

На правах рукописи

**Муха Лариса Анатольевна**

**ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ РЕЗИСТЕНТНЫХ ФОРМ ИММУННОЙ  
ТРОМБОЦИТОПЕНИИ АГОНИСТАМИ РЕЦЕПТОРА  
ТРОМБОПОЭТИНА**

3.1.28. - гематология и переливание крови

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени кандидата  
медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук

**Виноградова Ольга Юрьевна**

**Официальные оппоненты:**

**Меликян Анаит Леоновна**, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель научно-клинического отделения стандартизации методов лечения.

**Салогуб Галина Николаевна** доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр им В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения России, директор Института онкологии и гематологии

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 года в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 21.1.025.01 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 117997, ГСП-7, г. Москва, улица Саморы Машела, д.1, телефон (495) 287-65-70, доб. 2322

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на сайте [www.fnkc.ru](http://www.fnkc.ru)

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук

**Н.В. Жуков**

## ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У значительной части пациентов с впервые диагностированной первичной иммунной тромбоцитопенией (ИТП) при применении традиционных методов лекарственной терапии не достигается долгосрочная ремиссия. На протяжении более 70 лет стандартом первой линии лечения взрослых больных является терапия глюкокортикостероидами (ГКС), которая бывает успешной в 50–90 % случаях и только 10–30 % пациентов сохраняют ремиссию; рецидив заболевания развивается в течение нескольких месяцев или лет от начала лечения (Cines D.V. et al. 2005). В некоторых случаях - при наличии противопоказаний к применению ГКС, в urgentных ситуациях, при беременности - в качестве первой линии терапии также используется внутривенное введение высоких доз нормального человеческого иммуноглобулина (ВВИГ), что эффективно в 80 % случаев, однако длительность тромбоцитарного ответа (ТО) при этом составляет от 1 до 4 недель (Provan D. et al. 2010; Масчан А. А. и соавт. 2010). Основной тактикой терапии при рецидивах заболевания являлось повторное назначение курсов ГКС, приводящих к целому ряду осложнений, таких как сахарный диабет, тяжелые формы артериальной гипертонии, остеопороз, инфекции и другие. В 30–40 % случаев хронической ИТП ГКС оказываются неэффективными или имеются противопоказания к их применению (Provan D. et al. 2019). В качестве второй линии терапии при резистентности к ГКС ранее выполнялась спленэктомия. При том, что частота первичного ответа после спленэктомии может достигнуть 90 %, в итоге она оказывается не эффективной у 20 % больных, а у 2/3 первично ответивших больных в дальнейшем, в основном в течение первых четырех лет после операции, развиваются рецидивы ИТП. Проведение спленэктомии также сопряжено с высоким риском развития осложнений (кровотечения, тромбозы, инфекции) (Vianelli N. et al. 2013; Boyle S. et al 2013 Park Y. H. et al. 2016; Guan Y. et al. 2017; Todd S. et al. 2020).

Открытие тромбопоэтина (ТПО) и понимание регуляции продукции тромбоцитов привело к разработке агонистов рецепторов ТПО (аТПОр), способных имитировать биологический эффект ТПО (Kaushansky K. 1995; Kuter D.J. 2007; Nurden A.T. et al. 2009; Масчан А. А. и соавт. 2009). Относящиеся к этой группе препараты ромиплостим и элтромбопаг показали высокую эффективность и приемлемый профиль безопасности при долгосрочном применении у пациентов с резистентной ИТП как со спленэктомией в анамнезе, так и без нее (Kuter D.J et al 2013; Wong R.S.M. et al. 2017). Сообщений об эффективности и безопасности применения аТПОр у пациентов с ИТП вне рандомизированных клинических исследований крайне мало, а данных применения препаратов на большой когорте пациентов с длительным периодом наблюдения практически нет. Поэтому долговременная эффективность и токсичность препаратов этой группы остаются не до конца изученными. Вместе с тем, существует много нерешенных вопросов,

касающихся непосредственного выбора аТПОр для конкретного пациента на каждом этапе лечения при резистентных формах ИТП (Provan D. et al 2019, Neunert C. et al 2019). Открытыми остаются вопросы преодоления резистентности к первично назначенному аТПОр путем переключения на альтернативный препарат, а также возможности сохранения долгосрочной ремиссии при отмене аТПОр в случае достижения стабильного тромбоцитарного ответа. Немногочисленные зарубежные публикации, освещающие эти вопросы, охватывают лишь небольшие когорты пациентов и различаются по критериям включения больных в исследование. Поэтому такие подходы к терапии требуют более тщательного изучения.

### **Степень разработанности темы диссертации**

Лечение резистентных форм ИТП до настоящего времени является одной из сложных задач для гематологов. По данным клинических рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, а также по результатам непрямых сравнительных исследований ромиплостим и элтромбопаг показали сходную клиническую эффективность (Cooper K. et al. 2014; Zhang J. et al. 2018). Но предикторы эффективности того или другого препарата до настоящего времени не определены. Являясь препаратами одного терапевтического класса, ромиплостим и элтромбопаг все же различаются по структуре, месту связывания с рецептором тромбопоэтина, способу введения, а также не абсолютно идентичными побочными эффектами. В литературе опубликован ряд ретроспективных и несколько наблюдательных исследований по эффективной смене аТПОр (Gonzalez-Porrás J.R. et al. 2019; Cooper N. et al. 2024). Проспективных и прямых сравнительных исследований по эффективности различной последовательности переключения аТПОр не опубликовано.

Терапия аТПОр, изначально предполагающая долгосрочное непрерывное лечение, у части больных (около 30%) может быть сокращена вплоть до полной отмены с последующим сохранением ТО без лечения (Newland A. et al. 2018; Mahevas M. et al. 2021; Lucchini E. et al. 2021). При этом на сегодняшний день рандомизированных исследований в этой области нет, а немногочисленные одноцентровые нерандомизированные исследования включают лишь небольшое число пациентов (Cervinek L. et al. 2015). Рекомендации по снижению/отмене аТПОр имеется в ограниченном количестве и основаны на реальном клиническом опыте и мнении экспертов по ИТП на основе метода Delphi (Barlassina A. et al. 2023).

### **Цель исследования**

Провести проспективный анализ долгосрочной эффективности применения препаратов группы агонистов рецепторов тромбопоэтина у больных с резистентным течением первичной иммунной тромбоцитопении, возможности их отмены в случае достижения стойкого тромбоцитарного ответа.

### **Задачи исследования**

1. Оценить долгосрочную эффективность применения препаратов группы агонистов рецепторов тромбопоэтина (ромиплостим и элтромбопаг) у

пациентов с первичной иммунной тромбоцитопенией, резистентных к стандартной терапии.

2. Определить клинико-гематологические факторы прогноза эффективности терапии агонистами рецепторов тромбопоэтина.

3. Оценить эффективность смены агонистов рецепторов тромбопоэтина на альтернативные в случае резистентности к предшествующему препарату этой группы.

4. Изучить возможность и условия прерывания терапии агонистами рецепторов тромбопоэтина у больных иммунной тромбоцитопенией при достижении стойкого полного тромбоцитарного ответа на лечение, выявить факторы прогноза сохранения долгосрочного ответа.

5. Разработать алгоритм терапии агонистами рецептора тромбопоэтина резистентных форм первичной иммунной тромбоцитопении

#### **Научная новизна исследования**

Впервые представлен самый большой Российский опыт применения аТПОр, в том числе их последовательного переключения, у пациентов с резистентными формами ИТП при долгосрочном наблюдении на большой когорте пациентов в условиях одного центра.

Актуальны данные прямого сравнительного анализа результатов применения препаратов нового терапевтического класса – аТПОр, которые различаются по структуре, региону взаимодействия с рецептором ТПО и способом введения.

Впервые в мире на значительной когорте пациентов, обследованных в рамках одного центра, представлены данные проспективного исследования по долгосрочной отмене аТПОр при достижении полного ТО на терапию с выявлением возможных предикторов сохранения долгосрочной ремиссии после отмены.

#### **Практическая значимость исследования**

Проведенное исследование продемонстрировало долгосрочную эффективность двух препаратов одного терапевтического класса – агонистов рецептора тромбопоэтина - ромиплостима и элтромбопага у пациентов с резистентной первичной ИТП при их прямом сравнительном анализе в рамках нерандомизированного исследования. В процессе анализа выявлены клинико-гематологические факторы прогноза долгосрочной эффективности этих препаратов, а также продемонстрирована эффективность смены агонистов тромбопоэтинового рецептора в случае неэффективности применения предшествующего препарата этой группы, что крайне значимо для выработки тактики лечения больных с данной патологией.

В данной работе определены возможность и условия отмены лечения аТПОр больных первичной ИТП и выявлены клинико-гематологические факторы прогноза возможности сохранения долгосрочного ответа после прекращения терапии, что позволит расширить представления о показаниях к отмене аТПОр и ожидаемых сроках сохранения ремиссии без лечения, что безусловно представляет важность для работы клинициста.

### **Методология и методы исследования**

Методология научно-квалификационного исследования базируется на долгосрочном анализе результатов лечения значительного количества пациентов с первичной иммунной тромбоцитопенией на основе проспективно получаемых клинических и лабораторно-инструментальных данных.

В работе применены современные статистические и другие научные методы доказательной медицины.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Терапия агонистами тромбопоэтинового рецептора первичной иммунной тромбоцитопении, резистентной к стандартному лечению, позволяет достигнуть высокого уровня стабильного тромбоцитарного ответа. Предикторами достижения тромбоцитарного ответа на терапию ромиплостимом являются количество линий терапии до назначения ромиплостима, факт спленэктомии в анамнезе.

2. Резистентность к агонистам тромбопоэтинового рецептора преодолевается сменой терапии на агонист тромбопоэтинового рецептора с другим механизмом воздействия.

3. Стойкая ремиссия иммунной тромбоцитопении без применения лекарственной терапии достижима у больных с полным стабильным тромбоцитарным ответом, полученным при применении агонистов тромбопоэтинового рецептора во второй и последующих линиях терапии.

4. Разработанный алгоритм лечения первичной иммунной тромбоцитопении с использованием агонистов рецептора тромбопоэтина, их смены при наличии резистентности к первично назначенному агонисту рецептора тромбопоэтина, отмены лечения в случае достижения полного тромбоцитарного ответа, позволит преодолеть резистентность к лечению и в дальнейшем использовать тактику наблюдения без терапии.

### **Степень достоверности, публикации и апробация диссертации**

Степень достоверности подтверждена проведением достаточного числа клинических наблюдений (456 пациентов), использованием современных и информативных методов исследования, адекватной статистической обработкой полученных результатов.

Полученные результаты были представлены в виде стендовых и устных докладов, тезисов на отечественных и международных конференциях, конгрессах. По теме диссертации опубликованы 13 научных работ, в том числе 5 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации результатов диссертационных исследований; 8 тезисов.

Работа была представлена и апробирована на заседании кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии ИМД ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 6-1 от 10 сентября 2024 года).

### **Личный вклад автора**

Автор непосредственно принимал участие в определении задач работы, составлении плана исследования, протокола, создании дизайна исследования.

Диссертант проанализировал отечественные и зарубежные литературные источники. Автор принимал участие в обследовании, диагностике, лечении и наблюдении включенных в исследование пациентов. В процессе работы диссертантом были проведены сбор и анализ данных историй болезни, амбулаторных карт, выписок из медицинской документации, автор лично заполнял электронную базу данных больных ИТП, участвовал в обработке полученных результатов, статистических исследованиях, разработке алгоритма лечения агонистами рецептора тромбopoэтина пациентов с резистентными формами ИТП.

### **Структура и объем работы**

Диссертационная работа изложена на 135 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания методов исследования, характеристики пациентов, результатов исследования, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Библиография содержит 147 источников литературы. Работа включает 36 рисунков и 8 таблиц.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Исследование проведено на базе кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии Института материнства и детства ФГАОУ ВО «Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ в ГБУЗ «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П.Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы» (договор о сотрудничестве №12сд/24в).

### **Характеристика исследуемой группы пациентов**

В исследование было включено 456 больных с резистентными формами ИТП, которым были назначены ромиплостим или элтромбопаг в качестве 1 линии аТПОр (аТПОр-1). Из них 127 (28%) мужчин и 329 (72%) женщин. Медиана возраста в момент верификации диагноза составила 53 (1-90) года, на дату начала терапии аТПОр-1 - 59 (9-91) лет. Пациентов с установленным диагнозом ИТП в возрасте до 18 лет наблюдали педиатры, некоторым из них терапия аТПОр-1 была инициирована детскими гематологами. По достижении 18 лет больные продолжали наблюдение и лечение у взрослых гематологов. Медиана времени от диагностики ИТП до назначения аТПОр-1 составила 17 (1 - 730) месяцев. Медиана количества тромбоцитов перед началом терапии аТПОр-1 соответствовала  $20 (1 - 49) \times 10^9/\text{л}$ . С хронической ИТП было 262 (57%) пациента, с персистирующей - 108 (24%), с острой - 86 (19%) больных. До назначения аТПОр-1 одну линию терапии получили 336 (74%), две и более - 120 (26%) больных. Спленэктомия была выполнена 45 (10%) пациентам. В качестве первой линии терапии пациенты получали ГКС (преднизолон, дексаметазон) или ВВИГ. В качестве второй и последующих линий были использованы такие препараты как: ритуксимаб, ВВИГ, интерфероны, винкристин, циклоспорин, циклофосфамид.

Основным показанием к началу лечения аТПОр являлось наличие

выраженной тромбоцитопении (тромбоциты  $30 \times 10^9/\text{л}$  и менее) и геморрагические проявления. Выбор между ромиплостимом и элтромбопагом осуществлялся в основном случайным образом (доступность каждого из препаратов в момент назначения).

Из 456 пациентов с резистентной формой ИТП ромиплостим был назначен 339 больным, элтромбопаг – 117. Группы больных, получавших ромиплостим и элтромбопаг были сопоставимы между собой по полу, возрасту на этапе верификации диагноза и на момент начала терапии аТПОр-1, числу тромбоцитов перед назначением аТПОр-1, количеству линий терапии, проведенных спленэктомий до назначения аТПОр-1, однако в группе больных, получавших элтромбопаг, наблюдалось несколько больше (67%) пациентов с хронической стадией заболевания, по сравнению с получавшими ромиплостим (54%). Сопоставимость групп позволила провести прямой сравнительный анализ эффективности этих двух препаратов.

Начальная доза ромиплостима составила 1 - 3 мкг/кг, препарат назначали еженедельно подкожно с постепенной эскалацией дозы до 10 мкг/кг в случае неудачи терапии. Элтромбопаг применяли перорально 1 раз в сутки в дозе 50 мг, в случае отсутствия эффекта дозу повышали до 75 мг в сутки.

Результативность проводимой терапии оценивали по количеству тромбоцитов. Под тромбоцитарным ответом (ТО) на терапию согласно стандартизированным международным критериям понимали количество тромбоцитов  $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$ , под полным тромбоцитарным ответом (ПТО) -  $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ . Минимальным тромбоцитарным ответом (МТО) в настоящем исследовании считали количество тромбоцитов -  $\geq 30 - < 50 \times 10^9/\text{л}$ , частичным тромбоцитарным ответом (ЧТО) -  $\geq 50 - < 100 \times 10^9/\text{л}$ . Период времени от назначения аТПОр до момента достижения ТО (МТО, ЧТО, ПТО) обозначали как время ответа на терапию. Отсутствие ответа на лечение аТПОр диагностировали при недостижении повышения количества тромбоцитов  $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$  в течение 4 недель применения аТПОр в максимально допустимых дозах. Снижение количества тромбоцитов  $< 30 \times 10^9/\text{л}$  в условиях проводимой терапии после ранее достигнутого ТО расценивали как потерю ответа.

Период времени от даты назначения аТПОр до потери ТО, либо, в случае сохранения достигнутого ТО до момента последнего визита больного, расценивали как время длительности наблюдения.

Под выживаемостью без событий (ВБС) понимали показатель вероятности дожития при отсутствии: отмены терапии из-за неэффективности препарата, серьезных нежелательных явлений, сопутствующих заболеваний, смерти. Под общей выживаемостью (ОВ) подразумевали показатель вероятности дожития от момента назначения аТПОр.

При резистентности к ромиплостиму или элтромбопагу, при получении информированного согласия больного, пациентов переводили с первого аТПОр (аТПОр-1) на другой аТПОр (аТПОр-2) (с ромиплостима на элтромбопаг или с элтромбопага на ромиплостим).

В случае достижения в процессе терапии аТПОр-1 стабильного в течение 4-х и более недель ПТО, а также при получении информированного

согласия пациента, с целью дальнейшей отмены лечения, дозу аТПОр-1 постепенно уменьшали. Снижение дозы аТПОр-1 проводилось индивидуально в следующем режиме: уменьшение еженедельной дозы ромиплостима на 1мкг/кг при количестве тромбоцитов  $100 \times 10^9/\text{л}$  и выше до минимальной еженедельной дозы 1 мкг/кг, в случае применения элтромбопага дозу снижали на 25 мг/сутки при тромбоцитах  $100 \times 10^9/\text{л}$  и выше до минимальной дозы 25 мг/сутки. Далее терапию ромиплостимом или элтромбопагом прекращали, проводя в дальнейшем регулярное динамическое наблюдение пациентов и контролируя показатели гемограммы. Время от момента отмены аТПОр-1 до потери ТО или до даты последнего визита пациента рассматривали как время сохранения ремиссии без терапии.

### **Методы исследования**

На этапе установления/подтверждения диагноза ИТП проводили сбор жалоб, анамнеза (включая семейный), объективный осмотр пациента, лабораторно – инструментальное обследование с целью исключения заболеваний/состояний, способных вызывать вторичные тромбоцитопении [Меликян А.Л. и соавт. 2016, 2017].

После назначения аТПОр всем пациентам проводили контроль гемограммы с определением количества тромбоцитов методом Фонио 1 раз в неделю на начальных этапах эскалации дозы препарата с целью подбора индивидуальной дозы аТПОр для конкретного пациента до достижения ТО, а также на этапе снижения дозы препарата при достижении ПТО с целью подбора минимально эффективной дозы препарата для сохранения ПТО. На этапе лечения аТПОр с подобранной дозой аТПОр контроль гемограммы проводили в режиме 1 раз в месяц. В случае потери ТО на подобранной (не максимальной) дозе аТПОр в процессе всего периода ее повышения проводили контроль количества тромбоцитов 1раз в неделю. Во всех случаях потери ответа проводили морфологическое, цитогенетическое, иммунофенотипическое исследование костного мозга (трепанобиоптат и аспират). С целью выявления возможной токсичности аТПОр контролировали биохимические показатели крови 1 раз в месяц.

### **Статистические методы исследования**

Анализ результатов исследования осуществлен в апреле 2024 года. Сбор и анализ данных проведены в программе Microsoft Excel 14 в составе пакета Microsoft Office 2010. Для оценки характеристик исследуемых групп, длительности терапии, частоты достижения ТО использованы методы описательной статистики (среднее значение, медиана, минимум, максимум, интервал). Для сравнения показателей использован непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Графики выживаемости построены методом Каплана-Майера. Графики достижения ТО построены обратной функцией метода Каплана-Майера. Проверка статистической значимости (p-value) показателей, характеризующих в исследовании сравнительную эффективность терапии, проводили методом логарифмического рангового теста (лог-ранг-теста) с расчетом критерия  $\chi^2$  Пирсона. Оценку степени и характера взаимосвязи

параметров проводили методом корреляции с построением диаграмм размаха и рассеивания, построением функции логарифмической аппроксимации и расчетом ее достоверности  $R^2$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Результаты долгосрочной эффективности применения препаратов группы агонистов рецептора тромбопоэтина (ромиплостим и элтромбопаг) у пациентов с первичной иммунной тромбоцитопенией

В качестве терапии аТПОр-1 ромиплостим получили 339 больных, элтромбопаг – 117 пациентов. Медиана длительности лечения аТПОр-1 составила 75 (1 - 583) недель для общей группы: 78 (1 - 583) недель для ромиплостима и 59 (1 - 572) недель для элтромбопага. При этом 85% пациентов в обеих группах получили аТПОр-1 в течении трех и более месяцев: ромиплостим 286 (85 %) больных, элтромбопаг – 100 (85 %) пациентов.

Медиана средней недельной дозы ромиплостима составила 4 (1 - 10) мкг/кг, максимальной недельной дозы - 6 (1 - 10) мкг/кг; для элтромбопага медиана как средней недельной дозы, так и максимальной недельной дозы - 50 мг/сутки (25 - 75 мг и 25 - 100 мг соответственно).

В процессе лечения аТПОр-1 ТО был достигнут в 89 % (n = 405) случаев, при этом ПТО - в 74 % (n = 338). У пациентов, получавших ромиплостим, частота достижения ТО и ПТО была выше - 90 % (n = 306) и 79 % (n = 267) - по сравнению с больными, получавшими элтромбопаг - 85 % (n = 99) и 61 % (n = 71) соответственно (Рисунок 1).

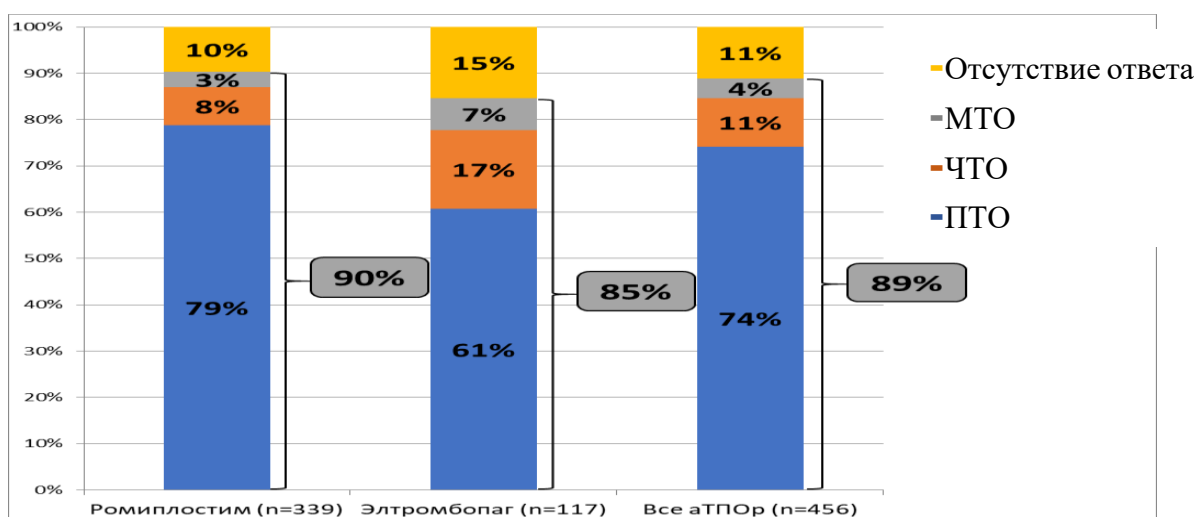


Рисунок 1 - Частота достижения тромбоцитарного ответа на терапию аТПОр-1

При применении ромиплостима частота и скорость достижения ТО была статистически значимо выше по сравнению с элтромбопагом на протяжении всего периода достижения ответа (для МТО -  $p = 0,0004$ , ЧТО -  $p = 0,0002$ , ПТО -  $p = 0,0002$ ).

Ко времени проведения анализа результатов настоящего исследования у 55% (n = 253) пациентов в общей группе сохранялся стойкий ТО. В группе, получавших ромиплостим этот показатель составил 59% (n = 200) и в группе,

получавших элтромбопаг - 45% (n = 53) (Рисунок 2).

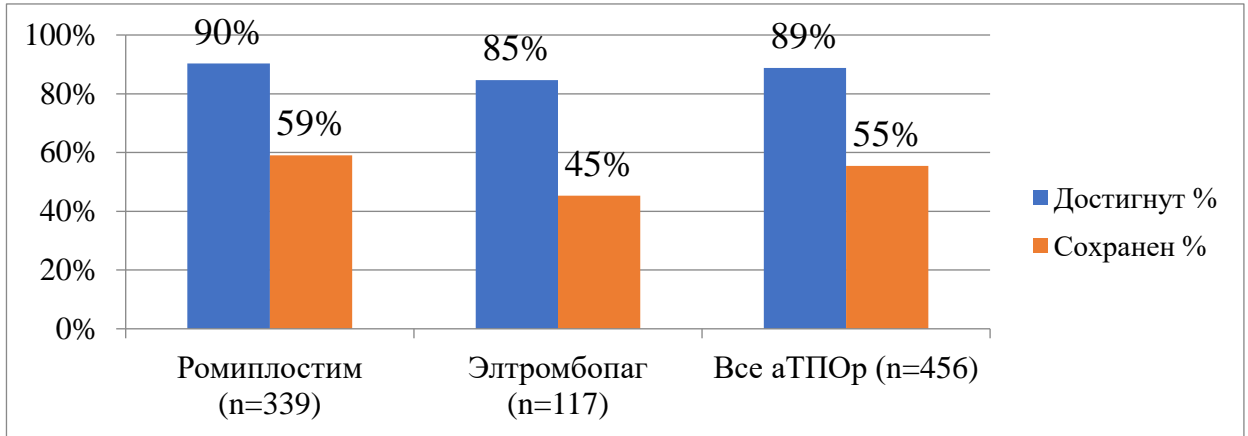


Рисунок 2 - Достижение и сохранение ТО при терапии аТПОр-1

Основными причинами прекращения терапии явились: первичное отсутствие ТО или его потеря на фоне исходно эффективной терапии. Лечение аТПОр-1 прекращено у 93 (27%) пациентов, получавших ромиплостим и у 52 (45%) больных - элтромбопаг. Первичная резистентность к ромиплостиму зафиксирована в 10% (n = 33) случаев, к элтромбопагу - в 15% (n = 18). Потеря ответа отмечена у 27 (8%) больных при терапии ромиплостимом и 21 (18%) - элтромбопагом. Другими причинами отмены терапии ромиплостимом и элтромбопагом явились: нежелательные явления 3-4 степени - 6 (2%) и 1 (1%), сопутствующие заболевания - 1 (< 1%) и 0 (0%), беременность - 1 (< 1%) и 0 (0%), отказ от терапии - 0 (0%) и 1 (1%), отсутствие препарата - 6 (2%) и 4 (3%), гибель пациентов по причине, не связанной с ИТП - 19 (5%) и 7 (6%) соответственно. Продолжают лечение аТПОр-1: ромиплостимом - 48% (n = 164), элтромбопагом - 26% (n = 31). У части пациентов обеих групп, достигших и сохранявших стойкий ПТО, была произведена отмена аТПОр-1 с последующим наблюдением без лечения: ромиплостим отменен 82 (24%) больным, элтромбопаг - 34 (29%) пациентам.

Десятилетняя ОВ независимо от применяемого препарата составила 86%. Причины гибели пациентов не были связаны с основным заболеванием и применением аТПОр (Рисунок 3).

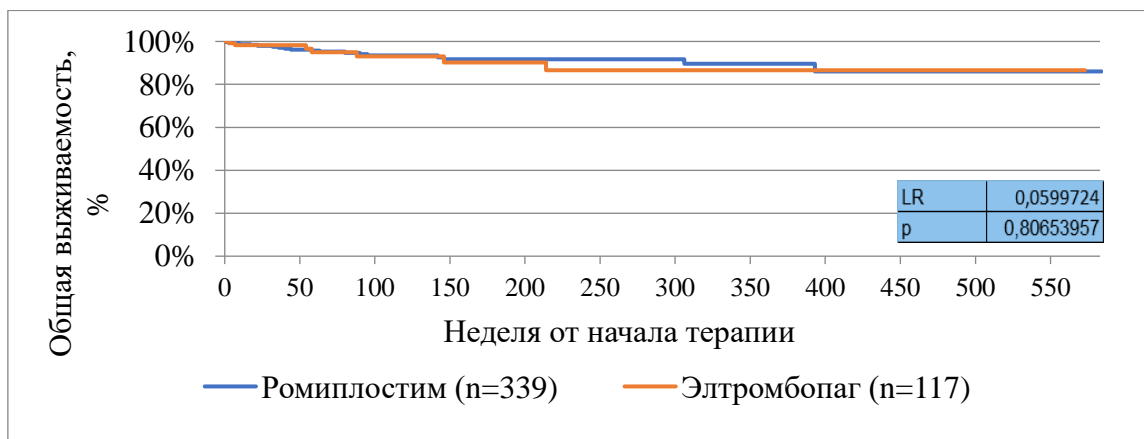


Рисунок 3 - Общая выживаемость при терапии аТПОр-1

## Определение клинико-гематологических факторов прогноза эффективности агонистов рецептора тромбопоэтина

С целью определения возможных предикторов достижения ТО при терапии ромиплостимом и элтромбопагом исследован ряд факторов, таких как: возраст пациентов, стадия заболевания, количество линий терапии до назначения аТПОр-1, факт спленэктомии в анамнезе.

Для определения возможного влияния возраста на достижение ТО при терапии ромиплостимом и элтромбопагом, пациенты были разделены на 3 группы: моложе 40 лет ( $n = 79 / n = 35$ ), от 40 до 60 ( $n = 101 / n = 33$ ) старше 60 ( $n = 159 / n = 49$ ). Статистически значимых различий в частоте достижения ТО в этих возрастных группах получено не было: при терапии ромиплостимом - 87 %, 89 %, 92 %, элтромбопагом – 80 %, 80 %, 80 % соответственно.

Также не было выявлено достоверного влияния стадии заболевания (острая, персистирующая, хроническая) на получение ТО. При лечении ромиплостимом частота достижения ТО в зависимости от стадии заболевания составила 90 %, 90 %, 98 %, элтромбопагом - 84 %, 86 %, 78 % соответственно. При этом, в группе лечения ромиплостимом отмечена тенденция к различиям частоты достижения ТО у пациентов с хронической и острой ИТП ( $p = 0,07$ ) и у больных с персистирующей и острой стадией заболевания ( $p = 0,07$ ). Для элтромбопага таких тенденций не наблюдалось.

Достоверно значимыми, влияющими на достижение ТО при терапии ромиплостимом, оказались два фактора: количество линий терапии до назначения аТПОр-1 и факт спленэктомии в анамнезе. ТО был достоверно выше у пациентов с одной линией терапии в анамнезе - 89 % по сравнению с двумя и более линиями лечения - 83 % ( $p = 0,03$ ) (Рисунок 4).

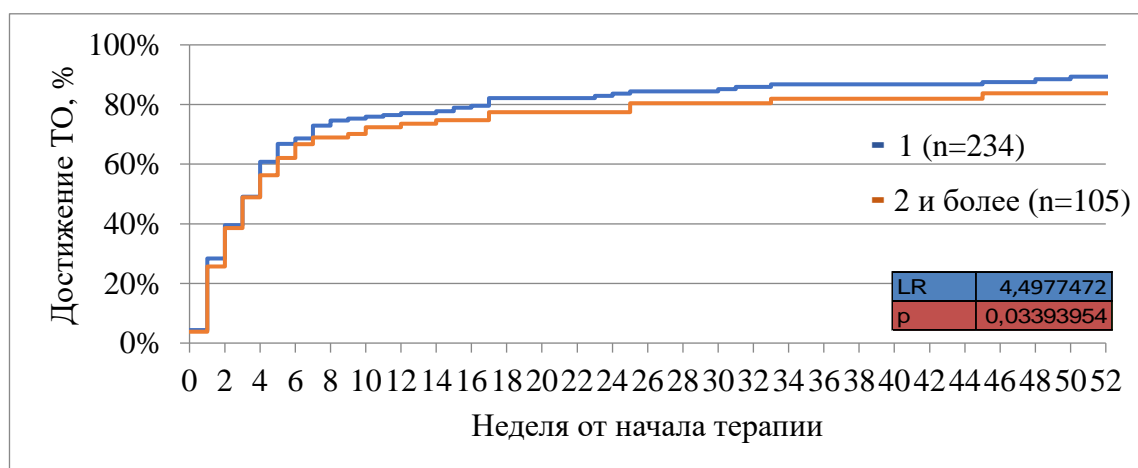


Рисунок 4 - Время достижения ТО при терапии ромиплостимом в зависимости от количества линий терапии до назначения аТПОр-1

В группе пациентов, получавших ромиплостим, частота достижения ТО была значимо выше у больных без спленэктомии (81%) по сравнению со спленэктомизированными пациентами (72%) ( $p = 0,02$ ) (Рисунок 5).

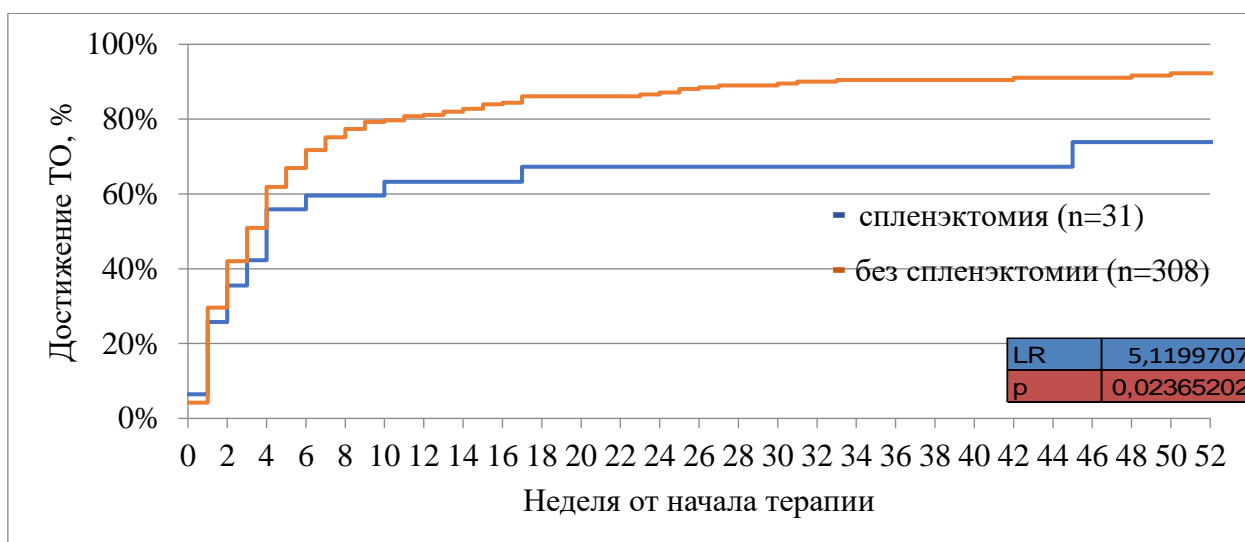


Рисунок 5 - Время достижения ТО ( $PLT > 30 \times 10^9 / л$ ) при терапии ромиплостимом в зависимости от факта спленэктомии в анамнезе

В группе пациентов, получавших элтромбопаг, достоверной разницы в получении ТО у пациентов с одной (86%) или двумя и более (78%) линиями терапии в анамнезе не отмечено ( $p = 0,9$ ). Факт спленэктомии у этих больных также не повлиял на достижение ТО, который у спленэктомизированных пациентов составил 63%, а при сохраненной селезенке – 82% ( $p = 0,5$ ).

#### **Результаты смены агонистов рецептора тромбоцитина (на альтернативный при резистентности к первично назначенному)**

Учитывая тот факт, что ромиплостим и элтромбопаг, являясь препаратами одного терапевтического класса, все же имеют различия, в случаях резистентности к первично назначенному аТПОр-1 в нашем исследовании применялась тактика переключения на альтернативный - аТПОр-2. Среди пациентов, не ответивших на лечение аТПОр-1 или потерявших ранее достигнутый ТО, выделена группа из 59 больных. Переключение аТПОр производили в зависимости от первично назначенного препарата: с ромиплостима на элтромбопаг - 25 (42%) пациентов, с элтромбопага на ромиплостим – 34 (58%). Обе группы были сопоставимы между собой по демографическим характеристикам, длительности терапии аТПОр-1, медиане количества тромбоцитов на момент переключения на аТПОр-2. Все пациенты до применения аТПОр-1 получили ГКС (в основном в качестве первой линии лечения). В 75% ( $n = 44$ ) случаев один из аТПОр-1 был применен в качестве второй линии терапии (всего две линии терапии перед переключением). 15 пациентам (25%) до перевода на аТПОр-2 было проведено три и более линий терапии. Пациенты в данной подгруппе перед аТПОр-1 (помимо ГКС) получали лечение: ВВИГ, ритуксимабом, интерфероном- $\alpha$ , винкристином, циклофосфамидом, у 10 (17%) больных была выполнена спленэктомия. В группе больных, переведенных с ромиплостима на элтромбопаг, было несколько больше пациентов, получивших три и более линий терапии до назначения аТПОр-2 (32%) и со спленэктомией в анамнезе (24%) и по сравнению с группой

больных, переключенных с элтромбопага на ромиплостим - 20% и 12% соответственно.

Медиана длительности лечения после перевода на аТПОр-2 в общей группе составила 56 (2 - 457) недель, в группе переключения на ромиплостим - 108 (3 - 457), элтромбопаг - 30 (2 - 252) недель. ТО в общей группе получен в 76% случаев, ПТО - в 54%, не ответили на лечение - 24% больных. При переключении с элтромбопага на ромиплостим эти показатели составили 91%, 65% и 9%, при переводе с ромиплостима на элтромбопаг - 56%, 40% и 44% соответственно (Рисунок 6).

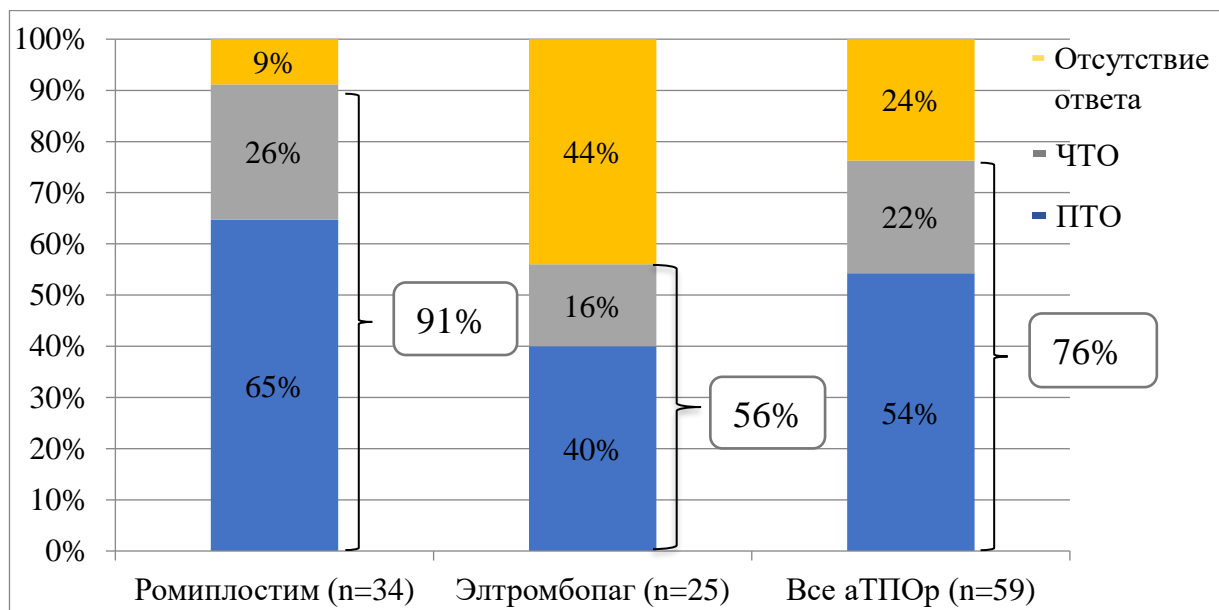


Рисунок 6 - Частота достижения разного уровня тромбоцитарного ответа после переключения на аТПОр-2

К моменту проведения анализа результатов данного исследования в общей когорте больных, переведенных на альтернативный аТПОр-2 (n = 59), ТО сохранился в 61% (n = 36) случаев, в группе перевода на ромиплостим - в 79% (n = 27), в группе перевода на - в 36% (n = 9) случаев (Рисунок 7).

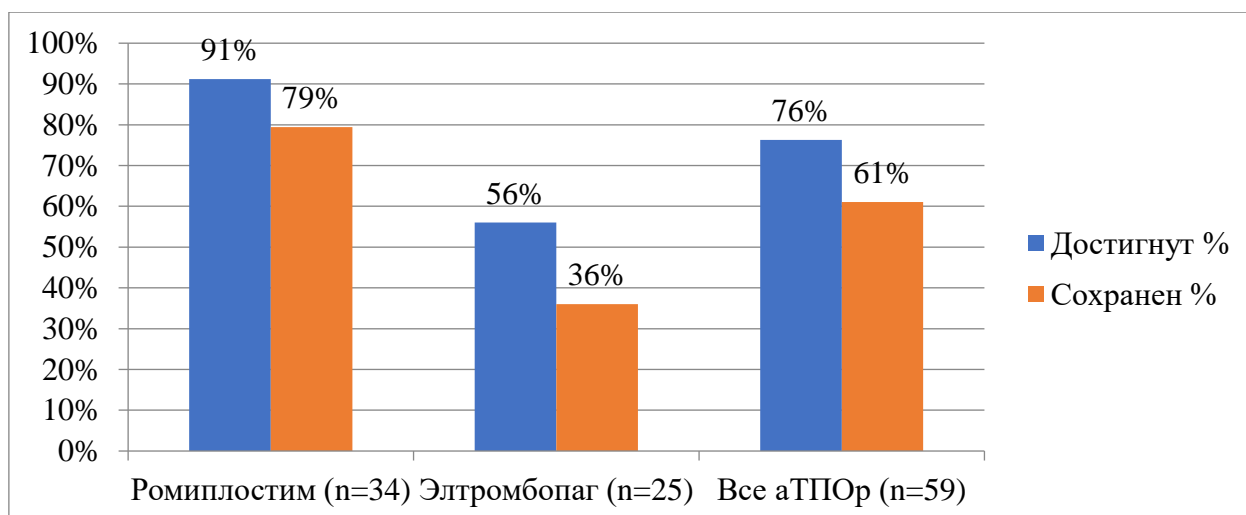


Рисунок 7 – Частота достижения и сохранения ТО при терапии аТПОр-2

Статистически значимых различий показателей ОВ после смены терапии на альтернативный аТПОр-2 выявлено не было ( $p = 0,87$ ).

### **Результаты наблюдательной тактики без лечения больных иммунной тромбоцитопенией, достигших полный тромбоцитарный ответ при терапии агонистами рецептора тромбопоэтина**

С целью определения возможности отмены аТПОр-1 с последующим сохранением ТО без лечения, из общей группы 456 больных с ИТП, получавших терапию одним из аТПОр-1, сформирована группа из 116 пациентов, у которых в процессе терапии аТПОр-1 был достигнут стабильный ПТО (сохранение ПТО в течение не менее 4-х недель) и предоставивших информированное согласие на отмену терапии аТПОр с дальнейшим наблюдением без лечения. Отмена ромиплостима произведена у 82 пациентов, элтромбопага - у 34. Группы были сопоставимы между собой по демографическим характеристикам, длительности заболевания до назначения аТПОр-1, медиане количества тромбоцитов в момент назначения аТПОр-1. Отмечено несколько большее число пациентов с хронической стадией заболевания в группе больных, получавших элтромбопаг (76 %) по сравнению с группой, получавших ромиплостим (58 %) и немного превосходящее число «предлеченных» больных (две и более линий терапии в анамнезе) до назначения ромиплостима - 29 % (элтромбопага - 21 %).

Медиана продолжительности лечения ромиплостимом составила 32 (1 - 524) недели и 48 (3 - 312) недель - элтромбопагом. Практически все пациенты получали терапию аТПОр-1 (ромиплостимом или элтромбопагом) до отмены в течение не менее трех (три и более) месяцев. Средненедельная доза ромиплостима составила 4 (1 - 10) мкг/кг 1 раз в неделю, элтромбопага - 50 (25 - 75) мг ежедневно. Медиана максимальной недельной дозы ромиплостима - 6 (1 - 10) мкг/кг, элтромбопага - 50 (25 - 100) мг. Медиана количества тромбоцитов на дату прекращения терапии аТПОр-1 для ромиплостима составила  $134 \times 10^9/\text{л}$  ( $100 - 1164 \times 10^9/\text{л}$ ), для элтромбопага -  $160 \times 10^9/\text{л}$  ( $100 - 359 \times 10^9/\text{л}$ ) (Таблица 1).

Таблица 1 - Характеристика продолжительности терапии аТПОр и применяемой дозы ромиплостима и элтромбопага в группе больных с отменой аТПОр

Показатель	Ромиплостим (n = 82)	Элтромбопаг (n = 34)
Медиана длительности терапии аТПОр-1 до отмены терапии, недель (интервал)	32 (1 - 524)	48 (3 - 312)
Число пациентов, длительность терапии аТПОр-1 $\geq 3$ мес., n (%)	78 (95%)	34 (100%)
Медиана средней недельной дозы, ЕИ (интервал)	4 (1 - 10) мкг/кг	50 (25 - 75) мг

Продолжение таблицы 1

Показатель	Ромиплостим (n = 82)	Элтромбопаг (n = 34)
Медиана максимальной недельной дозы, ЕИ (интервал)	6 (1 – 10) мкг/кг	50 (25 - 100) мг
Медиана тромбоцитов перед отменой терапии аТПОр-1, $\times 10^9$ /л (интервал)	134 (100 - 1164)	160 (100 - 359)

К моменту оценки результатов прекращения терапии аТПОр-1 в общей когорте ТО сохранялся у 59 % пациентов (n = 68). Медиана длительности сохранения ТО после прекращения терапии аТПОр-1 ко времени завершения исследования составила в общей группе 230 (12 - 499) недель. Максимальное время сохранения ТО с отсутствием геморрагического синдрома без терапии составило 9,5 лет. Наиболее ранняя потеря ТО случилась на 12 неделе наблюдения пациентов без терапии, наиболее поздняя потеря – на 320 неделе, т.е. через 6 лет после отмены аТПОр-1. В группе больных с отменой ромиплостима ТО сохранялся в 60 % (n = 49) случаев при медиане длительности его сохранения 209 (13 - 499) недель, в группе пациентов с отменой элтромбопага эти показатели составили 59 % (n = 20) и 245 (12 - 355) недель соответственно (Рисунок 8). Не отмечено достоверных различий в показателях выживаемости без потери ТО в период без терапии в группах пациентов с отменой ромиплостима и элтромбопага (Рисунок 9).

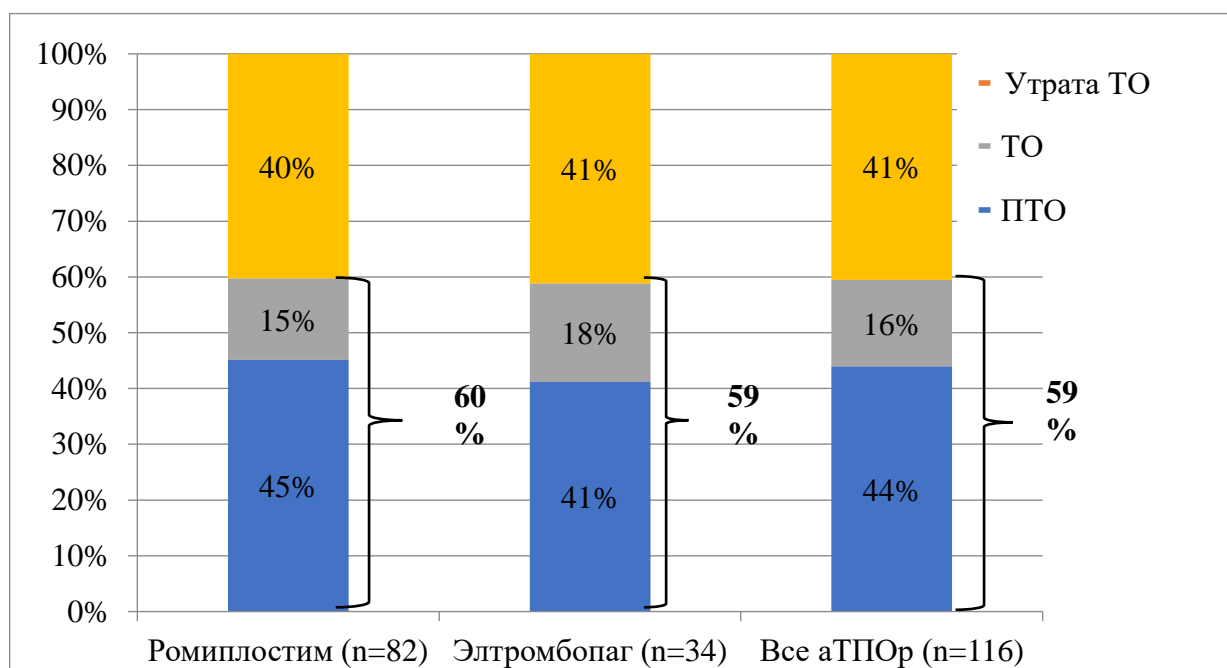


Рисунок 8 – Частота сохранения тромбоцитарного ответа у пациентов с ИТП после отмены аТПОр-1

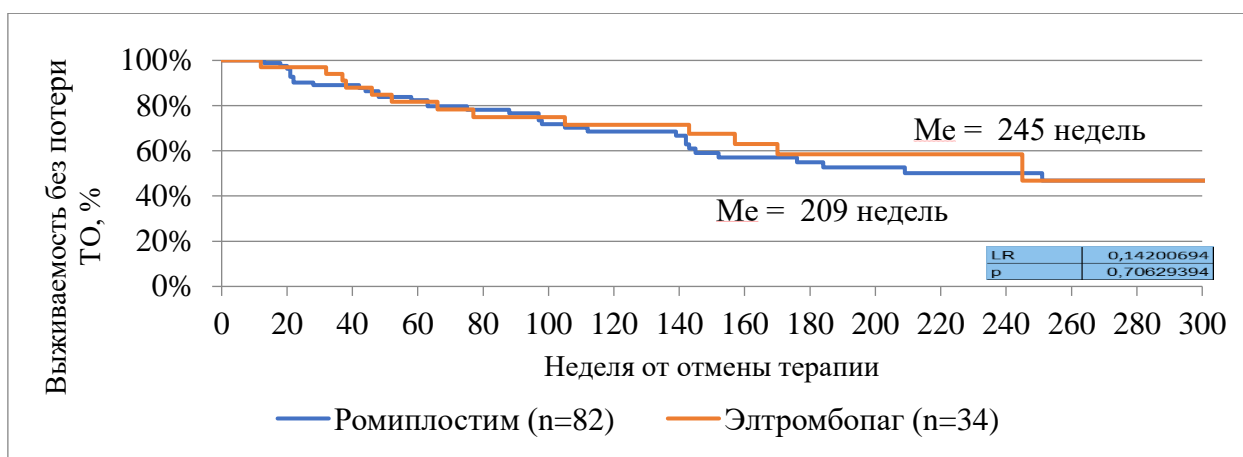


Рисунок 9 - Выживаемость без потери ТО после отмены аТПОр-1 в группах больных, получавших ромиплостим и элтромбопаг

### Факторы прогноза стабильности ремиссии первичной иммунной тромбоцитопении, полученной при терапии агонистами рецепторов тромбопоэтина, при отсутствии лечения

С целью выявления возможных предикторов сохранения ремиссии после отмены аТПОр-1 в настоящей работе проведен анализ ряда клинико-гематологических характеристик пациентов, таких как: возраст, длительность заболевания, число линий терапии до начала лечения аТПОр-1, наличие или отсутствие спленэктомии в анамнезе, длительность терапии аТПОр-1, время достижения МТО, ЧТО, ПТО, длительность достигнутого ТО и ПТО при применении аТПОр-1, уровень тромбоцитов в крови во время отмены препарата.

Единственным достоверно значимым фактором, негативно влияющим на сохранение ремиссии без лечения, оказалось количество линий терапии до начала лечения аТПОр-1: наличие одной линии имело преимущество в выживаемости без потери ТО по сравнению двумя и более линиями терапии ( $p = 0,011$ ). В первом случае медиана выживаемости без потери ТО составила 320 (12 - 490) недель, в втором - 142 (13 - 500) недели, показывая различия более чем вдвое (Рисунок 10).

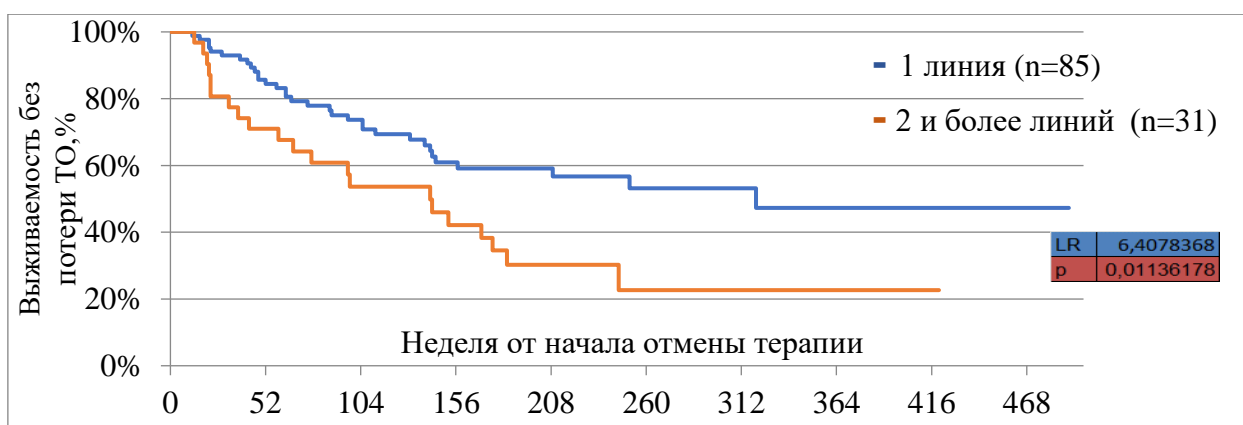


Рисунок 10 - Выживаемость без потери ТО при отмене терапии аТПОр-1 в зависимости от количества линий предшествующего лечения к моменту начала терапии аТПОр-1

При этом, для целого ряда факторов, несмотря на отсутствие статистически значимых различий выживаемости без потери ТО, наблюдали различия в медиане выживаемости без потери ТО. Так, у пациентов с длительностью заболевания до назначения аТПОр-1 менее 12 месяцев она не была достигнута, в то время как у больных с хронической стадией заболевания составила 153 недели; у пациентов без спленэктомии в анамнезе медиана соответствовала 209 неделям, в отличии от группы спленэктомированных больных - 142 недели; у пациентов, которые получали аТПОр-1 более 12 месяцев медиана равнялась 320 неделям и была почти вдвое больше по сравнению с больными, получившими аТПОр меньше этого срока - 146 недель; при длительности ПТО до отмены аТПОр  $\leq 3$  месяцев - медиана составила 33 месяца,  $>3 - < 12$  месяцев - 43 месяца,  $> 12$  месяцев - достигнута не была; в группах пациентов с количеством тромбоцитов в момент отмены аТПОр-1 более  $200 \times 10^9/\text{л}$  - медиана 320 недель, при стабильном количестве  $100 - 200 \times 10^9/\text{л}$  - 188 недель, при достигнутом, но нестабильном ПТО (нестабильное количество  $100 \times 10^9/\text{л}$ ) - 177 недель.

Ко времени проведения анализа в данном исследовании 62 (53%) пациента продолжали наблюдаться без терапии, 7 (6%) пациентов с сохраненным ТО погибли по причинам, не связанными с ИТП. 47 (41 %) потеряли ТО и им была возобновлена терапия - 31 (27%) пациенту были вновь назначены аТПОр: 25 (22 %) - тот же препарат, 6 (5 %) - другой аТПОр. Иные препараты (ГКС, ритуксимаб) были применены у 16 (14 %) больных.

Из 31 пациента, которым возобновлена терапия аТПОр, у 26 (84 %) вновь удалось достигнуть ТО, а у 22 (71 %) - ПТО (Рисунок 11).

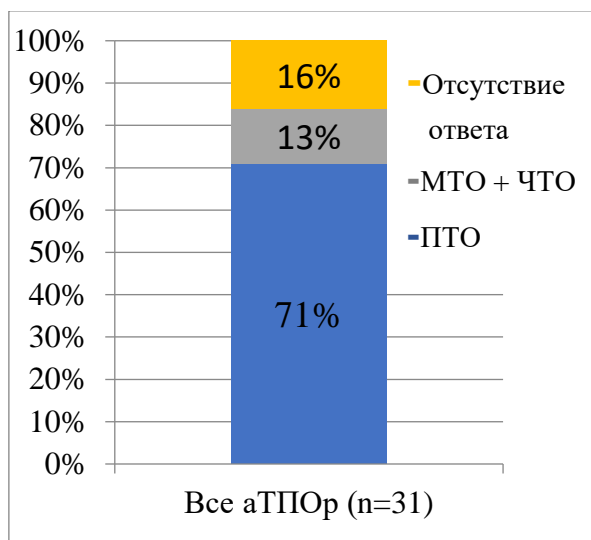


Рисунок 11. Частота достижения ТО при возобновлении терапии аТПОр после ремиссии без лечения

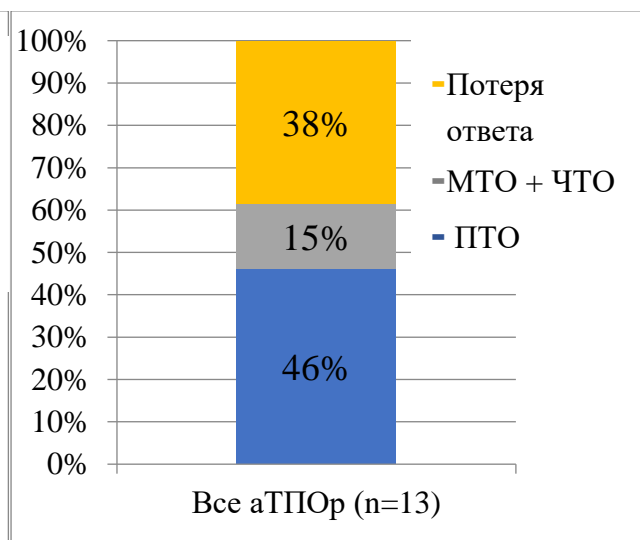


Рисунок 12 - Частота сохранения ТО при повторной отмене терапии аТПОр

### **Результаты повторной отмены аТПОр**

У ряда пациентов с потерей ТО в результате отмены аТПОр после возобновления лечения препаратами этой группы, вновь был достигнут ПТО, из них у 13 пациентов была проведена повторная попытка отмены аТПОр: у 9 больных отменили ромиплостим, у 4 - элтромбопаг. На момент проведения анализа результатов исследования сохранялся ТО без терапии у 8 (61%) больных, при этом у 6 (46%) - ПТО, из них 7 пациентов продолжали наблюдаться без лечения, 1 больной с сохраненным ТО умер по причине не связанной с ИТП. 5 (38%) пациентам, утратившим ТО, лечение возобновлено (Рисунок 12).

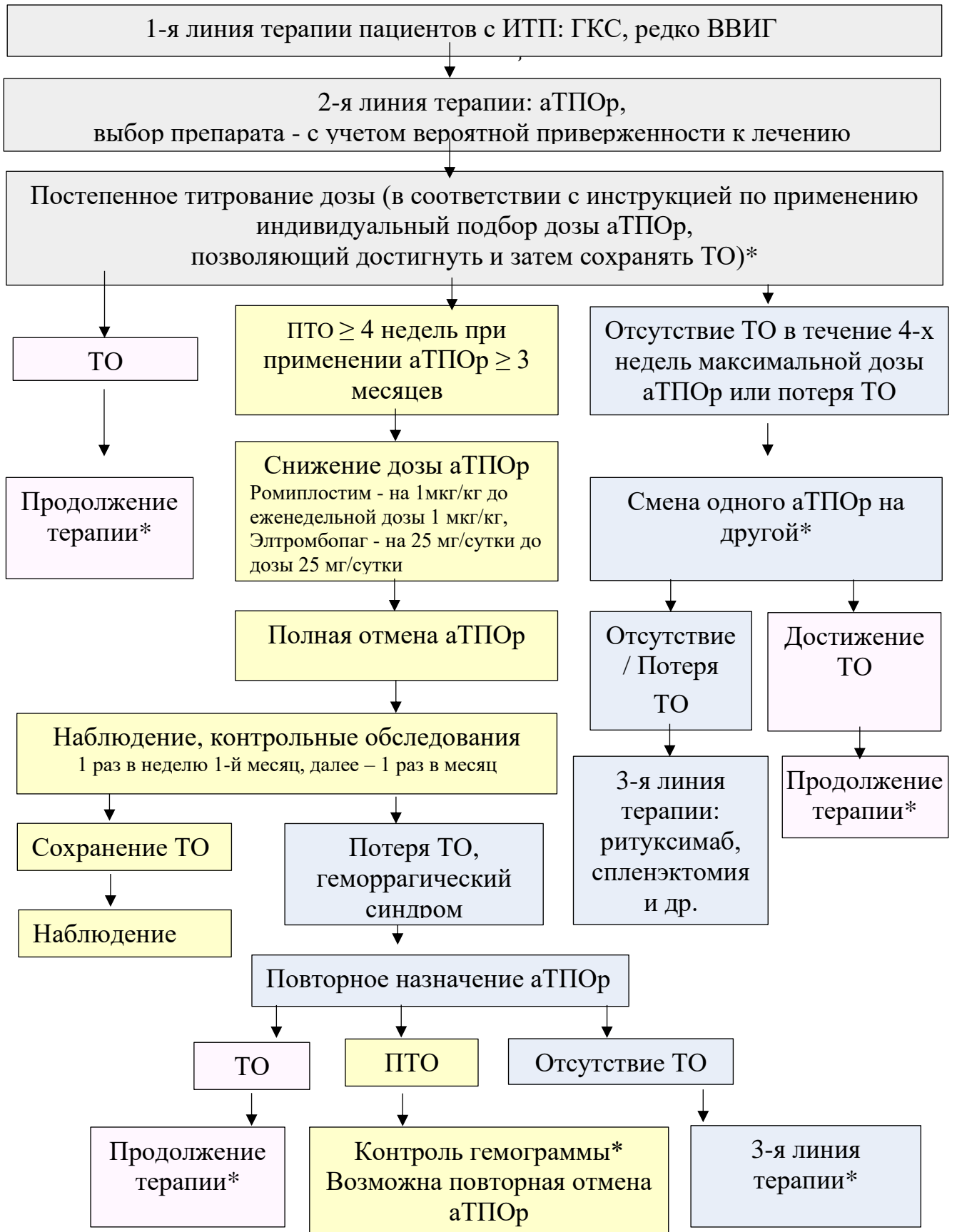
В группе больных, которым отменен ромиплостим (n = 9) ТО сохранялся у 6 (67%) пациентов и они продолжали наблюдаться без лечения при медиане длительности второй отмены аТПОр 124 (9 – 283) недели. Пациентам, у которых был потерян ответ (n = 3, (33%), терапия была возобновлена тем же аТПОр (n = 2 (22%), проведено другое лечение (n = 1 (11%).

В группе пациентов с отменой элтромбопага (n = 4) ТО сохранялся у двух (50%) больных при медиане длительности повторной отмены аТПОр 123 (44 - 186) недели. Только 1 (25%) пациент продолжал наблюдаться без лечения. Один (25%) больной со стабильным ТО умер по причине, не связанной с ИТП. Остальным 2 пациентам, потерявшим ТО, возобновили лечение: одному - тем же аТПОр, второму - назначено другое лечение (n = 1 (25%).

Таким образом, у больных с повторно достигнутым стабильным ПТО на аТПОр после возобновления терапии, возможна повторная отмена лечения, в данном исследовании при такой ситуации ремиссия сохранилась в 61 % случаев. Следует отметить, что публикаций с описанием повторных попыток отмены аТПОр в литературе не найдено, и этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Итогом проведенной работы может быть следующий алгоритм терапии резистентных форм первичной иммунной тромбоцитопении агонистами рецептора тромбопоэтина, разработанный на основании полученных результатов исследования и их интерпретации.

Алгоритм терапии агонистами рецептора тромбопоэтина резистентных форм первичной иммунной тромбоцитопении у взрослых больных



\* Контрольное лабораторное обследование – в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ИТП [Меликян А.Л. и соавт. 2023]

## ВЫВОДЫ

1. Терапия аТПОр первичной ИТП, резистентной к стандартному лечению, позволяет достигнуть высокого уровня тромбоцитарного ответа (ТО – 89%, ПТО - 74%) и сохранить его в 55% случаев при медиане времени лечения 75 (1 - 583) недель. Частота и скорость достижения ТО на аТПОр в исследуемой когорте пациентов достоверно выше в случае применения ромиплостима (ТО - 90%, медиана достижения – 3 недели), по сравнению с элтромбопагом (ТО - 85%, медиана достижения – 6 недель),  $p = 0,0004$ .
2. Отрицательными предикторами достижения ТО на терапию ромиплостимом являются 2 и более линий терапии до назначения ромиплостима ( $p < 0,03$ ), наличие спленэктомии в анамнезе ( $p < 0,02$ ).
3. Переключение с одного аТПОр на другой в случае резистентности к первоначально назначенному аТПОр, позволяет получить ТО в 76% случаев (при назначении ромиплостима – в 91%, элтромбопага – в 56%).
4. При достижении стойкого полного ТО (в течение 4 недель и более) после постепенного снижения дозы возможна полная отмена аТПОр с сохранением ТО в 59% случаев (при медиане наблюдения 230 (12 - 499) недель). Стойкий ТО после отмены аТПОр у больных с полным ТО достоверно ассоциируется с количеством линий лечения до назначения аТПОр,  $p = 0,01$ .  
При потере ТО во время ремиссии без лечения возобновление терапии аТПОр позволяет добиться повторного достижения ТО в 84% случаев. Показана возможность достижения повторной ремиссии без лечения в 61% случаев вновь достигнутого стабильного полного ТО.
5. Разработан алгоритм терапии агонистами рецептора тромбопоэтина резистентных форм первичной иммунной тромбоцитопении, который позволяет преодолеть резистентность на разных этапах лечения и в дальнейшем использовать тактику наблюдения без терапии.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

При выборе терапевтической тактики после неудачи терапии первой линии ИТП необходимо назначение препаратов из группы аТПОр. При выборе аТПОр важно учитывать прогностические факторы, полученные в данной работе (отрицательными предикторами достижения ТО на лечение ромиплостимом являются две и более линий терапии до его назначения, факт спленэктомии в анамнезе; для элтромбопага отрицательные предикторы не выявлены), а также способность пациента соблюдать приверженность к лечению (в случае вероятного нарушения комплаентности предпочтение отдавать ромиплостиму).

При неудаче терапии первой линии одного из аТПОр необходим перевод больного на альтернативный аТПОр.

При достижении ПТО при терапии аТПОр и стойкого сохранении

количества тромбоцитов  $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$  на протяжении 4-х недель следует рассмотреть возможность прекращения лечения и перехода к динамическому наблюдению пациента и контролю гемограммы. При возможной потере ТО, необходимо вновь назначить аТПОр, желательнее, тот же препарат, который позволил получить ПТО.

### **СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Муха Л.А., Панкрашкина М.М., Виноградова О.Ю. Диагностика и терапия первичной иммунной тромбоцитопении у взрослых пациентов. Обзор литературы. Гематология Трансфузиология Восточная Европа. 2024. том 10, № 2, стр. 198-209.
2. Виноградова О.Ю., Панкрашкина М.М., Муха Л.А. и др. Результаты долгосрочного лечения резистентных форм первичной иммунной тромбоцитопении агонистами рецептора тромбопоэтина. Онкогематология №4 2024; 19 (4) : 32-43.
3. Панкрашкина М.М., Виноградова О.Ю., Черников М.В., Муха Л.А., Неверова А.Л., Шихбабаева Д.И., Птушкин В.В. Возможности терапии рефрактерной ИТП. MD-Онко, №3, 2024, стр. 16-26.
4. Виноградова О. Ю., Панкрашкина М. М., Муха Л. А., Неверова А. Л., Черников М. В., Шихбабаева Д. И., Птушкин В. В. Долгосрочные результаты отмены агонистов тромбопоэтиновых рецепторов при первичной иммунной тромбоцитопении, резистентной к стандартному лечению. Сборник тезисов Объединенного VII Конгресса гематологов России и IV Конгресса трансфузиологов России. Гематология и трансфузиология. 2024. том 69, №2, стр. 27-28.
5. Панкрашкина М. М., Виноградова О. Ю., Муха Л. А., Шихбабаева Д. И., Неверова А. Л., Кочкарева Ю. Б., Черников М. В., Перова В. П., Птушкин В. В. Результаты многолетнего применения агонистов рецепторов тромбопоэтина во второй и последующих линиях терапии иммунной тромбоцитопении. Сборник тезисов Объединенного VII Конгресса гематологов России и IV Конгресса трансфузиологов России. Гематология и трансфузиология. 2024. том 69, №2, стр. 290.
6. Vinogradova O.Yu., Pankraskina M.M., Neverova A.L., Mukha L.A., Chernikov M.V., Shikhbabaeva D.I., Ptushkin V.V. Long-term results of thrombopoietin receptor agonist withdrawal in primary immune thrombocytopenia resistant to standard treatment. Hema Sphere 2024; 8 (S1), P. 4248-4249.
7. Pankrashkina M., Vinogradova O., Mukha L., Shikhbabaeva D., Neverova A., Kochkareva Y., Chernikov M., Perova V., Ptushkin V. Therapy of immune thrombocytopenia with thrombopoietin receptor agonists in the second and subsequent lines. Hema Sphere 2024; 8 (S1), P. 6184-6185/
8. Виноградова О.Ю., Панкрашкина М.М., Неверова А.Л., Черников М.В., Муха Л.А., Шихбабаева Д.И., Птушкин В.В. Первичная иммунная

- тромбоцитопения и агонисты тромбопоэтиновых рецепторов: возможности отмены лечения при достижении стабильного полного тромбоцитарного ответа. Клиническая онкогематология. 2023. – Т. 16, № 4. – С. 413- 425
9. Ионова Т.И., Виноградова О.Ю., Шелехова Т.В., Шерстнев Д.Г., Пройдаков А.В., Лыжорова Е.В., Панкрашкина М.М., Муха Л.А. и др. 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. Клиническая онкогематология. 2023. Т. 16. № 2. С. 154-165
  10. Панкрашкина М. М., Виноградова О. Ю., Черников М. В., Шихбабаева Д. И., Кочкарева Ю. Б., Муха Л. А., Перова В. П., Птушкин В. В. Эффективность переключения агонистов рецепторов тромбопоэтинов в случаях резистентности иммунной тромбоцитопении. Гематология и трансфузиология. 2022. Т. 67. № S2. С. 63-64
  11. Виноградова О. Ю., Панкрашкина М. М., Черников М. В., Муха Л. А., Неверова А. Л., Перова В. П., Шихбабаева Д. И., Птушкин В. В. Результаты наблюдения без терапии больных иммунной тромбоцитопенией с полным ответом на лечение агонистами тромбопоэтиновых рецепторов при резистентности к предшествующему лечению. Гематология и трансфузиология. 2022. Т. 67. № S2. С. 29-30
  12. Виноградова О. Ю., Панкрашкина М. М., Черников М. В., Муха Л. А., Шихбабаева Д. И., Птушкин В.В. Сохранение ремиссии без лечения у больных иммунной тромбоцитопенией с полным стойким ответом на терапию агонистами тромбопоэтиновых рецепторов. Гематология и трансфузиология. 2020, том 65; №S1, стр. 22
  13. Vinogradova, O.; Pankrashkina, M.; Tkachenko, N.; Chernikov, M.; Mukha, L.; Perova, V.; Kobzev, Y.; Shikhbabaeva, D.; Ptushkin, V. Evaluation of trombopoietin-receptor agonists «Stop-therap» in idiopathic thrombopoietinic purpura (ITP), Nema Sphere. 2019 Volume 3 - Issue S1 – p. 120

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ИТП - первичная иммунная тромбоцитопения

аТПОр - агонисты рецептора тромбопоэтина

ГКС - глюкокортикостероиды

ВВИГ - внутривенный иммуноглобулин человека нормальный

ТО - тромбоцитарный ответ (количество тромбоцитов  $\geq 30 \times 10^9 / \text{л}$ )

ПТО - полный тромбоцитарный ответ (число тромбоцитов  $\geq 100 \times 10^9 / \text{л}$ )

МТО - минимальный тромбоцитарный ответ (число тромбоцитов  $\geq 30 - < 50 \times 10^9 / \text{л}$ )

ЧТО - частичный тромбоцитарный ответ (число тромбоцитов  $\geq 50 - < 100 \times 10^9 / \text{л}$ )

аТПОр-1 - впервые применяемый агонист тромбопоэтиновых рецепторов

аТПОр-2 - агонист тромбопоэтиновых рецепторов, применяемый после переключения