

# Особенности терапии иммунной тромбоцитопении у детей

**Донюш Е.К.**

Зав. отделением гематологии и химиотерапии №3 РДКБ-филиал ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии №2 ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

**Жиронкина А.Б.** – аспирант ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

13.10.2024

# Иммунная тромбоцитопения

- Приобретенное аутоиммунное заболевание, характеризующееся изолированной тромбоцитопенией менее  $100 \times 10^9/\text{л}$  вследствие несбалансированного взаимодействия между иммунными клетками, приводящего к повышению клиренса тромбоцитов в сочетании с нарушением их продукции [1,2].
- На 2021 год в регистре пациентов с ИТП Российской федерации состояло 5007 человек, из них 1073 - дети до 18 лет.
- Доля ИТП в Перечне редких жизнеугрожающих заболеваний – 29,22%.
- Инвалидизация при ИТП - 53% у взрослых, 48% у детей [3].

1. Rodeghiero F., Stasi R., Gernsheimer T., Michel M., Provan D., Arnold D.M., Bussel J.B., Cines D.B., Chong B.H., Cooper N., et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: Report from an international working group. *Blood*. 2009;113:2386–2393. doi: 10.1182/blood-2008-07-162503.
2. Mititelu A, Onisâi MC, Roșca A, Vlădăreanu AM. Current Understanding of Immune Thrombocytopenia: A Review of Pathogenesis and Treatment Options. *Int J Mol Sci*. 2024 Feb 10;25(4):2163. doi: 10.3390/ijms25042163. PMID: 38396839; PMCID: PMC10889445.
3. Красильникова Е.Ю., VI Всероссийский форум ИТП, 17.11.2021

# **И**ммунная **т**ромбоцитопения

**ИТП включена в Перечень жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких (орфанных) заболеваний, приводящих к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидизации, лекарственное обеспечение которых осуществляется за счет региональных бюджетов.**

**Постановление Правительства России № 403 от 26.04.2012 (D69.3)**

**Приказ Минздрава России от 09.11.2012 № 833н - Утверждение стандарта медицинской помощи пациентам с ИТП**

**Рекомендации РФ по лечению ИТП у взрослых – рубрикатор Минздрава 2021, ID 150**

**Рекомендации РФ по лечению ИТП у детей – рубрикатор Минздрава 2021, ID 699**

# Течение заболевания у взрослых и детей

| Взрослые  | Дети  |
|---|---|
| Хроническое течение у большинства пациентов <sup>1</sup>  | Как правило, острое течение, транзиторное <sup>1-3</sup>          |
| Отсутствие явных триггеров <sup>1,2</sup>   | Часто (около 80%) предшествует вирусная инфекция <sup>1,2</sup>   |
| Спонтанные ремиссии <10% <sup>1,4</sup>   | Спонтанные ремиссии >80% <sup>1,2</sup>                           |
| Тяжелое персистирующее течение ~10%–35% <sup>2</sup>  |   |
| <b>Прогнозируемые показатели 5-летней смертности:</b><br>от 2,2% для пациентов <40 лет до 47,8% для пациентов >60 лет. <sup>5</sup> | Низкий риск летального исхода и тяжелых кровотечений <sup>3</sup> |
| Женщины болеют в 2 раза чаще мужчин <sup>6</sup>  | Женский пол = мужской пол <sup>6</sup>                            |

1. Stasi R, et al. Mayo Clin Proc 2004; 79: 504–22;

2. British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. Br J Haematol 2003; 120: 574–96;

3. Kumar M, et al. Am J Hematol 2005; 78: 181–7;

4. Cines DB, et al. Blood 2005; 106: 2244–51;

5. Cohen YC, et al. Arch Intern Med 2000; 160: 1630–8; 7. Cines DB, et al. N Engl J Med 2002; 346(13): 995–1008

6. Cines DB, et al. N Engl J Med 2002; 346(13): 995–1008

# Вирусы, вызывающие иммунную тромбоцитопению

| Семейство вирусов     | Название вируса               | Сроки возникновения и длительность тромбоцитопении | Механизмы индукции аутоагрессии   |
|-----------------------|-------------------------------|--|---|
| Парамиксовирусы (РНК) | Вирус кори                    | С 7 по 21 день                                     | Увеличение числа акт. Т-л, наличие цитотоксических ауто-АТ к нормальным ЛФ и IgM-АТ к PLT |
|                       | Вирус эпидемического паротита | Сроки не установлены                               | Прямой повреждающий эффект вируса и/или ИК на PLT   |
| Тогавирусы (РНК)      | Вирус краснухи                | С 7 по 90 день                                     | Наличие ауто-АТ к GP IB/IX и GP IIb/IIIa  |
| Пикорнавирусы (РНК)   | Вирус гепатита А              | Сроки не установлены                               | Наличие ауто-АТ к GP тромбоцитов или ИК   |
| Ретровирусы (РНК)     | HTLV-1                        | Во время манифестации лейкоза или лимфомы          | ?   |
|                       | HIV                           | 10-40% у взрослых, 30% - у детей                   | Наличие ауто-АТ к GP IIb/IIIa и ЦИК   |

# Вирусы, вызывающие иммунную тромбоцитопению

| <b>Семейство вирусов</b> | <b>Название вируса</b>  | <b>Сроки возникновения и длительность тромбоцитопении</b> | <b>Механизмы индукции аутоагрессии</b>   |
|--------------------------|-------------------------|---|--|
| Герпес-вирусы (ДНК)      | <b>CMV</b>              | Сроки не установлены                                      | Молекулярная мимикрия, поликлональная активация В-л                                      |
|                          | <b>EBV</b>              | С 30 по 60 день   | Молекулярная мимикрия, поликлональная активация В-л, наличие ауто-АТ к GP IIВ/IIIА       |
|                          | <b>Varicella-zoster</b> | С 7 по 14 день  | Наличие ауто-АТ к GP IIВ/IIIА и GP V   |
| Парвовирусы (ДНК)        | <b>Парвовирус В19</b>   | Не связаны с наличием клиники заболевания                 | Наличие цитотоксических АТ к нормальным ЛФ, прямое повреждение РЛТ иммунными комплексами |

# Глобальное исследование роли иммунной тромбоцитопении (I-WISh): влияние на качество жизни, связанное со здоровьем

**Перекрестное исследование: участвовали 1504 пациентов с ИТП и 472 врачей**

## По мнению пациентов ИТП:

- Снижает уровень их энергии - 85%
- Снижает физическую активность – 77%
- Ограничивает способность справляться с повседневными задачами – 75%
- Влияет на эмоциональное благополучие – 49%
- Может значительно ухудшить их состояние – 63%

## По мнению врачей:

- Симптомы ИТП снижают качество жизни у 80% пациентов
- Связанная с ИТП усталость снижает качество жизни у 66% пациентов

# Влияние на пациентов и их семьи

## Точка зрения родителя<sup>1</sup>

- Члены семей детей, больных ИТП, часто испытывают тревогу
- Ограничения образа жизни включают снижение повседневной активности и необходимость избегать травм; этот «защитный зонтик» значительно снижает качество жизни детей
- Часто встречаются утомляемость и депрессия

## Точка зрения ребенка<sup>2</sup>

- Боязнь анализов, лечения, внутривенных введений, возможной смерти или появления других заболеваний
- Чувство вины (ребенок может думать, что совершил что-то, приведшее к ИТП)
- Смущение, обусловленное «отличием» от других детей, стыд, обусловленный кровоизлияниями, петехиями и кровотечениями
- Злоба на ИТП, собственное тело, родителей и медицинский персонал ввиду трудности лечения и побочных эффектов
- Чувство безысходности в результате ограничений физической активности, изменений обычного образа жизни или отсутствие «контроля» над ИТП
- В попытке отрицания серьезной болезни и ее влияния на жизни – игнорирование советов родителей и медицинских работников

1. Cooper N, British Journal of Haematology 2014;165:756-767.

2. PDSA brochure, available at: <http://www.childrency.org/sites/default/files/ITP%20resource%20for%20parents.pdf>. Accessed January 2018.

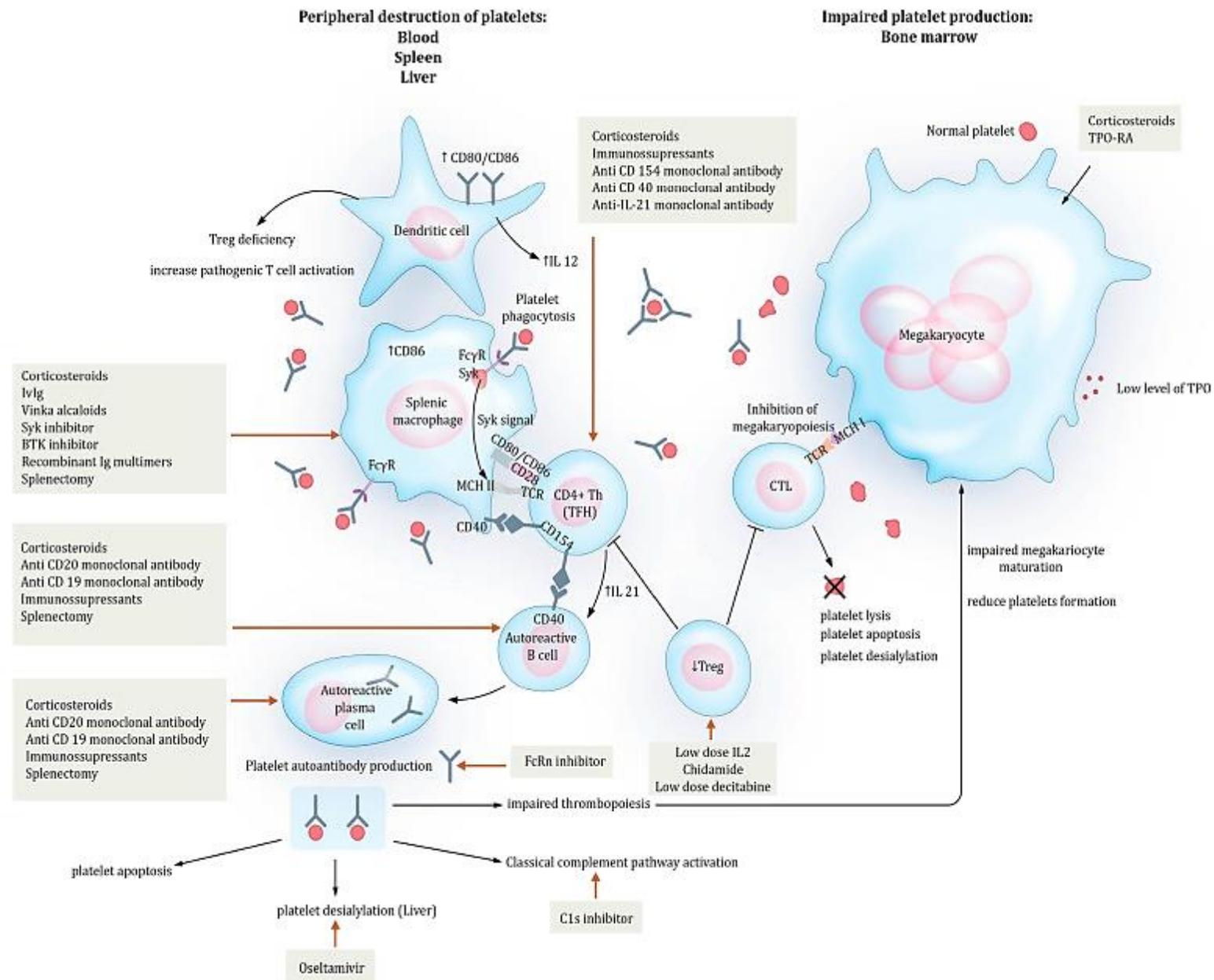
# Обновленные рекомендации Международного консенсусного отчета по изучению ИТП и Американского общества гематологов

## Рекомендации по целям терапии <sup>1,2</sup>:

- Главная цель - достичь стабильного увеличения количества тромбоцитов, которое принято безопасным (hemostatic) для конкретного пациента, минимизируя НЯ и позволяя достичь ремиссии;
- Лечение должно быть направлено на предотвращение тяжелых кровотечений, поддерживать целевой уровень тромбоцитов  $>20-30 \times 10^9/\text{л}$  у симптоматических пациентов (риск больших кровотечений увеличивается при более низких показателях)
- Лечение должно быть минимально токсичным
- Лечение должно оптимизировать связанное со здоровьем качество жизни
- ASH считает обучение пациента и совместное принятие решений залогом успеха терапии

1. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019;3(23):3829-3866. doi:10.1182/bloodadvances.2019000966.

2. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019;3(22):3780-3817. doi:10.1182/bloodadvances.2019000812.



# Варианты лечения ИТП (ICR, 2019)

| Клиническая ситуация  | Вариант лечения   |
|---|---|
| <p><b>Первичная терапия пациентов с впервые выявленной ИТП</b></p>  | <p><b>Кортикостероиды</b><br/>                     Дексаметазон, Метилпреднизолон, Предниз(ол)он</p> <p><b>ВВИГ</b></p> <p><b>Анти-D (зарегистрированы и доступны для лечения ИТП только в нескольких странах)</b></p>  |
| <p><b>Последующая терапия</b></p>                                   | <p><b>Лекарственная терапия, подкреплённая надёжными данными</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• аТПО-р: элтромбопаг, аватромбопаг, ромиплостим</li> <li>• Ритуксимаб*</li> <li>• Фостаматиниб**</li> </ul> <p><b>Лекарственная терапия, подкреплённая менее надёжными данными</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Азатиоприн</li> <li>• Циклофосфамид</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Циклоспорин А</li> <li>• Даназол</li> <li>• Дапсон</li> <li>• Микофенолата мофетил</li> <li>• Смена аТПО-р</li> <li>• Винка алкалоиды</li> </ul> <p><b>Хирургическое лечение</b><br/>                     Спленэктомия</p> |
| <p><b>Лечение пациентов с неуспешной лекарственной терапией</b></p> | <p>Удаление добавочной селезенки</p> <p>Алемтузумаб</p> <p>Комбинация первичной и последующей терапии</p> <p>Комбинированная химиотерапия</p> <p>Клинические исследования</p> <p>ТГСК</p> <p>Спленэктомия, если еще не проводилась. Симптоматическая терапия</p>  |

\*Препарат не зарегистрирован в РФ для терапии ИТП, но упоминается в Клинических рекомендациях

\*\*препарат фостаматиниб не зарегистрирован в РФ

ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, аТПО-р – агонист рецептора тромбопоэтина.

1. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019;3(22):3780-3817. doi:10.1182/bloodadvances.2019000812.

# Обновленные рекомендации международной группы по изучению ИТП и АСН

## Рекомендации по применению спленэктомии <sup>1,2</sup>:

- 19% пациентов не отвечают на спленэктомию;
- рекомендовано подождать  $\geq 12$  - 24 месяцев от постановки диагноза до проведения из-за вероятности ремиссии;
- в период после проведения спленэктомии пациенты имеют более высокий риск тромбоэмболии и инфекций (пневмония, менингит, септицемия);
- высокий риск тяжелых инфекций у пациентов после спленэктомии сохраняется в течение длительного времени (через 10 лет после ее проведения);
- риск развития инфекций может снизиться, но не исчезает, несмотря на антибактериальную профилактику и вакцинацию;
- возраст  $\geq 60$  лет ассоциирован достоверно более высокой частотой рецидивов и послеоперационных осложнений;
- пациенты должны быть информированы о долгосрочных рисках спленэктомии (увеличение частоты возникновения тромбозов, инфекций и рака) и обучены с целью уменьшения риска развития этих осложнений.

1. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019;3(23):3829- 3866. doi:10.1182/bloodadvances.2019000966.

2. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019;3(22):3780-3817. doi:10.1182/bloodadvances.2019000812.

# СПЛЕНЭКТОМИЯ В ЛЕЧЕНИИ ИТП





# Рекомендации по ведению ИТП у детей

## Первичная терапия впервые выявленной ИТП у детей



## Персистирующая и хроническая ИТП у детей



ИТП-иммунная тромбоцитопения; ВВИГ-внутривенный иммуноглобулин; ММФ-микофенолат мофетил; а-ТПО – агонисты рецепторов тромбопоэтина; ИСТ-иммуносупрессивная терапия

\*- Препарат не зарегистрирован в РФ для терапии ИТП, но упоминается в Клинических рекомендациях Provan D, et al. *Blood Adv.* 2019 Nov 26;3(22):3780-3817.

# Вопросы:



- ? Как долго можно наблюдать и не лечить?**
- ? Чего мы ждем от терапии?**
- ? Что считать ответом на терапию?**
- ? Когда нужно назначать агонисты ТПО-рецепторов?**
- ? Когда нужно менять агонисты ТПО-рецепторов?**
- ? Когда можно отменять терапию агонистами ТПО-рецепторов?**

У детей с ИТП после перенесенной скарлатины, гриппа, вакцинации против эпидемического паротита, АКДС (АДС) **симптоматическая терапия являлась неэффективной в 100% случаев.**

У детей с ИТП, возникшей после ветряной оспы, прием **симптоматических и противовирусных препаратов приводил к выздоровлению у 77,7% больных.**

При ИТП **после ветряной оспы глюкокортикоиды были эффективны только у 54,5% больных**, тогда как при развитии заболевания после гриппа у 100%, после скарлатины – у 83%, после краснухи – у 76,5%, после ОРВИ – у 71,7%.

У пациентов с ИТП **после вакцинации против кори эффективность кортикостероидной терапии составляла 40%, симптоматической – 28,6%**, в 60-71,4% случаев развивалось хроническое течение заболевания.

(Петров В.Ю., 2005)

# Обновленные рекомендации международной группы по изучению ИТП и АСН

## Рекомендации по применению глюкокортикостероидов (ГКС) <sup>1,2</sup>:

- ГКС остаются стандартом терапии 1-й линии терапии и должны применяться в лимитированных временных рамках у **взрослых пациентов с ИТП**, которые не имеют противопоказаний\*;
- Некоторые пациенты могут иметь релевантные противопоказания для высокодозной терапии ГКС (сахарный диабет, психические расстройства, активная инфекция) и в 1-й линии терапии могут лечиться только ВВИГ или анти-D;
- **НЯ длительного применения ГКС превышают преимущества их лечебного действия;**
- **Если есть ответ, доза преднизолона снижается, с полной отменой к 6-й неделе (макс. к 8-й), даже если число тромбоцитов снижается соответственно снижению дозы\*\*;**
- **Следует избегать более длительных курсов ГКС, при этом, редкие пациенты могут иметь преимущества от более длительного приема низких доз ГКС ( $\leq 5$  мг/сутки). Этот вид терапии должен быть основан на индивидуальных потребностях пациента, предшествующей терапии и т. д.**

\*преднизолон 1 мг/кг (max доза 80 мг, даже у пациентов массой тела более 80 кг) в течение 2 недель (макс до 3 недель), или дексаметазон 40 мг/день 4 дня, с повтором до 3х раз; \*\*-Если ответа нет в течение 2 недель, необходимо начать снижение дозы преднизолона с последующей быстрой отменой через неделю;

1. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019;3(23):3829- 3866. doi:10.1182/bloodadvances.2019000966.

2. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019;3(22):3780-3817. doi:10.1182/bloodadvances.2019000812.

# НЕОТЛОЖНАЯ ТЕРАПИЯ ИТП

- **Высокие дозы парентеральных глюкокортикостероидов (метилпреднизолон 30-20 мг/кг/сутки 3-5 дней, дексаметазон 0,5 мг/кг/сутки 4 дня)**
- **ВВИГ 0,8-2 г/кг/курс за 1-2 дня**
- **Концентрат тромбоцитов каждые 4-6 часов в дозах, превышающих обычную в 2-3 раза**
- **Агонисты ТРО-рецепторов**

# Измайловская ДГКБ, 2000-2009 гг. (собственные данные)

|  | 2000        | 2001        | 2002       | 2003       | 2004       | 2005       | 2006       | 2007       | 2008        | 2009        | In total    |
|--|-------------|-------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|-------------|-------------|-------------|
| <b>Total # of patients</b>               | <b>1038</b> | <b>1006</b> | <b>851</b> | <b>759</b> | <b>800</b> | <b>840</b> | <b>986</b> | <b>946</b> | <b>1025</b> | <b>1106</b> | <b>9357</b> |
| <b>Hemorrhagic diseases</b>              | <b>507</b>  | <b>511</b>  | <b>412</b> | <b>363</b> | <b>408</b> | <b>434</b> | <b>513</b> | <b>514</b> | <b>562</b>  | <b>567</b>  | <b>4791</b> |
| <b>Thrombocytopenia</b>                  | <b>153</b>  | <b>169</b>  | <b>165</b> | <b>170</b> | <b>174</b> | <b>165</b> | <b>191</b> | <b>193</b> | <b>262</b>  | <b>282</b>  | <b>1924</b> |
| <b>Primary clinically significant TP</b> | <b>68</b>   | <b>79</b>   | <b>83</b>  | <b>66</b>  | <b>71</b>  | <b>69</b>  | <b>72</b>  | <b>67</b>  | <b>99</b>   | <b>125</b>  | <b>799</b>  |
| <b>among them:</b>                       |             |             |            |            |            |            |            |            |             |             |             |
| <b>leukemia</b>                          | <b>3</b>    | <b>2</b>    | <b>3</b>   | <b>3</b>   | <b>4</b>   | <b>3</b>   | <b>2</b>   | <b>6</b>   | <b>4</b>    | <b>3</b>    | <b>33</b>   |
| <b>idiopathic AA</b>                     | <b>1</b>    | <b>1</b>    | <b>1</b>   | <b>2</b>   | <b>1</b>   | <b>2</b>   | <b>3</b>   | <b>0</b>   | <b>1</b>    | <b>4</b>    | <b>16</b>   |
| <b>congenital AA</b>                     | <b>1</b>    | <b>3</b>    | <b>0</b>    | <b>1</b>    | <b>5</b>    |
| <b>transient TP</b>                      | <b>12</b>   | <b>24</b>   | <b>20</b>  | <b>16</b>  | <b>21</b>  | <b>17</b>  | <b>17</b>  | <b>29</b>  | <b>29</b>   | <b>31</b>   | <b>216</b>  |
| <b>TP in other diseases</b>              | <b>3</b>    | <b>0</b>    | <b>5</b>   | <b>5</b>   | <b>2</b>   | <b>5</b>   | <b>6</b>   | <b>7</b>   | <b>7</b>    | <b>5</b>    | <b>45</b>   |
| <b>among them:</b>                       |             |             |            |            |            |            |            |            |             |             |             |
| <b>portal hypertension</b>               | <b>2</b>    | <b>0</b>    | <b>2</b>   | <b>1</b>   | <b>0</b>   | <b>0</b>   | <b>2</b>   | <b>1</b>   | <b>2</b>    | <b>3</b>    | <b>13</b>   |
| <b>PID</b>                               | <b>1</b>    | <b>0</b>    | <b>2</b>   | <b>1</b>   | <b>1</b>   | <b>3</b>   | <b>1</b>   | <b>2</b>   | <b>1</b>    | <b>1</b>    | <b>13</b>   |
| <b>thrombocytopathy</b>                  | <b>0</b>    | <b>0</b>    | <b>1</b>   | <b>0</b>   | <b>0</b>   | <b>0</b>   | <b>0</b>   | <b>4</b>   | <b>1</b>    | <b>0</b>    | <b>6</b>    |
| <b>systemic lupus erythematosus</b>      | <b>0</b>    | <b>0</b>    | <b>0</b>   | <b>1</b>   | <b>0</b>   | <b>0</b>   | <b>2</b>   | <b>0</b>   | <b>1</b>    | <b>1</b>    | <b>5</b>    |
| <b>spleen disease</b>                    | <b>0</b>    | <b>0</b>    | <b>0</b>   | <b>1</b>   | <b>0</b>   | <b>2</b>   | <b>0</b>   | <b>0</b>   | <b>0</b>    | <b>0</b>    | <b>3</b>    |
| <b>Gaucher disease</b>                   | <b>0</b>    | <b>0</b>    | <b>0</b>   | <b>0</b>   | <b>1</b>   | <b>0</b>   | <b>1</b>   | <b>0</b>   | <b>1</b>    | <b>0</b>    | <b>3</b>    |
| <b>cirrhosis of the liver</b>            | <b>0</b>    | <b>0</b>    | <b>0</b>   | <b>1</b>   | <b>0</b>   | <b>0</b>   | <b>0</b>   | <b>0</b>   | <b>0</b>    | <b>0</b>    | <b>1</b>    |
| <b>antiphospholipid syndrome</b>         | <b>0</b>    | <b>0</b>    | <b>0</b>   | <b>0</b>   | <b>0</b>   | <b>0</b>   | <b>0</b>   | <b>0</b>   | <b>1</b>    | <b>0</b>    | <b>1</b>    |

## Клинический случай №1

- Мальчик, 17 лет, вес 109 кг
- Диагноз: D69.3 - Иммунная тромбоцитопения, впервые выявленная от 09.04.2024 года
- В гемограмме от 09.04.2024 года выявлена глубокая тромбоцитопения до 7 тыс/мкл. Госпитализирован в больницу по месту жительства.
- Геморрагический синдром в виде множественных экхимозов и петехиальных высыпаний на конечностях.
- **09.04.2024 года** начата терапия **преднизолоном в стартовой дозе 0,8 мг/кг/сут** внутрь, симптоматическая терапия (транексам, аминокaproновая кислота).
- **13.04.2024 года** у ребенка отмечался эпизод гематурии, в связи с чем был введен **ВВИГ в дозе 0,2 г/кг/курс**, в этот же день отмечался эпизод повышения температуры тела до 37,5 С, начата антибактериальная терапия **цефалоспоринами 4 поколения**.
- В гемограмме от 15.04.2024 года - глубокая тромбоцитопения до 1 тыс/мкл.
- **18.04.2024** выполнена пункция костного мозга (на фоне кортикостероидной терапии) – данных за онкологическое заболевание нет.
- **18.04.2024** года **преднизолон отменен**, введен **ритуксимаб** в дозе 375 мг/м<sup>2</sup> (750 мг) 1 раз в неделю.
- **22.04.2024** года инициирована терапия агонистами ТПО – **ромиплостим в дозе 250 мкг (2,5 мкг/кг) п/к + иммуноглобулин в/в**.
- **25.04.2024** года проведена **2-я инфузия ритуксимаба**. В анализах крови признаки токсической нефропатии.
- В анализах крови от 23.04.2024, 24.04.2024, 25.04.2024, 26.04.2024 года сохраняется глубокая тромбоцитопения менее 5 тыс/мкл
- **29.04.2024** года введен **ромиплостим в дозе 500 мкг (5 мкг/кг) п/к**. ТМК с РДКБ.
- **06.05.2024** года п/к введен **ромиплостим в дозе 10 мкг/кг п/к**.
- В ОАК от 08.05.2024 года сохраняется глубокая тромбоцитопения до 2 тыс/мкл, отмечались периодические носовые кровотечения, купировались самостоятельно
- **08.05.2024 года** инициирована **пульс-терапия дексаметазоном в дозе 40 мг/сут в/в в течение 4 дней**.
- Геморрагический синдром купирован. В контрольном анализе крови от 13.05.2024 года - полный гематологический ответ (тромбоциты 287 тыс/мкл). Через 2 дня в анализе крови – тромбоциты 9 тыс/мкл.

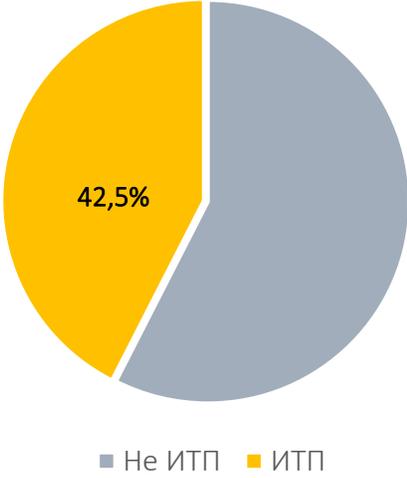
## Клинический случай №2

- **Девочка, 3 года, вес 15 кг**
- **Диагноз: D69.3 - Иммунная тромбоцитопения, впервые выявленная от 01.08.2024 года**
- В гемограмме от 01.08.2024 года выявлена глубокая тромбоцитопения менее 10 тыс/мкл. Госпитализирована в больницу по месту жительства.
- Получала гемостатическую терапию (транексам, аминокaproновая кислота), кортикостероидную (преднизолон 2 мг/кг/сут с 01.08.2024 по 05.08.2024 года), ВВИГ в дозе 0,8 г/кг в/в кап №1 - 02.08.2024 года.
- 02.08.2024 года отмечался эпизод длительного носового кровотечения, **получала трансфузию СЗП.**
- На фоне проводимой терапии без гематологического ответа, в гемограмме от 05.08.2024 - тромбоциты 0 тыс/мкл.
- С 06.08.2024 года инициирована пульс-терапия дексаметазоном в дозе 20 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно №4, преднизолон отменен – без эффекта, тромбоциты от 09.08.2024 года – 0 тыс/мкл.
- В миелограмме от 09.08.2024 года (на фоне кортикостероидной терапии): пунктаты из 2-х точек богаты миелокариоцитами, составы их полиморфны. Бластов не обнаружено. Нейтрофильный, эритроидный росток сохранены. Мегакариоцитарный росток сохранен, количество их нормальное. **Они бездеятельные**, свободно лежащих тромбоцитов в мазках нет.
- 12.08.2024 года инициирована терапия ромиплостимом из расчета 5 мкг/кг п/к
- 19.08.2024 года доза ромиплостима увеличена до 10 мкг/кг.
- В гемограмме от 23.08.2024 года - тромбоциты 3 тыс/мкл.
- Проведена трансфузия концентрата тромбоцитов.

## Клинический случай №3

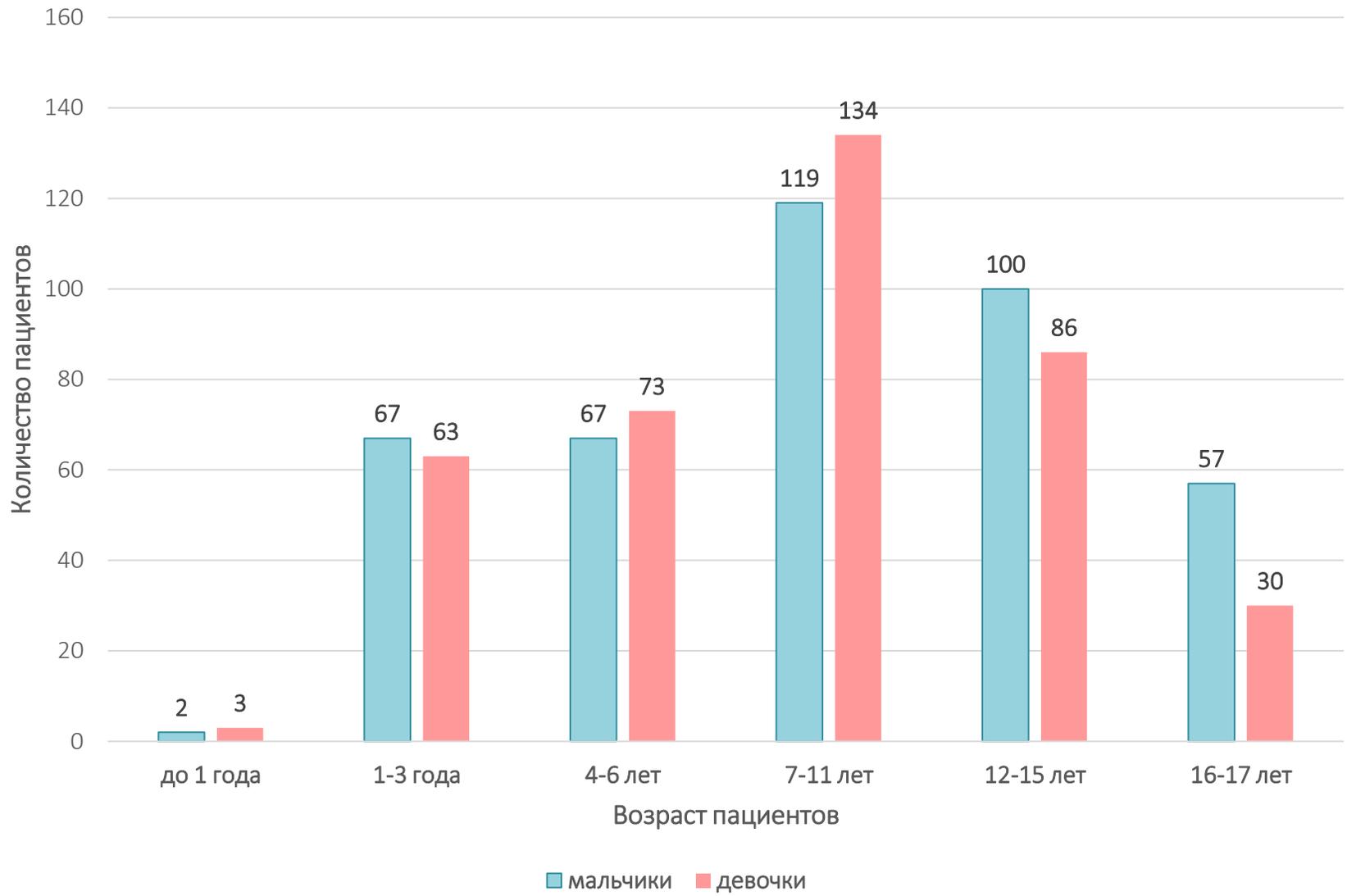
- **Мальчик, 7 лет, вес 26 кг**
- **Диагноз:** D69.3 - Хроническая иммунная тромбоцитопеническая пурпура, непрерывно-рецидивирующее течение.
- Ребенок болен с декабря 2021 года, жалобы на множественные экхимозы, петехии на теле.
- С 28.01.2022 по 01.02.2022 находился в стационаре по месту жительства. В ОАК выявлена тромбоцитопения до 27 тыс/мкл.
- Проведена пульс-терапия **дексаметазоном в дозе 0,2 мг/кг №4.**
- **ВВИГ 0,8 г/кг/курс в/в** с 28.01.2022 по 01.02.2022. В контроле анализе крови: тромбоциты 160-386-621 тыс/мкл.
- С 31.08.2022 по 15.09.2022 находился на стационарном лечении по месту жительства. В анализе крови при поступлении тромбоциты 12 тыс/мкл. **Получал курс ВВИГ.** Достигнут полный гематологический ответ, тромбоциты 308-397 тыс/мкл.
- В декабре 2022 в связи с выявленной тромбоцитопенией менее 30 тыс/мкл начата терапия агонистами ТПО- **ромиплостим в дозе 10 мкг/кг/нед п/к.** **Контроль ОАК проводился каждые 2 дня** – тромбоциты в динамике 109-119-405-55-45-69-60-142-26-67-15-109-86-63-34-52-68-42-151-273-164-40-55-107-166-145-12-95-482-157-186-228-213-367-406-35-212-384-265-213-205-93-90-70-139-132-140-74-30-30-80-21(проведен курс ВВИГ)-275-341 тыс/мкл.
- Январь 2023 года: продолжена терапия ромиплостимом в дозе 10 мкг/кг/нед п/к, **контроль ОАК каждые 2 дня** – тромбоциты в динамике 48-22-45-58-48-17(пульс-терапия дексаметазоном)-48-73-101-263-358-334-195-95-81-33-10 (пульс-терапия дексаметазоном)-108-167- 126-112-180.
- На фоне терапии ромиплостимом отмечается флюктуирующий ответ, **геморрагический синдром отсутствует.** Контроль общего анализе крови проводился каждые 2 дня до июня 2023 года. При снижении тромбоцитов менее 30 тыс/мкл получал пульс-терапию дексаметазоном в стационаре по месту жительства (5 раз за 4 месяца)
- В июне 2023 тромбоциты в динамике: 400-405-109-119-55-45-69-60-142-26 (очередная пульс-терапия дексаметазоном).
- **Терапия ромиплостимом признана неэффективной, начата терапия элтромбопагом в дозе 25 мг/сут** – тромбоциты в динамике 67-86-63-34 тыс/мкл. Доза увеличена до 50 мг/сутки, тромбоциты в динамике 52-68-42-151-273-40-95-482-106-112 тыс/мкл.
- Июль 2023: продолжена терапия элтромбопагом в дозе 50 мг/сутки, тромбоциты: 107-142-26 тыс/мкл(пульс-терапия дексаметазоном), доза Элтромбопага увеличена до 75 мг/сутки, тромбоциты: 30-55-69-13 тыс/мкл (пульс-терапия дексаметазоном).

**Случаи госпитализации (2014-2024гг) - 6608**  
**ИТП – 2809**



**Дети с ИТП – 801 пациент**

- мальчики 51,4%
- девочки 48,6%
- средний возраст – 9 лет
- медиана - 9 лет



# Терапия интерфероном-альфа-2b

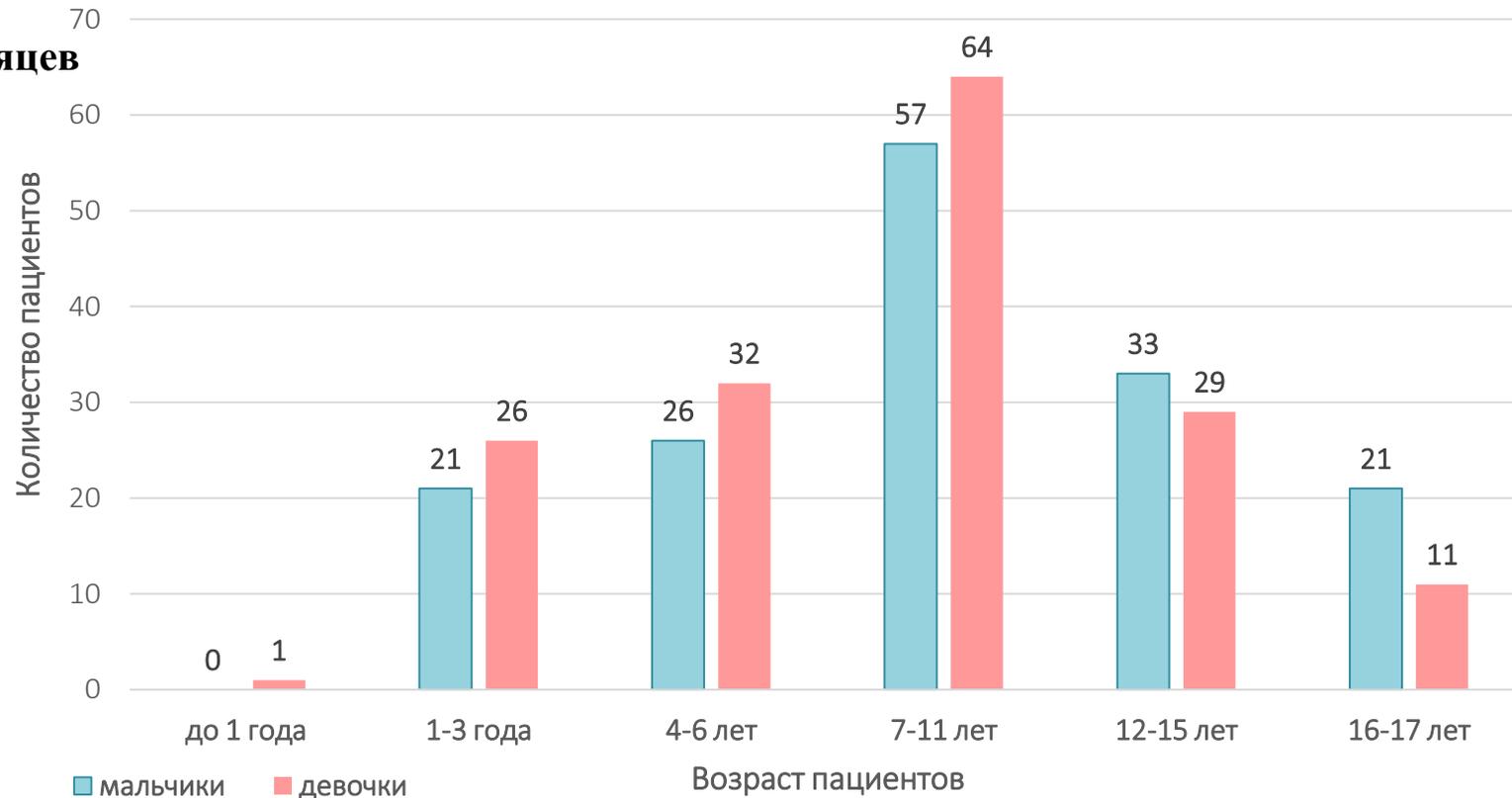
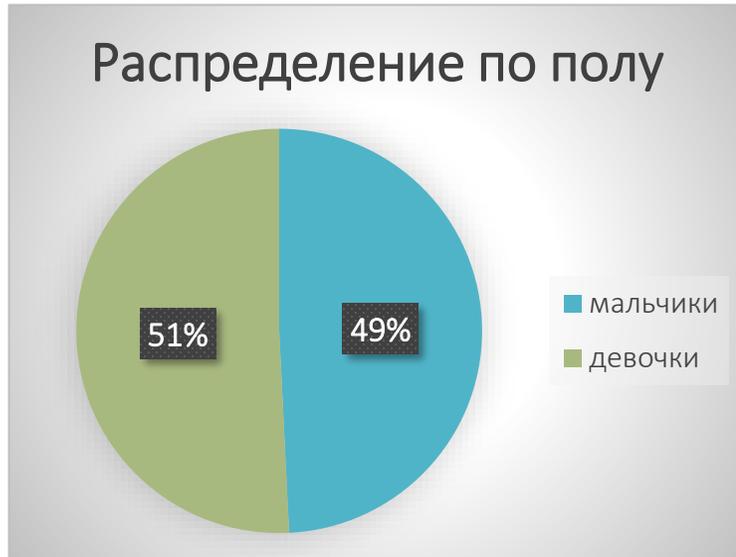
Всего на терапии **321 пациент** (2014-2024 гг)

- средний возраст – 8,8 лет
- медиана - 9 лет

У **72%** получен клинико-гематологический ответ на терапию. **30%** сохраняют ремиссию после отмены терапии.

## Схема терапии:

- Доза на 1 инъекцию - до 5 лет – 500 тыс МЕ, от 5 до 12 лет – 1 млн МЕ, старше 12 лет 2 млн МЕ
  - Кратность введения: 3 раза в неделю 3 месяца, 2 раза в неделю 3 месяца, 1 раз в неделю 3 и более месяца
- **Максимальная длительность терапии 48 месяцев**

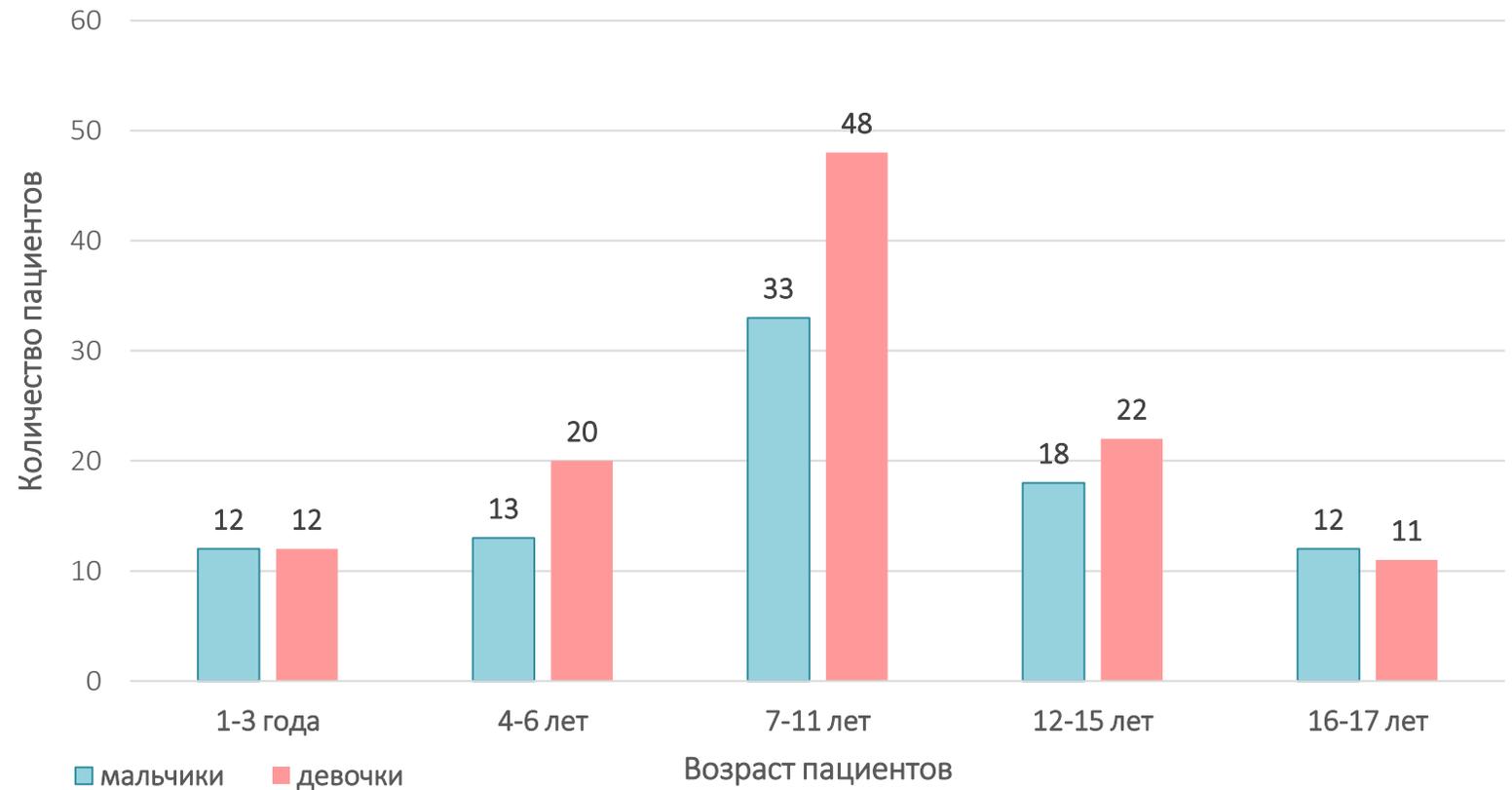
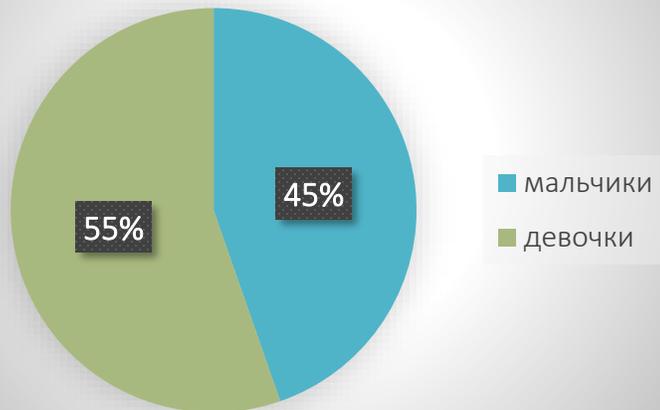


# Терапия ромиплостимом

Всего на терапии **197 пациент** (2014-2024гг)

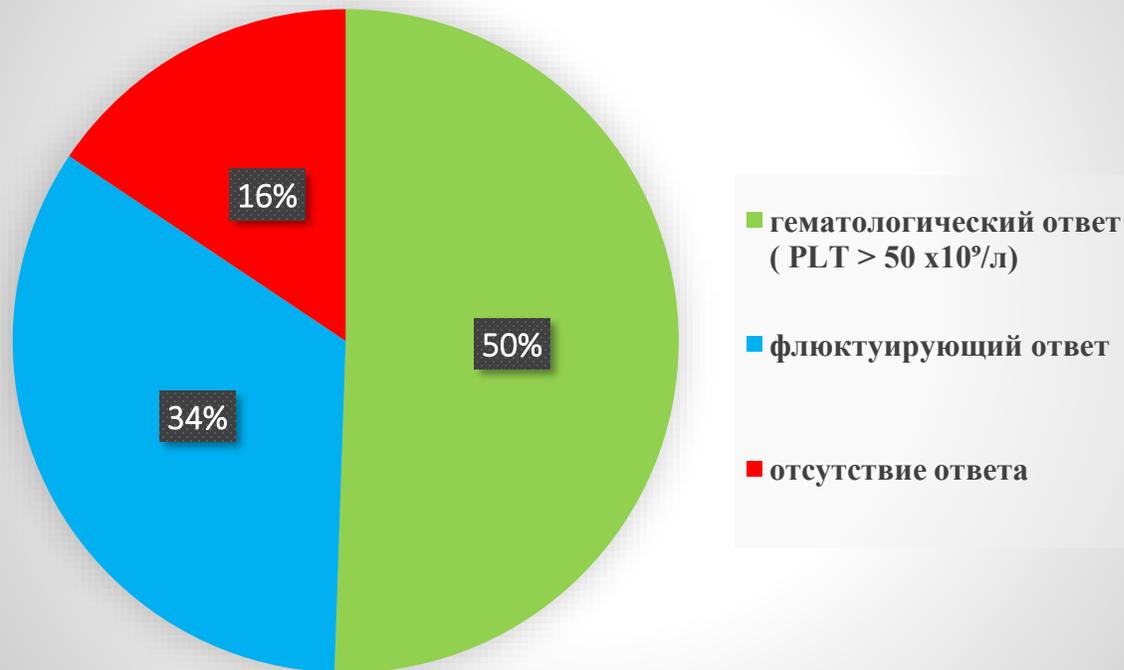
- средний возраст – 9,6 лет
- медиана - 9 лет

Распределение по полу



# Терапия ромиплостимом

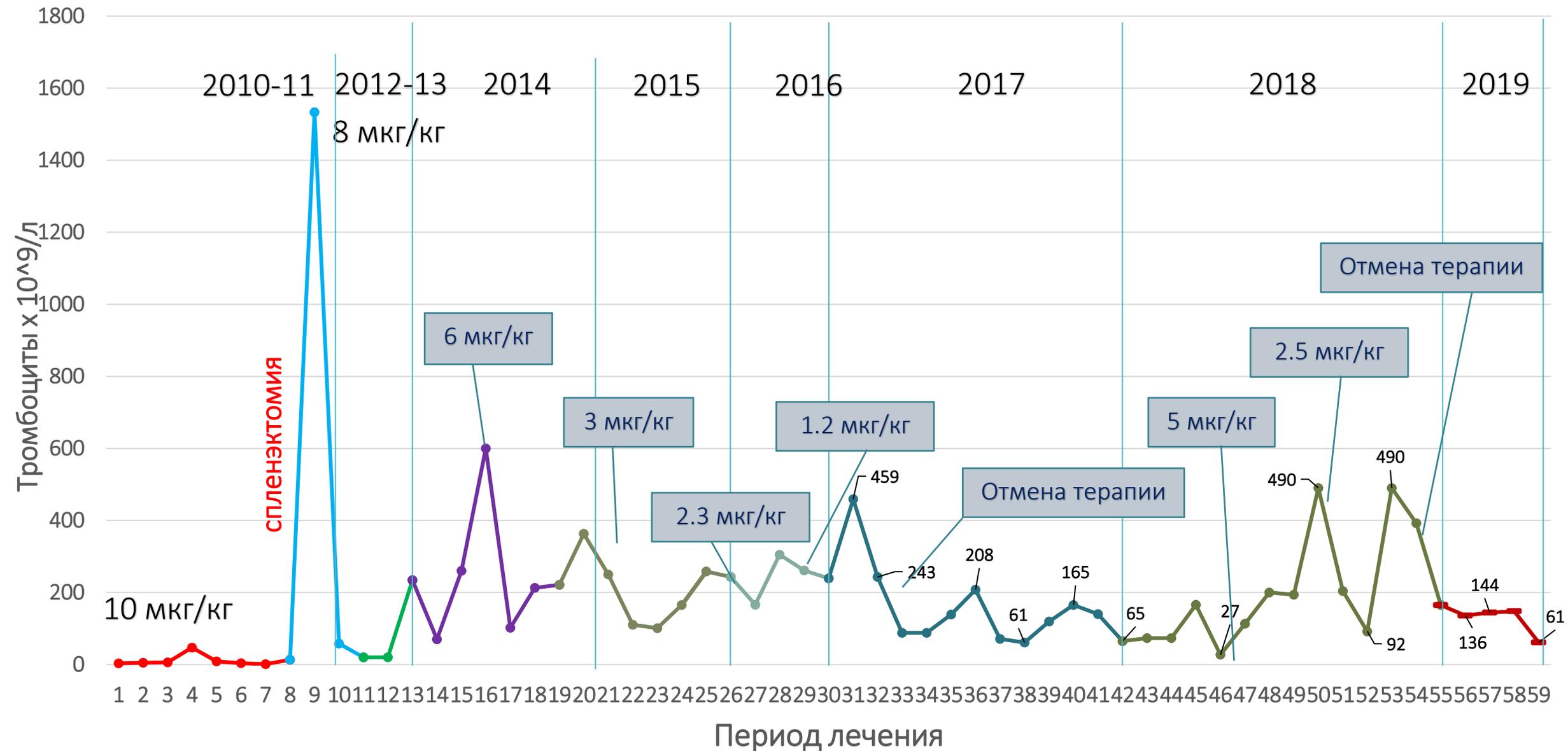
Ответ на терапию



| Доза, мкг/кг/нед | % пациентов с PLT > 50 x10 <sup>9</sup> /л |
|------------------|--|
| 9-10             | 62,8                                       |
| 6-8              | 26,6                                       |
| 3-5              | 9,6  |

- Утрата ответа на терапию - 4,3%
- Снижение дозы ромиплостима с сохранением ответа на терапию – 52%
- Сняты с терапии с сохранением ремиссии – 11,7%

# Пациент П.И., 2003 г.р.

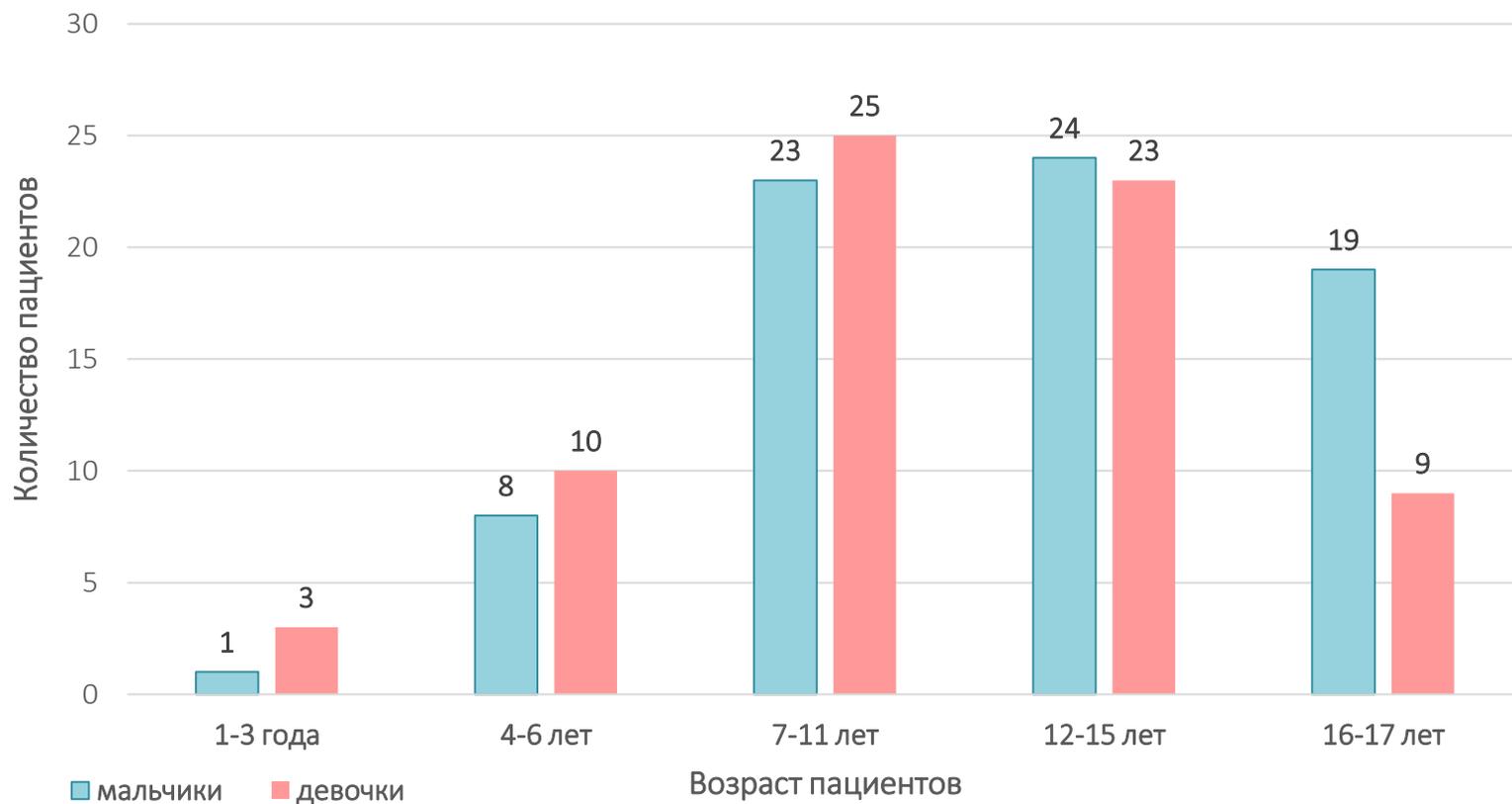
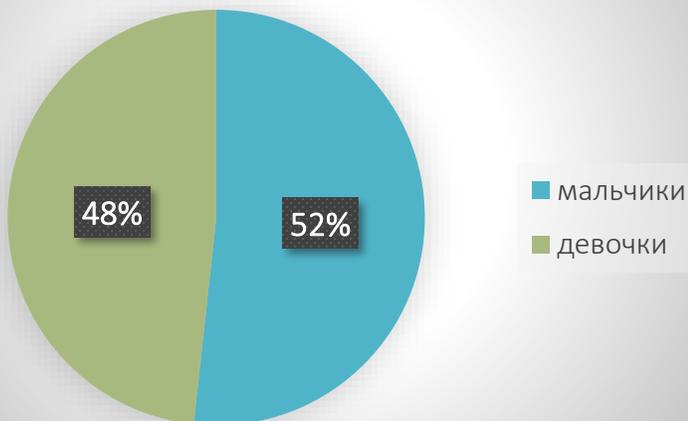


# Терапия элтромбопагом

Всего на терапии **145 пациентов** (2014-2024 гг)

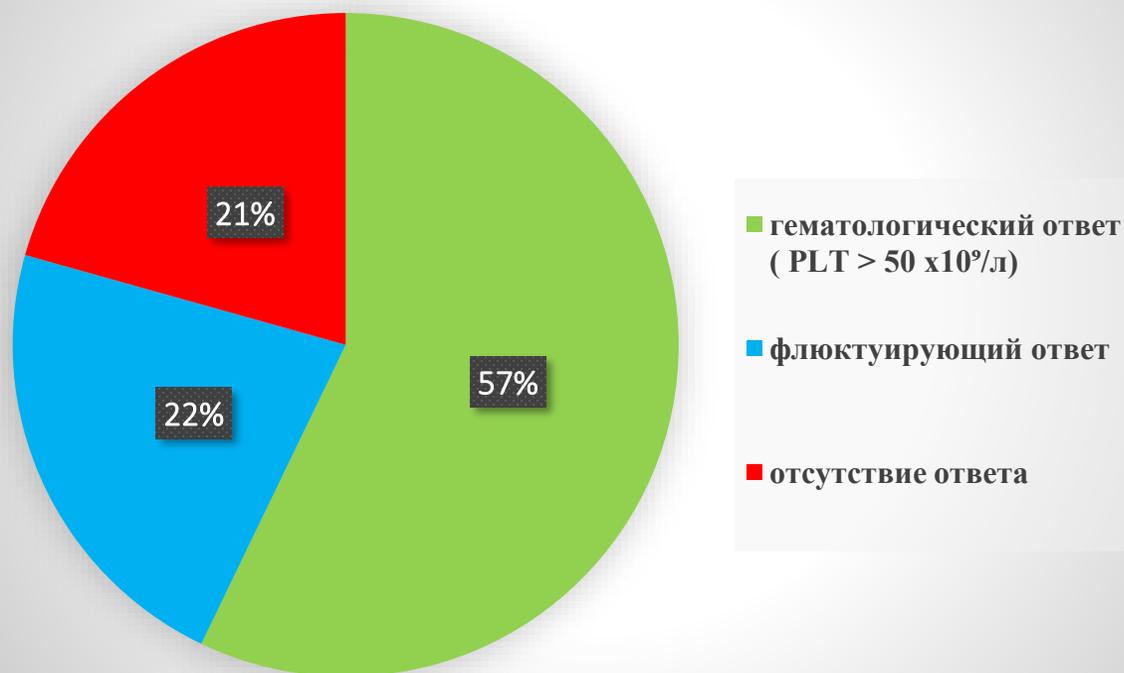
- средний возраст – 11,4 года
- медиана - 12 лет

Распределение по полу



# Терапия элтромбопагом

## Ответ на терапию



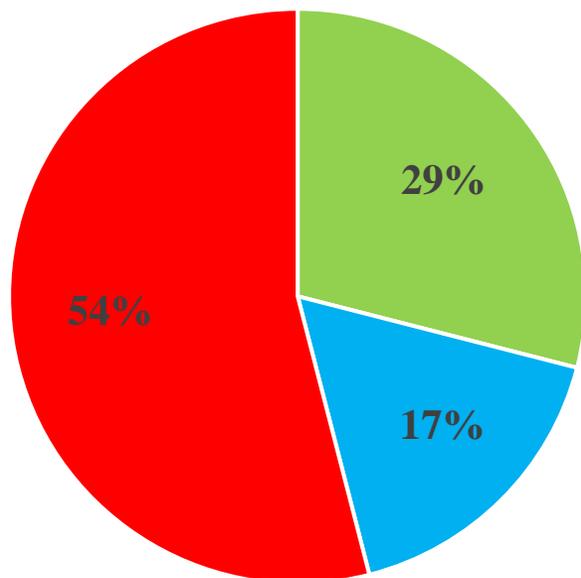
**Среди пациентов, ответивших на терапию элтромбопагом, 68% получали терапию интерфероном-альфа-2b**

| Доза, мг/сут | % пациентов с PLT > 50 x10 <sup>9</sup> /л |
|--------------|--|
| 75           | 41,7                                       |
| 50           | 55,6                                       |
| 25           | 2,7  |

- **Утрата ответа на терапию – 3%**
- **Случаи токсичности - 8,7%, (потребовавшие отмены терапии – 5,6%)**
- **Сняты с терапии с сохранением ремиссии – 4%**

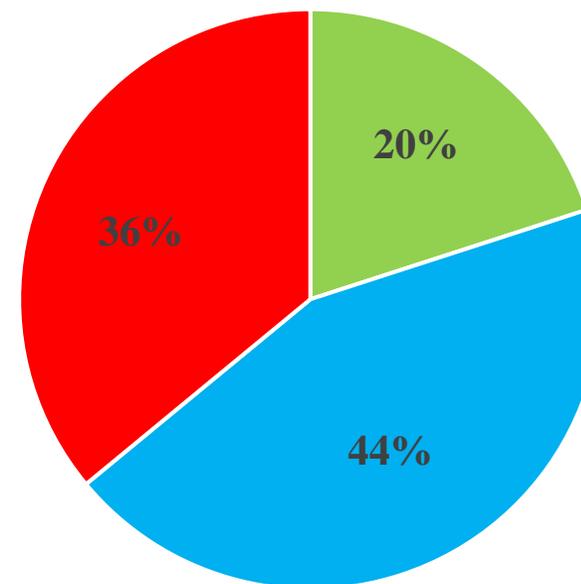
# Смена агонистов рТПО (13,5%)

Ромиплостим > Элтромбопаг



- гематологический ответ ( PLT > 50 x10<sup>9</sup>/л)
- флюктуирующий ответ

Элтромбопаг > Ромиплостим



- гематологический ответ ( PLT > 50 x10<sup>9</sup>/л)
- флюктуирующий ответ
- отсутствие ответа

# Переключение агонистов тромбопоэтина у пациентов с первичной иммунной тромбоцитопенией

## Ретроспективный объединенный анализ 18 исследований с переключением (401 пациент)

- ответ на терапию после переключения – 65%
- отсутствие перекрестной устойчивости вследствие различий в активации нижележащих сигнальных путей
- теоретическая возможность выявления молекулярных и/или генетических маркеров для индивидуального подбора ТПО-агониста

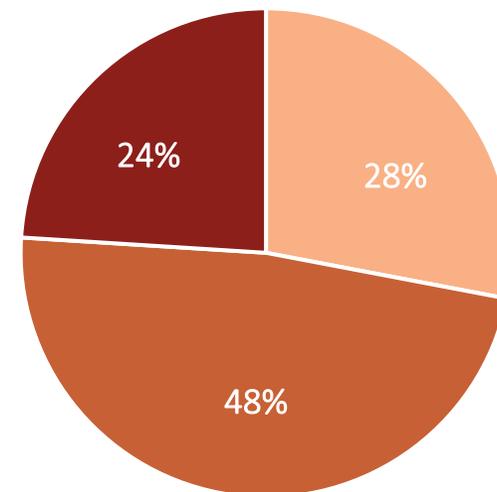
## Фармакокинетика элтромбопага у детей с ИТП

de Gennaro F *et al.* [Тезисы EP1140 EHA 2021]. *HemaSphere*. 2021;5(S2):546.

### Результаты

- 21 пациенту с низким  $t_{1/2}$  и/или высокой экспозицией суточная доза элтромбопага была разделена на 2 приёма;
- После изменения схемы приема ответ был отмечен у 15 пациентов, из них: полный - у 10 пациентов, частичный – у 5 пациентов.

Ответ со стороны тромбоцитов после разделения суточной дозы элтромбопага на 2 приёма



■ Отсутствие ответа / ответ предстоит оценить  
■ Полный ответ  
■ Частичный ответ

### Вывод

Результаты исследования подчеркивают необходимость дальнейшего изучения вариабельности экспозиции элтромбопага и его профиля ФК/ФД у детей.

# Влияние исходного уровня тромбopoэтина на ответ на терапию элтромбопагом и ромиплостимом при иммунной тромбоцитопении

Ретроспективное исследование – элтромбопаг 37 пациентов, ромиплостим 46 пациентов

Тромбopoэтин в норме или ниже нормы – одинаковый ответ на терапию

Тромбopoэтин умеренно повышен – выше вероятность ответа на ромиплостим

Тромбopoэтин существенно повышен – отсутствие ответа на терапию

# Диагноз ИТП – диагноз исключения

- **Симптом изолированной тромбоцитопении не всегда равнозначен диагнозу первичной ИТП**
- **Дифференциальный диагноз следует проводить не только в дебюте тромбоцитопении, но и при ее рецидиве**
- **Выяснение причины тромбоцитопении важно для определения тактики лечения**

| Нозология                   |
|-----------------------------|
| MPL                         |
| RUNX1                       |
| MYH9                        |
| GATA1                       |
| CYCS                        |
| MIRAGE                      |
| Синдром Бернара-Сулье       |
| Синдром Вискотта-Олдрича    |
| ВИЧ                         |
| Болезнь Вильсона-Коновалова |
| ТТП                         |

# Вопросы:



- ? Как долго можно наблюдать и не лечить?**
- ? Чего мы ждем от терапии?**
- ? Что считать ответом на терапию?**
- ? Когда нужно назначать агонисты ТПО-рецепторов?**
- ? Когда нужно менять агонисты ТПО-рецепторов?**
- ? Когда можно отменять терапию агонистами ТПО-рецепторов?**

# Особенности терапии ИТП у детей (собственные данные)

**Для достижения гематологического ответа необходимо назначение препаратов в адекватной дозе с оценкой терапии в декретированные сроки**

- При хронической ИТП у детей применение стимуляторов ТРО-г позволяет повышать тромбоциты у более 60% пациентов и у 10-30% добиваться длительного ответа после отмены терапии
- Препараты эффективны при повторном применении, при терапии персистирующей и впервые выявленной ИТП
- Препараты могут использоваться у детей в качестве второй линии при неэффективной терапии ГКС и ВВИГ
- Стимуляторы ТРО-г безопасны при длительном применении (терапия более 10-14 лет) с сохранением эффекта
- Возможность вакцинации на фоне терапии агонистами ТРО-г

**Благодарю за внимание**