-0609.2005.00622.x. – PMID: 16480433.
204. Relative efficacy of intravenous immunoglobulin G in ameliorating thrombocytopenia induced by antiplatelet GPIIb/IIIa versus GPIIb/IIIa antibodies / M. L. Webster, E. Sayeh, M. Crow [et al.] // *Blood*. – 2006. – № 3 (108). – P. 943–946. – DOI 10.1182/blood-2005-06-009761. – PMID: 16861348.
205. Expression and function of the mouse collagen receptor glycoprotein VI is strictly dependent on its association with the FcRgamma chain / B. Nieswandt, W. Bergmeier, V. Schulte [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2000. – № 31 (275). – P. 23998–24002. – DOI 10.1074/jbc.M003803200. – PMID: 10825177.

206. T cell-mediated autoimmunity in immune thrombocytopenia / J. R. Urbensky, I. Nazy, R. Clare [et al.] // *Eur. J. Haematol.* – 2022. – № 1 (108). – P. 18–27. – DOI 10.1111/ejh.13705. – PMID: 34487584.

207. Desialylation is a mechanism of Fc-independent platelet clearance and a therapeutic target in immune thrombocytopenia / J. Li, D. E. van der Wal, G. Zhu [et al.] // *Nat. Commun.* – 2015. – № 6. – P. 7737. DOI 10.1038/ncomms8737. – PMID: 26185093. – PMCID: PMC4518313.

208. CD8(+) T cells induce platelet clearance in the liver via platelet desialylation in immune thrombocytopenia / J. Qiu, X. Liu, X. Li [et al.] // *Sci. Rep.* – 2016. – № 6. – P. 27445. – DOI 10.1038/srep27445. – PMID: 27321376. – PMCID: PMC4913243.

209. Platelet desialylation correlates with efficacy of first-line therapies for immune thrombocytopenia / L. Tao, Q. Zeng, J. Li [et al.] // *J. Hematol. Oncol.* – 2017. – № 1 (10). – P. 46. – DOI 10.1186/s13045-017-0413-3. – PMID: 28179000. – PMCID: PMC5304552.

210. Fc-independent immune thrombocytopenia via mechanomolecular signaling in platelets / M. E. Quach, M. A. Dragovich, W. Chen [et al.] // *Blood.* – 2018. – № 7 (131). – P. 787–796. – DOI 10.1182/blood-2017-05-784975. – PMID: 29203584. – PMCID: PMC5814932.

211. Autoantibody-mediated desialylation impairs human thrombopoiesis and platelet lifespan / I. Marini, J. Zlamal, C. Faul [et al.] // *Haematologica.* – 2021. – № 1 (106). – P. 196–207. – DOI 10.3324/haematol.2019. 236117. – PMID: 31857361. – PMCID: PMC7776251.

212. Arachidonic acid depletion extends survival of cold-stored platelets by interfering with the [glycoprotein Ib α --14-3-3 ζ] association / D. E. van der Wal, E. Gitz, V. X. Du [et al.] // *Haematologica.* – 2012. – № 10 (97). – P. 1514–1522. DOI 10.3324/haematol.2011.059956. – PMID: 22371179. – PMCID: PMC3487552.

213. Programmed anuclear cell death delimits platelet life span / K. D. Mason, M. R. Carpinelli, J. I. Fletcher [et al.] // *Cell.* – 2007. – № 6 (128). – P. 1173–1186. – DOI 10.1016/j.cell.2007.01.037. – PMID: 17382885.

214. miR-106b-5p induces immune imbalance of Treg/Th17 in immune thrombocytopenic purpura through NR4A3/Foxp3 pathway / J. Q. Li, J. M. Tian, X. R. Fan [et al.] // *Cell Cycle Georget. Tex.* – 2020. – № 11 (19). – P. 1265–1274. – DOI 10.1080/15384101.2020.1746485. – PMID: 32323598. – PMCID: PMC7469554.

215. PD-1/PD-L1 pathway activation restores the imbalance of Th1/Th2 and treg/Th17 cells subtypes in immune thrombocytopenic purpura patients / D. Wu, Y. Liu, N. Pang [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2019. – № 43 (98). – P. e17608. – DOI 10.1097/MD.00000000000017608. – PMID: 31651870. – PMCID: PMC6824755.

216. Regulation of Th1/Th2 and Th17/Treg by pDC/mDC imbalance in primary immune thrombocytopenia / Q. Li, Y. Liu, X. Wang [et al.] // *Exp. Biol. Med. Maywood. NJ.* – 2021. – № 15 (246). – P. 1688–1697. – DOI 10.1177/ 15353702211009787. – PMID: 33938255. – PMCID: PMC8719040.

217. Platelet apoptosis in paediatric immune thrombocytopenia is ameliorated by intravenous immunoglobulin / J. Winkler, S. Kroiss, M. L. Rand [et al.] // *Br. J. Haematol.* – 2012. – № 4 (156). – P. 508–515. – DOI 10.1111/ j.1365-2141.2011.08973.x. – PMID: 22171764.

218. Effects of thrombopoietin receptor agonists on procoagulant state in patients with immune thrombocytopenia / M. T. Alvarez Román [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 2014. – № 1 (112). – P. 65–72. – DOI 10.1160/TH13-10-0873. – PMID: 24500066.

219. Platelet Apoptosis in Adult Immune Thrombocytopenia: Insights into the Mechanism of Damage Triggered by Auto-Antibodies / N. P. Goette, A. C. Glembotsky, P. R. Lev [et al.] // *PloS One.* – 2016. – № 8 (11). – P. e0160563. – DOI 10.1371/journal.pone.0160563. – PMID: 27494140. – PMCID: PMC4975454.

220. Takahashi, R. Influence of monoclonal antiplatelet glycoprotein antibodies on in vitro human megakaryocyte colony formation and proplatelet formation / R. Takahashi, N. Sekine, T. Nakatake // *Blood.* – 1999. – № 6 (93). – P. 1951–1958. – PMID: 10068668.

221. Antibody against megakaryocytes in idiopathic thrombocytopenic purpura / R. McMillan, G. A. Luiken, R. Levy [et al.] // *JAMA.* – 1978. – № 23 (239). – P. 2460–2462. – DOI 10.1001/jama.239.23.2460. – PMID: 565830.

222. Suppression of in vitro megakaryocyte production by antiplatelet autoantibodies from adult patients with chronic ITP / R. McMillan, L. Wang, A. Tomer [et al.] // *Blood*. – 2004. – № 4 (103). – P. 1364–1369. – DOI 10.1182/blood-2003-08-2672. – PMID: 14576051.

223. Autoantibody against integrin $\alpha v \beta 3$ contributes to thrombocytopenia by blocking the migration and adhesion of megakaryocytes / D. F. Zeng, F. Chen, S. Wang [et al.]. // *J. Thromb. Haemost. (JTH.)* – 2018. – № 9 (16). – P. 1843–1856. – DOI 10.1111/jth.14214. – PMID: 29953749.

224. Contributions of TRAIL-mediated megakaryocyte apoptosis to impaired megakaryocyte and platelet production in immune thrombocytopenia / L. Yang, L. Wang, C. H. Zhao [et al.] // *Blood*. – 2010. – № 20 (116). – P. 4307–4316. – DOI 10.1182/blood-2010-02-267435. – PMID: 20671119.

225. Radley, J. M. Fate of senescent megakaryocytes in the bone marrow / J. M. Radley, C. J. Haller. // *Br. J. Haematol.* – 1983. – № 2 (53). – P. 277–287. – DOI 10.1111/j.1365-2141.1983.tb02022.x. – PMID: 6821656.

226. Ultrastructural study shows morphologic features of apoptosis and para-apoptosis in megakaryocytes from patients with idiopathic thrombocytopenic purpura / E. J. Houwerzijl, N. R. Blom, J. J. L. van der Want [et al.]. // *Blood*. – 2004. – № 2 (103). – P. 500–506. – DOI 10.1182/blood-2003-01-0275. – PMID: 12969975.

227. Megakaryocyte apoptosis in immune thrombocytopenia / J. R. Vrbensky, I. Nazy, L. J. Toltl [et al.]. 8 // *Platelets*. – 2018. – № 7 (29). – P. 729–732. – DOI 10.1080/09537104.2018.1475637. – PMID: 2978732.

228. High-dose dexamethasone corrects impaired myeloid-derived suppressor cell function via Ets1 in immune thrombocytopenia / Y. Hou, Q. Feng, M. Xu [et al.] // *Blood*. – 2016. – № 12 (127). – P. 1587–1597. – DOI 10.1182/blood-2015-10-674531. – PMID: 26744458.

229. Glucocorticoid receptor modulates myeloid-derived suppressor cell function via mitochondrial metabolism in immune thrombocytopenia / Y. Hou, J. Xie, S. Wang [et al.] // *Cell. Mol. Immunol.* – 2022. – № 7 (19). – P. 764–776. – DOI 10.1038/s41423-022-00859-0. – PMID: 35414712. – PMCID: PMC9243139.

230. Altered circulating T follicular helper cells in patients with chronic immune thrombocytopenia / L. Dai, L. He, Z. Wang [et al.]. // *Exp. Ther. Med.* – 2018. – № 3 (16). – P. 2471–2477. – DOI 10.3892/etm.2018.6508. – PMID: 30186484. – PMCID: PMC6122441.

231. Association of Platelet Desialylation and Circulating Follicular Helper T Cells in Patients With Thrombocytopenia / Y. Chen, L. Luo, Y. Zheng [et al.] // *Front Immunol.* – 2022. – № 13. – P. 810620. – DOI 10.3389/fimmu.2022.810620. – PMID: 35450072. – PMCID: PMC9016750.

232. Contribution of interleukin 27 serum level to pathogenesis and prognosis in children with immune thrombocytopenia / T. Hassan, D. Abdel Rahman, N. Raafat [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2022. – № 25 (101). – P. e29504. – DOI 10.1097/MD.00000000000029504. – PMID: 35758390. – PMCID: PMC9276440.

233. Impaired mitochondria of Tregs decreases OXPHOS-derived ATP in primary immune thrombocytopenia with positive plasma pathogens detected by metagenomic sequencing / Y. Zhan, J. Cao, L. Ji [et al.] // *Exp. Hematol. Oncol.* – 2022. – № 1 (11). – P. 48. – DOI 10.1186/s40164-022-00304-y. – PMID: 36050760. – PMCID: PMC9434515.

234. Zhu, J. J. Immunomodulatory cytokine interleukin-35 and immune thrombocytopaenia / J. J. Zhu, N. N. Shan // *J. Int. Med. Res.* – 2020. – № 12 (48). – P. 300060520976477. – DOI 10.1177/0300060520976477. – PMID: 33356722. – PMCID: PMC7768574.

235. Increased expression of interleukin-17 is associated with macrophages in chronic immune thrombocytopenia / N. Okamoto, M. Homma, Y. Kawaguchi [et al.] // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* – 2018. – № 5 (11). – P. 2419–2429. – PMID: 31938354. – PMCID: PMC6958273.

236. Диагностика тромбоцитопений (Мазуров) // *Терапевтический архив*. – URL: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/32749> (дата обращения: 9.03.2026).

237. McMillan, R. The role of antiplatelet autoantibody assays in the diagnosis of immune thrombocytopenic purpura / R. McMillan // *Curr. Hematol. Rep.* – 2005. – № 2 (4). – P. 160–165. – PMID: 15720967.

238. Зотиков, Е. А. Тромбоциты и антитромбоцитарные антитела / Е. А. Зотиков, А. Г. Бабаева, Л. Л. Головкина. – Москва : Монолит, 2003. – 125 с. – URL: <https://search.rsl.ru/ru/record/01004350371> (дата обращения: 9.03.2026).

239. McMillan, R. Clinical role of antiplatelet antibody assays / R. McMillan // *Semin. Thromb. Hemost.* – 1995. – № 1 (21). – P. 37–45. – DOI 10.1055/s-2007-1000377. – PMID: 7604290.

240. Kelton, J. G. The serological investigation of patients with autoimmune thrombocytopenia / J. G. Kelton // *Thromb. Haemost.* – 1995. – № 1 (74). – P. 228–233. – PMID: 8578463.

241. Оценка эффективности первой линии терапии глюкокортикостероидами у пациентов с иммунной тромбоцитопенией по данным регистра московской области / С. Г. Захаров, Т. А. Митина (Ильинская), Р. В. Варданян [и др.] // *Медлайнру*. – 2022. – № 2 (23). – С. 657–667.

242. Элтромбопаг инструкция по применению: показания, противопоказания, побочное действие – описание Eltrombopag (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг: 28 шт. (65881)) // *Справочник препаратов и лекарств*. – URL: <https://www.vidal.ru/drugs/eltrombopag> (дата обращения: 9.03.2026).

243. Описание РОМИПЛОСТИМ, показания, дозировки, противопоказания активного вещества ROMIPLOSTIM. – URL: <https://www.vidal.ru/drugs/molecule/2046> (дата обращения: 9.03.2026).

244. Опыт 2-й линии терапии элтромбопагом у пациентов с иммунной тромбоцитопенией / С. Г. Захаров, Т. А. Митина (Ильинская), Р. В. Варданян [и др.]. // *Онкогематология*. – 2023. – № 3 (18). – С. 65–69. – DOI 10.17650/1818-8346-2023-18-3-65-69.

245. Опыт терапии ромиплостимом у пациентов с иммунной тромбоцитопенией во второй линии / С. Г. Захаров, Т. А. Митина (Ильинская), Р. В. Варданян [и др.] // *Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа*. – 2023. – № 4 (9). – С. 396–403. – DOI 10.34883/PI.2023.9.4.006.

246. Описание АВАТРОМБОПАГ: показания, дозировки, противопоказания активного вещества AVATROMBOPAG. – URL: <https://www.vidal.ru/drugs/molecule/3078> (дата обращения: 9.03.2026).

247. Опыт терапии ромиплостимом у пациентов с иммунной тромбоцитопенией во второй линии. – URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=59460543> (дата обращения: 29.05.2026).

248. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2026610257 Российская Федерация. Программа для выбора тактики терапии у пациентов с иммунной тромбоцитопенией – программа для ЭВМ : № 2025697235 : заявл. 18.12.2025 : опубл. 13.01.2026 / Захаров С. Г., Митина Т. А., Захарова А. В., Зулькарнаев А. Б. // Федеральная служба по интеллектуальной собственности. – Бюллетень № 1.

249. Эффективность аватромбопага у пациентов с иммунной тромбоцитопенией / С. Г. Захаров, Т. А. Митина, А. В. Захарова [и др.]. // Онкогематология – 2026. – № 2 (21). – С. 128–134. – DOI 10.17650/1818-8346-2026-21-2-00-00.

250. Ритуксимаб как потенциальная терапия первой линии при иммунной тромбоцитопении / С. Г. Захаров, Т. А. Митина, А. В. Захарова [и др.]. // Гематология и трансфузиология. Восточная Европа – 2026. – Т. 12, № 2. – С. 216–222. – DOI 10.34883/PI.2026.12.2.011.

251. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2026624461 Российская Федерация. База данных иммунологических характеристик у впервые выявленных пациентов с иммунной тромбоцитопенией – база данных: № 2026624213 заявл. 09.09.2026 : опубл. 17.09.2026. / Захаров С. Г., Митина Т. А., Захарова А. В., Чуксина Ю. Ю., Зейналова П.А. // Федеральная служба по интеллектуальной собственности. – Бюллетень № 9.