

ОГНЕВА АННА ЛЕОНИДОВНА

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРА
ТРОМБОПОЭТИНА В ЛЕЧЕНИИ ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ
СИНДРОМА ВИСКОТТА-ОЛДРИЧА У ДЕТЕЙ**

3.1.21. Педиатрия
3.2.7. Иммунология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Москва 2023

Работа выполнена в ФГБУ "Научный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

Новичкова Галина Анатольевна - доктор медицинских наук, профессор, генеральный директор ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Щербина Анна Юрьевна - доктор медицинских наук, профессор РАН, заместитель директора института гематологии, иммунологии и клеточных технологий ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

Латышева Елена Александровна – доктор медицинских наук, доцент, заведующая отделением иммунопатологии ФГБУ "ГНЦ "Институт иммунологии" ФМБА России.

Бойченко Эльмира Госмановна. - доктор медицинских наук, заведующая отделением онкологии/гематологии СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий»

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы" Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Защита состоится «__» _____ 2023 г. в «__» часов на заседании диссертационного совета 21.1.025.01 при ФГБУ «НМИЦ детской гематологии онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ по адресу: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, д.1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (117997, Москва, ул. Саморы Машела, д.1) и на сайте <http://www.fnkc.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2023 года

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук

Николай Владимирович Жуков

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Синдром Вискотта-Олдрича (Wiskott-Aldrich syndrome, WAS) – редкий X-сцепленный первичный иммунодефицит с характерным клиническим фенотипом, включающим в себя тромбоцитопению со сниженным средним объемом тромбоцитов, инфекции, экзему, предрасположенность к развитию аутоиммунных осложнений и злокачественных новообразований.

Тромбоцитопения - самый ранний и основной признак WAS, который, в отличие от остальных проявлений, является постоянным симптомом этого заболевания, приводящим к тяжелым кровотечениям, в том числе и жизнеугрожающим интракраниальным кровоизлияниям, у более 30% пациентов (Sullivan et al., 1994).

Анализ долгосрочных результатов терапии показал, что единственным общедоступным методом, позволяющим излечить пациентов с WAS, остается аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). На сегодняшний день современная куративная терапия WAS, включающая в себя ТГСК, а также проводимую в единичных центрах генную терапию (ГТ), показывает хорошие результаты и позволяет достичь выживаемости, по разным данным, до 90% и более (Балашов Д.Н. и соавт., 2019; Burroughs L. M. et al., 2020; Ozsahin H. et al., 2008; Elfeky et al., 2018). Однако подготовка к проведению ТГСК занимает, как правило, длительное время, в связи с чем задача поддержания удовлетворительного соматического статуса больного, в первую очередь предупреждение жизнеугрожающих кровотечений, является первостепенной в данной когорте пациентов.

Нерешенным остается вопрос о показаниях к проведению консервативных методов терапии. Подавляющее большинство исследователей согласны с положением, что WAS является абсолютным показанием к аллогенной ТГСК, однако необходимо принимать во внимание тот факт, что, в силу биологической гетерогенности заболевания, существует доля пациентов с более благоприятным прогнозом. На сегодняшний день нет единого мнения по ведению пациентов с менее тяжелым фенотипом заболевания – так называемой X-сцепленной тромбоцитопенией (XLT), у которых тромбоцитопения и геморрагические проявления могут являться единственными симптомами заболевания. Проведение ТГСК для данной группы больных, как основного метода терапии, учитывая риск развития целого ряда осложнений, инвалидизирующих пациентов и снижающих качество их жизни, остается дискуссионным и является прерогативой крупных трансплантационных центров.

Однако методы консервативной терапии WAS не оптимизированы. Спленэктомия, ранее широко использовавшаяся для коррекции тромбоцитопении при WAS, на сегодняшний день не

является терапией выбора ввиду риска тяжелых инфекционных осложнений и рецидива тромбоцитопении у более чем 50% пациентов (Rivers E. et al., 2019).

Потенциально новым подходом к лечению пациентов с WAS является применение агонистов рецептора тромбопоэтина (аТПО-р), которые успешно используются в терапии иммунной тромбоцитопении (ИТП) и других состояниях (Townnsley D. M. et al., 2017; Wang Y. M. et al., 2010). На сегодняшний день при различных формах тромбоцитопении наибольший опыт накоплен в отношении двух препаратов: элтромбопага и ромиплостима. Однако ранее исследований по изучению эффективности ромиплостима у пациентов с WAS не проводилось, а в отношении элтромбопага существуют сообщения о терапии лишь небольшого числа больных с WAS.

Учитывая, что аТПО-р различаются по своему химическому строению, региону взаимодействия с рецептором, и действие препаратов реализуется через различные сигнальные пути, возможно предположить различную эффективность ромиплостима и элтромбопага при WAS. Таким образом, изучение эффективности каждого из этих препаратов в больших когортах пациентов с WAS может открыть новый этап понимания биологии заболевания и новые перспективы терапии.

Степень разработанности темы исследования

Несмотря на то, что впервые пациенты с данным заболеванием были описаны почти более 85 лет назад (Wiskott A. et al., 1937; Aldrich R. A. et al., 1954), природа тромбоцитопении при WAS остается спорной и лечение пациентов с WAS, по-прежнему, представляет собой непростую задачу. Исследования пациентов с данным синдромом и нокаутированных по гену WAS мышей показывают, как нарушение тромбопоэза в костном мозге (нарушение морфологии мегакариоцитов (МК) и сниженное количество протромбоцитов *in vitro*), так и усиленный фагоцитоз фосфатидилсерин-положительных (ФС) тромбоцитов макрофагами селезенки (Shcherbina A. et al., 1999; Sabri S. et al., 2006). За последние годы значительно расширилось понимание процессов, лежащих в основе патогенеза тромбоцитопении при WAS. В работах, проведенных на базе НМИЦ ДГОИ, было продемонстрировано, что уменьшенный объем тромбоцитов у пациентов с WAS может приводить к повышенной концентрации кальция и дальнейшей гибели клетки [Obydennyi S. I. et al., 2020; Мартыянов А. А. и соавт., 2020].

Трансфузии тромбоконцентрата, которые используются при некоторых формах врожденных тромбоцитопений, в данной когорте больных применяются в исключительных случаях с целью купирования жизнеугрожающих кровотечений. Это обусловлено короткой эффективностью трансфузий и дополнительной аллоиммунизацией – выработкой антитромбоцитарных и анти-HLA антител, которая может приводить к рефрактерной

тромбоцитопении и увеличивать риск отторжения трансплантата при проведении ТГСК в дальнейшем (Hosahalli Vasanna et al., 2021).

Препараты аТПО-р успешно применяются при ИТП и других гемопатиях и обеспечивают более высокую частоту клинического ответа, чем большинство других методов лечения (Ghanima W. et al., 2019; Gonzalez-Porrás J. R. et al., 2018). Гипотеза о том, что аТПО-р могут увеличивать количество тромбоцитов при WAS основана на опыте терапии элтромбопагом небольшой группы пациентов с WAS (Gerrits A. J. et al., 2015; Zaninetti C. et al., 2020). Кроме того, не изучено влияние аТПО-р на мегакарициты в данной когорте больных.

Открытым остается также вопрос безопасности аТПО-р у пациентов с мультисистемным заболеванием, коим является WAS. В исследовании EXTEND, оценивающем долгосрочную безопасность и эффективность аТПО-р у 302 взрослых пациентов с ИТП, получавших элтромбопаг в течение более 2 лет, нежелательные явления (НЯ) отмечались редко, и их частота не увеличивалась при продолжительности лечения более одного года (Wong R. S. M. et al., 2017). Однако, профили безопасности аТПО-р у больных с WAS ранее не изучались. Отсутствие единых стандартов терапии, а также недостаточная изученность прогностических факторов ответа или не ответа на терапию определяют необходимость разработки новых подходов лечения.

Цель исследования

Оценить эффективность и безопасность агонистов рецептора тромбопоэтина в лечении геморрагических проявлений у детей с синдромом Вискотта-Олдрича.

Задачи исследования

1. В пилотном ретроспективном исследовании оценить эффективность терапии ромиплостимом у детей с WAS.
2. В проспективном рандомизированном исследовании провести сравнительный анализ результатов лечения детей с WAS с использованием различных аТПО-р (ромиплостима или элтромбопага).
3. Провести оценку эффективности конверсии терапии с одного аТПО-р на другой во второй линии терапии.
4. Оценить безопасность терапии с применением аТПО-р у детей с WAS.
5. На основании анализа клинико-лабораторных данных пациентов с WAS, получавших аТПО-р, определить прогностические критерии эффективности данных препаратов.
6. Разработать алгоритм терапии тромбоцитопении при WAS с применением аТПО-р.
7. Изучить подлежащие биологические механизмы действия аТПО-р при WAS.

Научная новизна

Впервые в мире на репрезентативной группе детей с WAS в ходе исследования доказана эффективность и безопасность применения аТПО-р для лечения геморрагических проявлений и коррекции тромбоцитопении при WAS.

Впервые проведено проспективное рандомизированное прямое сравнительное исследование эффективности двух аТПО-р - ромиплостима и элтромбопага - в когорте детей с WAS. Проведен анализ клиничко-лабораторных показателей в группе пациентов, рефрактерных к терапии. Продемонстрировано, что вероятность достижения ответа на аТПО-р у пациентов с более легким фенотипом заболевания (менее 4 баллов по модифицированной шкале) и миссенс вариантами гена WAS выше, чем у больных с классическим WAS (более 4 баллов по модифицированной шкале) и остальными типами генетических дефектов.

Впервые в когорте пациентов с WAS показана эффективность конверсии терапии на альтернативный аТПО-р.

В данной работе проведено исследование биологических основ эффективности терапии аТПО-р и показано, что терапия ромиплостимом восстанавливает нормальное распределение МК между стадиями созревания и нивелирует сдвиг МК в сторону более зрелых форм, характерный для пациентов с WAS.

Научно-практическая значимость

Представлено доказательное обоснование препаратов аТПО-р как терапии выбора тромбоцитопении при WAS. Сформулированы принципы выбора конкретного препарата в терапии первой и второй линии, показана эффективность и безопасность конверсии терапии на другой препарат аТПО-р.

Доказана безопасность терапии аТПО-р у детей с WAS, описаны единичные побочные эффекты данной терапии.

Продемонстрировано, что применение терапии с использованием аТПО-р у детей с WAS позволило снизить риск развития жизнеугрожающих кровотечений.

На основании результатов, полученных при проведении данной работы, разработан алгоритм выбора агониста рецептора тромбопоэтина в соответствии с клиничко-биологической стратификацией пациентов.

На основании изучения кинетики достижения тромбоцитарного ответа при проведении терапии аТПО-р разработана тактика ведения больных с рефрактерной тромбоцитопенией с определением сроков перехода к терапии второй линии.

Внедрение результатов в практику

Разработанный алгоритм выбора терапии используется в отделении иммунологии и отделении стационара кратковременного лечения ФГБУ «НМИЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России при лечении пациентов с WAS.

Основные положения и выводы диссертации используются в курсе лекций и семинаров по иммунологии и детской гематологии/онкологии кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии ПФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, кафедры аллергологии и иммунологии, кафедры гематологии и клеточных технологий ФГБУ НМИЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева Минздрава.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа выполнена на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения России (директор – д.м.н., профессор Новичкова Г.А.).

Данное исследование одобрено Независимым этическим комитетом ФГБУ НМИЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева Минздрава России (протокол № 6э/6-19 от 17.09.2019 г.). В случаях, когда имело место использование лекарственного препарата «не по показаниям», процедуру назначения лекарственных препаратов проводили в соответствии с частью 5 Статьи 37 ФЗ от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

В исследование включены 92 ребенка с генетически верифицированным диагнозом синдром Вискотта-Олдрича в возрасте от 16 дней до 15.2 лет. Проведено ретроспективное исследование по оценке эффективности ромиплостима и проспективное сравнительное рандомизированное исследование эффективности двух препаратов аТПО-р: ромиплостим против элтромбопага. Необходимый комплекс лабораторных исследований выполнен в клинко-диагностической лаборатории, лаборатории молекулярной биологии, лаборатории трансплантационной иммунологии и иммунотерапии гемобластозов, лаборатории клеточного гемостаза и тромбоза ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения России.

Основные положения выносимые на защиту

1. Терапия ромиплостимом продемонстрировала эффективность у пациентов с WAS и позволила добиться стабильных значений количества тромбоцитов без развития серьезных геморрагических осложнений.

2. В группе пациентов, получавших ромиплостим, имеется тенденция более частого достижения общего тромбоцитарного ответа по сравнению с группой пациентов, получавших элтромбопаг (73% против 43%). Применение альтернативного аТПО-р у больных, изначально не достигших ответа на терапию, может быть эффективным во второй линии терапии.
3. Терапия ромиплостимом и элтромбопагом детей с WAS продемонстрировала удовлетворительный профиль безопасности.
4. Такие характеристики, как легкое течение WAS, миссенс мутации гена WAS и начальное количество тромбоцитов более $25 \times 10^9/\text{л}$ являются прогностическими факторами хорошего ответа на терапию аТПО-р.
5. Биологическим обоснованием эффективности терапии аТПО-р является относительно низкий уровень ТПО у пациентов с WAS и положительное влияние терапии ромиплостимом на дефекты созревания мегакариоцитов при WAS.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует шифрам специальностей 3.1.21 - Педиатрия и 3.2.7 - Иммунология. Результаты исследования соответствуют области исследования специальности, а именно пунктам 3, 5 паспорта научной специальности педиатрия (медицинские науки) и пунктам 1, 2, 5, 6, 7 паспорта научной специальности иммунология (медицинские науки).

Личный вклад

Автором был проведен анализ литературных данных, посвященных эпидемиологии, патогенезу, клинико-лабораторным и молекулярно-генетическим особенностям у пациентов с WAS, а также анализ различных исторических схем терапии.

Совместно с научными руководителями были определены цель, задачи и методы исследования, разработана база данных для хранения и статистической обработки данных. Определен дизайн исследования, в соответствии с которым осуществлялось клинико-лабораторное обследование пациентов, изучение данных анамнеза, их динамическое наблюдение, оценка эффективности терапии. Проанализированы результаты исследования, сформулированы выводы и практические рекомендации. Лично автором проводилось обследование и лечение пациентов, вошедших в исследование согласно дизайну исследования.

Совместно с лабораторией клеточного гемостаза и тромбоза ФГБУ "НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачёва" Минздрава России проводился отбор и обработка образцов пациентов, и анализ полученных данных.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов обусловлена значительным, с учетом орфанности заболевания и распространенности WAS в популяции, объемом выборки пациентов, включенных в исследование. Кроме того, достоверность полученных результатов и выводов обеспечена репрезентативностью полученных данных и корректным выбором методов статистического анализа данных в соответствии с решаемыми задачами. Научные положения документированы таблицами и рисунками. Сделанные выводы строго обоснованы и вытекают из результатов проведенных исследований. Материалы диссертации представлены в докладах на Российских и международных конференциях: III рабочее совещание аллергологов-иммунологов «Первичные иммунодефициты и аутовоспалительные заболевания», 1-2 октября, 2020, Москва; The European Society for Immunodeficiencies meeting, October 14-17, 2020, Birmingham, UK; Научно-клинический совет ФГБУ НМИЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева Минздрава России, январь, 2021 г.; Детская онкология, гематология и иммунология XXI века: от науки к практике», 27-29 мая, 2021 г.; Российский форум по тромбозу и гемостазу, 17-19 марта, 2022; International Primary Immunodeficiencies Congress – IPIC 5th Edition, Vilamoura (Algarve), Portugal, April 27-29, 2022; The European Society for Immunodeficiencies meeting, October 12-16, 2022, Gothenburg, Sweden; Конгресс с международным участием «Инновации в детской гематологии, онкологии и иммунологии: от науки к практике», 1-3 июня, 2023, Москва.

Материалы диссертации опубликованы в 10 печатных работах, из них 6 статей в журналах, рекомендованных в Перечне ВАК Министерства образования и науки РФ, и во втором издании национального руководства «Неонатология».

Получен патент на изобретение №2784361: «Способ коррекции тромбоцитопении у детей с синдромом Вискотта-Олдрича».

Структура и объем диссертации

Структура диссертации включает следующие разделы: введение, обзор литературы, методы, результаты, обсуждение, выводы и практические рекомендации. Объем диссертации составляет 133 страницы, работа иллюстрирована 29 рисунками и 11 таблицами.

Библиография представлена 156 источниками литературы, в том числе отечественных ссылок - 7, иностранных - 149.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая характеристика работы

В ходе работы проведены клинические исследования, которые носили как ретроспективный, так и проспективный характер, являлись моноцентровыми, выполненными на базе отделения иммунологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России г.Москвы. (www.clinicaltrials.gov; идентификационный код: NCT04350164; идентификационный код: NCT04371939).

В работе изучались пациенты с диагнозом WAS (n=92), в возрасте от 0 до 18 лет, наблюдавшиеся и получавшие терапию аТПО-р в отделении иммунологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России. Учитывая X-сцепленный характер наследования заболевания, среди пациентов большинство представляли мальчики (91 человек). В исследование также включена одна девочка с WAS и доказанной неслучайной инактивацией X-хромосомы (при выполнении анализа HUMARA – отцовская X- хромосома у пациентки была инактивирована в 95% клеток). Диагноз WAS был установлен на основании критериев Европейской Ассоциации Иммунодефицитов (ESID) (<https://esid.org/Working-Parties/Registry-Working-Party/Diagnosis-criteria>) и во всех случаях подтвержден молекулярно-генетическими методами – выявлением дефекта гена WAS.

Оценка тяжести заболевания

Стратификация пациентов по фенотипу заболевания осуществлялась согласно расширенной балльной шкале оценки тяжести состояния пациентов с WAS, разработанной на базе НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России (Таблица 1), являющейся собственной модификацией оригинальной классификации O. Zhu и соавт. (Zhu Q. et al., 1995). Оценка от 2 до 4 баллов соответствовала более легкой форме WAS — XLT, а оценка по шкале WAS выше 4 — «классической» форме WAS.

Таблица 1 - Модифицированная шкала оценки тяжести состояния пациентов с синдромом Вискотта-Олдрича

Аутоиммунные проявления	ЗНО, возраст		Иммунодефицит				Тромбоцитопения	Экзема			
			Бактериальные инфекции		Оппортунистические инфекции						
Разрешились самостоятельно	1	> 9 лет	1	Нет бактериальных инфекций, лабораторные признаки иммунодефицита	1	Локальный БЦЖит, кандидоз ротовой полости, или ЦМВ-виремия без висцеральных осложнений	1	Тромбоциты >20 × 10 ⁹ /л, нет признаков кровотечения	1	Ср. тяжести, с ответом на топические стероиды	1

Проводилась ИСТ с ответом	2	2-9 лет	2	Дополнительно – рецид. отиты, пневмонии, другие бактер. инфекции	2	Инфекции с висцеральными осложнениями, – с ответом на терапию	2	Тромбоциты $<20 \times 10^9/\text{л}$, (петехии, экхимозы)	2	С ответом на системные стероиды	2
Резистентность к 1ой линии ИСТ	3	< 2 лет	3	Дополнительно – системные инфекции (сепсис, менингит и другие)	3	Генерализованные инфекции, длительное лечение	3	Жизнеугрожающие кровотечения	3	Тяжелой степени	3

ИСТ - иммуносупрессивная терапия

ЗНО – злокачественное новообразование

Критерии оценки ответа на терапию

Основным критерием эффективности нами был выбран тромбоцитарный ответ. **Полный ответ на терапию** – количество тромбоцитов $100 \times 10^9/\text{л}$ и более. **Частичный ответ на терапию** - повышение количества тромбоцитов на $30 \times 10^9/\text{л}$ и выше от начального уровня тромбоцитов, однако менее $100 \times 10^9/\text{л}$. **Отсутствие ответа на терапию** – невыполнение критериев полного и частичного ответа при условии соблюдения назначенных дозы и режима терапии. **Эффективным ответом на терапию** считались только полный и частичный тромбоцитарный ответ. **Отсутствие тромбоцитарного ответа (рефрактерное течение)** устанавливались, если не было достигнуто критериев ответа к 4 неделе терапии. **Рецидив тромбоцитопении/потеря ответа на терапию** устанавливался в случаях, когда тромбоцитарный ответ снижался: до критериев предыдущей градации (с полного/частичного ответа до минимального), либо показатели числа тромбоцитов соответствовали таковым до начала специфического лечения.

Первичный тромбоцитарный ответ оценивался после 4 недель лечения, длительный ответ оценивался как минимум после 2 месяцев лечения.

Дополнительным критерием эффективности была оценка степени выраженности геморрагического синдрома, в соответствие со шкалой кровотечений ВОЗ (Таблица 2).

Таблица 2 - Шкала кровотечений ВОЗ

Адаптировано (Kaufman R. M. et al., 2015)

1 степень
Ротоглоточные кровотечения продолжительностью менее 30 минут
Эпистаксис продолжительностью менее 30 минут
Петехии
Пурпура менее 1 дюйма (2,54 см) в диаметре
Спонтанные гематомы
Положительный тест на скрытую кровь в стуле
Микрогематурия
2 степень
Эпистаксис продолжительностью более 30 минут
Пурпура более 1 дюйма (2,54 см) в диаметре
Кровоизлияния в суставы
Мелена

Гематомезис Макрогематурия Аномальные ациклические маточные кровотечения Гемоптизис Кровоизлияния в сетчатку без ухудшения зрения
3 степень (требуется трансфузии компонентов крови)
4 степень (требуется трансфузии компонентов крови)
Кровотечения, ассоциированные с нестабильностью гемодинамики Фатальные кровотечения Кровоизлияния в центральную нервную систему

Ретроспективное исследование

Для предварительной оценки эффективности терапии препаратом ромиплостим нами было проведено пилотное ретроспективное исследование историй болезни 67 пациентов с WAS, которым препарат был назначен «не по показаниям» (off label) с марта 2012 г. по декабрь 2019 г. Возраст пациентов варьировал от 16 дней до 14,9 лет (медиана 1,3 года). В анализируемой когорте пациентов у большей части детей (n=54/67) был установлен тяжелый фенотип заболевания. Медиана количества тромбоцитов до лечения составляла $21 \times 10^9/\text{л}$ (диапазон $0-61 \times 10^9/\text{л}$), а медиана длительности лечения — 8 месяцев (диапазон 1–12 мес.). Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.



Рисунок 1 - Дизайн ретроспективного исследования

Проспективное исследование

Получив положительные результаты пилотного исследования, нами было проведено сравнительное исследование эффективности препаратов аТПО-р: ромиплостим против элтромбопага, которое носило проспективный, рандомизированный характер. **Критерии включения:** 1) генетически верифицированный диагноз WAS; 2) возраст от 1 до 18 лет; 3) тромбоцитопения (количество тромбоцитов < $50 \times 10^9/\text{л}$); 4) субъект/законный представитель подписал письменное информированное согласие.

В исследование включены 28 пациентов с диагнозом WAS, госпитализированных в НМИЦ ДГОИ в период с 05.11.19г. по 07.02.23 г. Медиана возраста пациентов, включенных в анализ, составила 1 год (2 месяца - 14,3 лет) в группе ромиплостима и 1,2 года (5 месяцев - 15,2

года) в группе элтромбопага. Медиана тяжести заболевания по модифицированной шкале WAS составила 5 баллов в группе с ромиплостимом и элтромбопагом (разброс 3-12 баллов и 3-11 баллов, соответственно).

Дизайн проспективного исследования

В соответствии с протоколом все пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 на 2 ветви в зависимости от вида получаемого аТПО-р. Пациенты первой группы получали ромиплостим в дозе 9-10 мкг/кг, пациентам второй группы проводилась терапия элтромбопагом в дозе 2-3 мкг/кг/сутки (за 2 часа до или через 2 часа после приема пищи).

Первичный ответ оценивался через 4 недели (+/- 7 дней) от начала терапии ромиплостимом или элтромбопагом (еженедельный подсчет тромбоцитов в течение первых 4 недель). Пациентам, не достигшим критериев ответа на терапию или у тех пациентов, у которых был зафиксирован парциальный ответ или нежелательные явления, проводилась конверсия с одного агониста рецептора тромбопоэтина на другой. Общий дизайн исследования представлен на Рисунке 2.

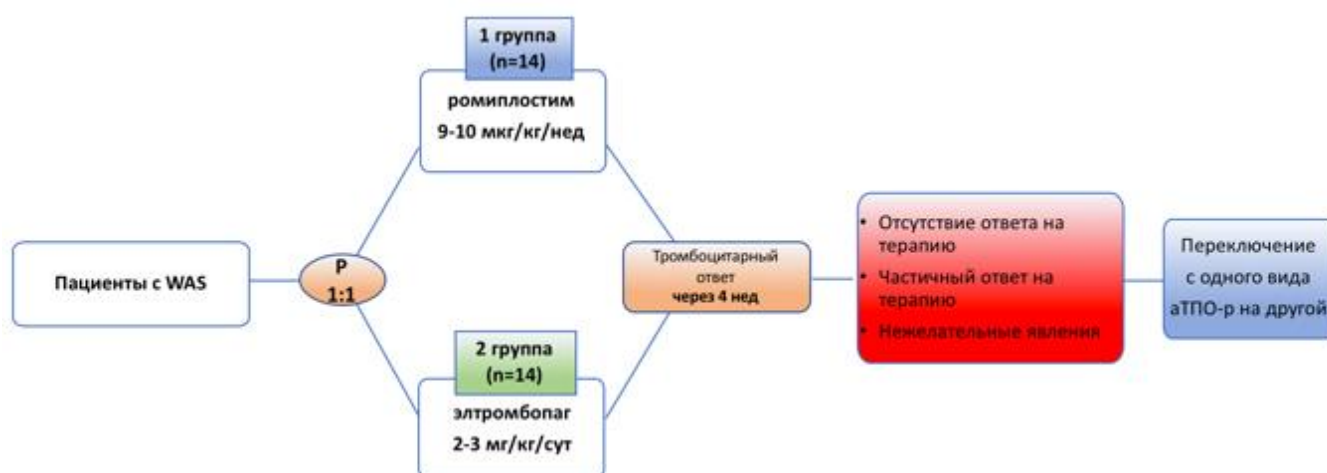


Рисунок 2 - Дизайн протокола исследования эффективности ромиплостима VS элтромбопага

Анализ безопасности терапии

Степень тяжести нежелательных явлений оценивалась согласно критериям нежелательных явлений (CTCAE) Национального института рака (NCI) версии 5.0 (https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf).

Определение концентрации эндогенного тромбопоэтина

В данном исследовании также проводилось определение концентрации эндогенного тромбопоэтина с использованием коммерчески доступного набора ELISA (Quest Diagnostics, San

Juan Capistrano, CA) в соответствии с инструкциями производителя. В анализ были включены 22 пациента с WAS до терапии и 23 больных на терапии аТПО-р (всего 45 наблюдений). В качестве группы сравнения были отобраны 18 пациентов с ПИД, никогда не имевшие тромбоцитопении и 5 пациентов с ИТП.

Исследование мегакариоцитов

Образцы костного мозга были собраны у 32 детей с генетически доказанным диагнозом WAS, включенных в исследование по оценке эффективности применения аТПО-р, до введения ромиплостима и на терапии ромиплостимом. Выделение мегакариоцитов проводилось с использованием клеточного биочипа. Для иммобилизации на микрочип использованы монафрам, анти-CD45RA и изотипический контроль (мышиный IgG1). Костный мозг собран в пробирки, содержащие ЭДТА. Захваченные микрочипом мегакариоциты окрашены флуоресцентно-мечеными антителами для дальнейшей иммунофлуоресцентной конфокальной микроскопии, либо высушены в цитоцентрифуге и окрашены по Май-Грюнвальду-Гимзе для морфологического исследования. Захваченные монафрамом мегакариоциты на микрочипе классифицированы на 4 стадии созревания по следующим критериям: 1 стадия (мегакариобласт) – клетки с круглым ядром, незрелой структурой хроматина, высоким ядерно-цитоплазматическим отношением, некоторые из них с цитоплазматическими выпячиваниями или пузырьками, но без видимых цитоплазматических гранул; 2 стадия (промегакариоцит) – более крупная клетка с неправильной формой ядра и темно-синей цитоплазмой, частично занятая азурофильными гранулами; 3 стадия (мегакариоцит) – крупная клетка с дольчатым ядром и цитоплазмой, полной азурофильных гранул (цитоплазматических протромбоцитов); 4 стадия – зрелый мегакариоцит с растворенной мембраной, цитоплазмой неправильной формы с мелкой грануляцией или голым многодольчатым ядром.

Обработка данных и статистический анализ

Клинические и лабораторные данные всех пациентов были внесены в электронные таблицы Excel, в которых был выполнен первичный анализ. Для статистического анализа использовали программное обеспечение XLSTAT (*Addinsoft*, Нью-Йорк, США, 2020). Для непараметрических количественных данных определяли медиану, максимум и минимум вариационного ряда. Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Время до достижения общего / частичного ответа оценивалось с помощью метода Каплана-Майера в пакете R (*R Core Team*, 2020), кривые сравнивались с помощью логранк-критерия. Для выявления прогностических факторов использована

логистическая регрессия, результат представлен отношением шансов (OR). Для определения порога количества тромбоцитов был проведен ROC-анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты ретроспективного исследования с применением ромиплостима

В данном исследовании общая частота первичного тромбоцитарного ответа составила 60% (у 40/67 пациентов). При этом полный ответ был достигнут у 22/67 (33%) пациентов, частичный - у 18/67 (27%). Динамика количества тромбоцитов представлена на Рисунке 3.

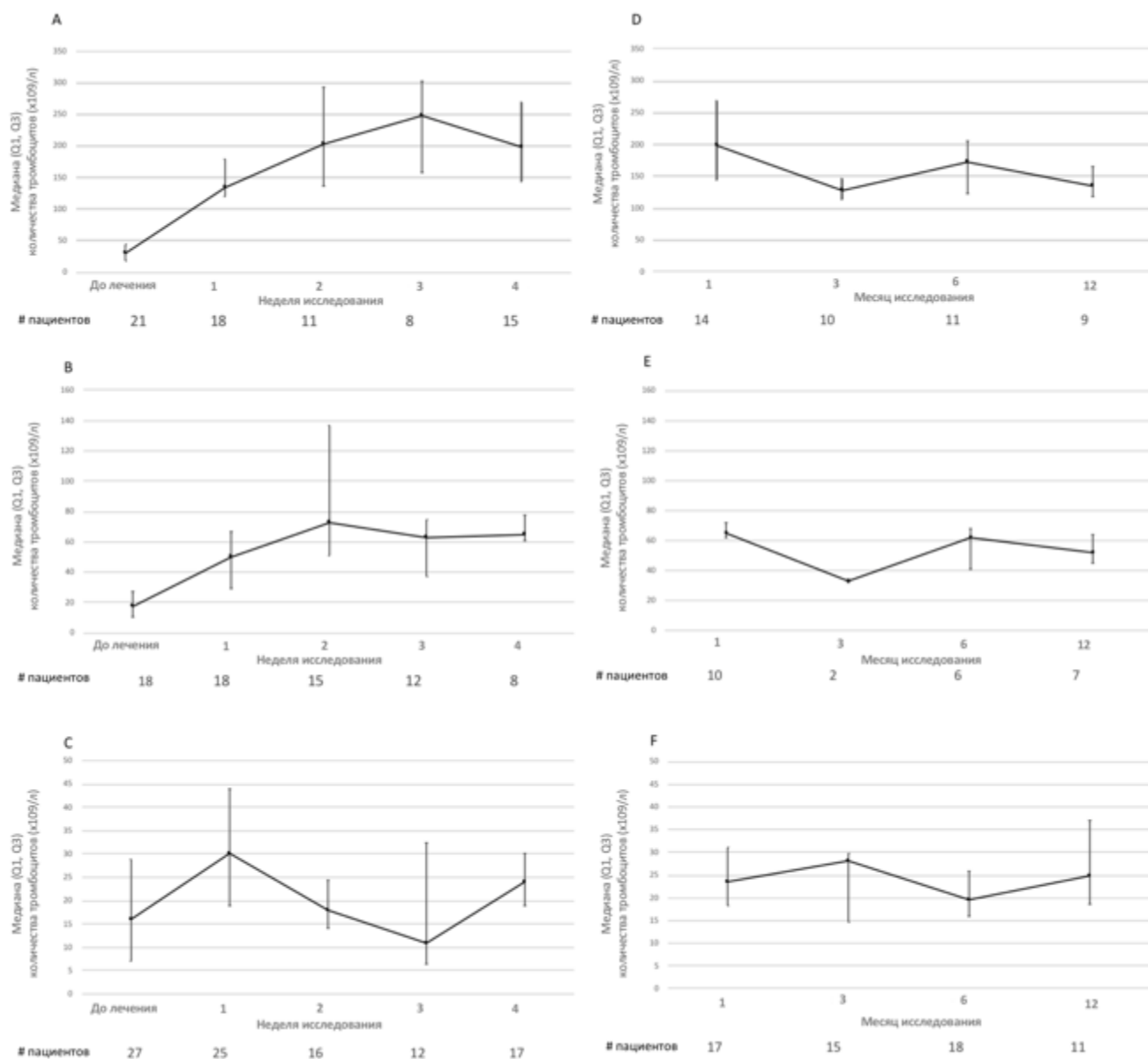


Рисунок 3 - Динамика количества тромбоцитов на фоне терапии ромиплостимом у пациентов с синдромом Вискотта-Олдрича

A-C Медиана количества тромбоцитов в течение 4 недель у пациентов с полным (A), частичным (B) ответом, и без ответа (C) на терапию ромиплостимом. D-F Медиана количества тромбоцитов в течение 12 месяцев (длительный тромбоцитарный ответ) у пациентов с полным (D), частичным

(E) ответом, и без ответа (F) на терапию ромиплостимом. Вертикальными линиями обозначены квартили Q1 и Q3.

У большинства пациентов ответ был зафиксирован в течение первой недели после введения первой дозы ромиплостима, а пик подъема тромбоцитов приходился на вторую-третью недели. При этом значимые различия количества тромбоцитов у пациентов в группе с полным и частичным ответом зафиксированы уже к первой неделе терапии $135 \times 10^9/\text{л}$ (IQR, $119\text{--}179 \times 10^9/\text{л}$) и $50 \times 10^9/\text{л}$ (IQR, $29\text{--}66 \times 10^9/\text{л}$), соответственно (Рисунок 3 А, В). У 27/67 (40%) пациентов констатировано отсутствие тромбоцитарного ответа. Медиана базального числа тромбоцитов в этой группе составила $16 \times 10^9/\text{л}$ (IQR, $7\text{--}29 \times 10^9/\text{л}$) и на фоне терапии в течение первой недели отмечалось повышение числа тромбоцитов до $30 \times 10^9/\text{л}$ (IQR, $19\text{--}44 \times 10^9/\text{л}$) с последующим падением до $11 \times 10^9/\text{л}$ (IQR, $7\text{--}35 \times 10^9/\text{л}$) к третьей неделе лечения (Рисунок 3 С). У 38/40 пациентов, достигших ответа на терапию, был зафиксирован длительный тромбоцитарный ответ.

Геморрагический синдром

Геморрагический синдром после начала терапии ромиплостимом был полностью купирован в группе пациентов с полным и частичным ответом, как и ожидалось. Интерес представляет тот факт, что в группе пациентов, рефрактерных к терапии ромиплостимом, также отмечалась тенденция к снижению клинически значимых кровотечений. Количество пациентов с геморрагическим синдромом снизилось на 21% после первого месяца терапии ромиплостимом (Рисунок 4). На протяжении всего периода лечения ни у одного из пациентов, не ответивших на терапию, не было зафиксировано тяжелых кровотечений III–IV степени.

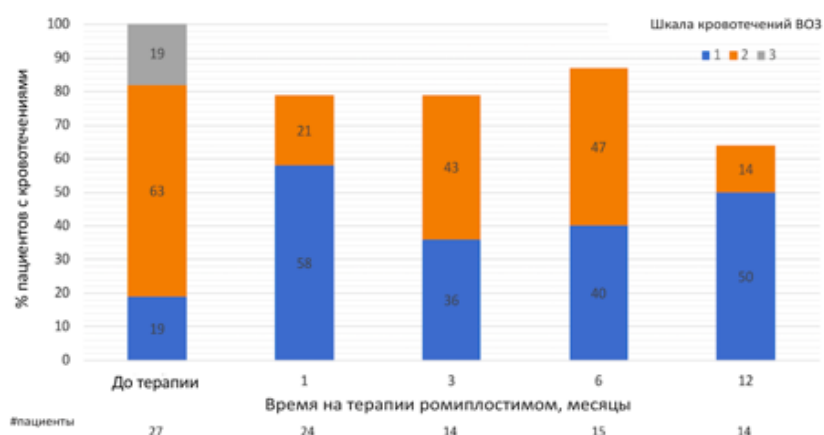


Рисунок 4 - Динамика геморрагического синдрома в группе пациентов, рефрактерных к терапии ромиплостимом

Результаты сравнительного исследования эффективности препаратов аТПО-р: ромиплостим против элтромбопага.

Пациенты в обеих группах не отличались по основным критериям: возрасту, тяжести заболевания, индексу экспрессии WASP и инициальному количеству тромбоцитов до начала терапии. Из 28 человек, получивших терапию аТПО-р, живы 27/28 (96%). Один пациент умер в результате инфекционных осложнений до проведения ТГСК.

Тромбоцитарный ответ

Через 4 недели (+/- 7 дней) от начала терапии ромиплостимом у 11/14 пациентов (79%) и у 7/14 (50%), получавших элтромбопаг был достигнут общий тромбоцитарный ответ (полный ответ + частичный ответ). Среднее количество тромбоцитов у детей с тромбоцитарным ответом к 4 неделе составило $106 (\pm 95) \times 10^9/\text{л}$ и $89 (\pm 58) \times 10^9/\text{л}$ в группе ромиплостима и элтромбопага, соответственно. Распределение пациентов и результаты терапии представлены в виде блок-схемы на Рисунке 5.

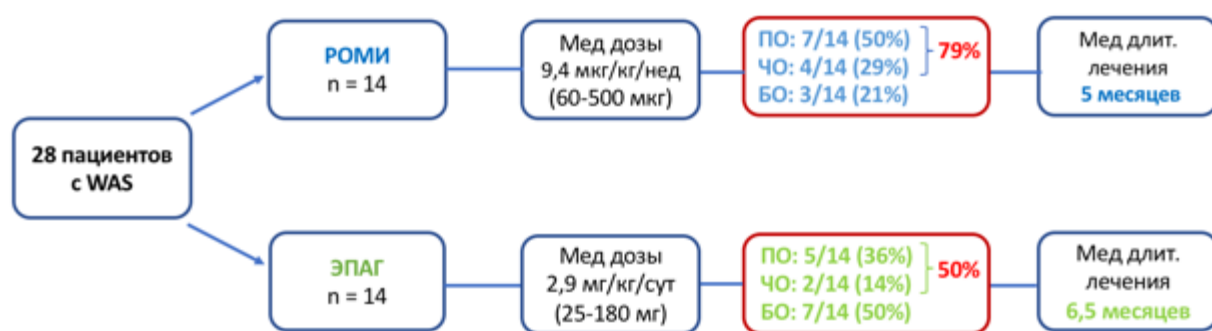


Рисунок 5 - Частота полного ответа (ПО), частичного ответа (ЧО) и отсутствия ответа (БО) у пациентов в группе, получавших ромиплостим (РОМИ) и элтромбопаг (ЭПАГ)

Вероятность достижения *общего тромбоцитарного ответа* к 4 неделе терапии оказалась выше в группе пациентов, получавших ромиплостим - 73% против 43% в группе элтромбопага, однако эта разница не достигла статистической достоверности ($p = 0,158$).

Геморрагический синдром

Закономерно, что тяжесть геморрагического синдрома в группе пациентов, достигших тромбоцитарного ответа, значительно снизилась как на терапии ромиплостимом, так и на терапии элтромбопагом. Интересно, однако, что за время терапии и у пациентов без тромбоцитарного ответа не было зафиксировано тяжелых кровотечений более 3 степени тяжести по шкале ВОЗ; подавляющее большинство геморрагических эпизодов относилось к 1 или 2 степени тяжести (Рисунок 6).

Потребность в трансфузиях на терапии ромиплостимом/элтромбопагом

Количество необходимых трансфузий тромбоконцентрата в месяц было значительно ниже как на терапии ромиплостимом, так и на терапии элтромбопагом, чем до нее (0.132 и 0.150 до терапии, 0.07 и 0.02 на терапии, соответственно, $p=0.6$).

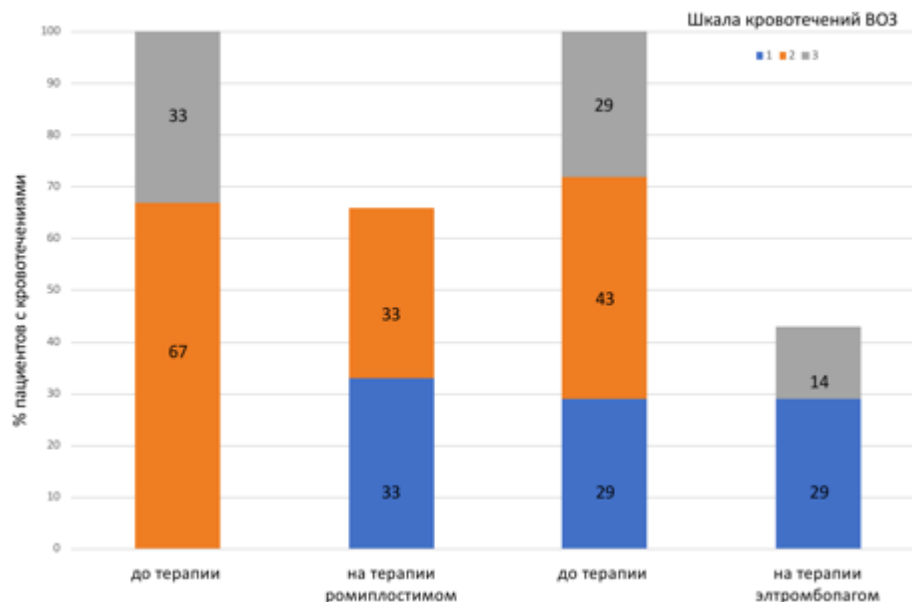


Рисунок 6 - Динамика геморрагического синдрома в группе пациентов, не достигших ответа на терапии ромиплостимом (n=3) и элтромбопагом (n=7) (общее число пациентов 10)

Анализ эффективности терапии альтернативным агонистом рецептора тромбопоэтина (cross-over терапия)

Учитывая, что по данным сравнительного исследования от 30 до 50% пациентов не достигли адекватного тромбоцитарного ответа, было инициировано cross-over исследование с целью уменьшения колебания числа тромбоцитов и/или достижения тромбоцитарного ответа.

Причины конверсии терапии на альтернативный аТПО-р: 1) Отсутствие эффективности терапии: отсутствие повышения количества тромбоцитов на $30 \times 10^9/\text{л}$ и выше от начального уровня с максимальной утвержденной/переносимой дозой. 2) Потеря тромбоцитарного ответа. 3) Развитие НЯ: ≥ 1 степени тяжести клинически значимое НЯ, которое не купируется кратковременным прерыванием лечения или оптимизацией дозы.

Основные характеристики пациентов

В группу пациентов, которым проведена конверсия терапии на другой аТПО-р, было отнесено 18/28 человек, из них 9 пациентов из группы ромиплостима и 9 из группы элтромбопага.

Конверсия терапии на альтернативный аТПО-р позволила добиться полного ответа и купирования геморрагических рецидивирующих эпизодов у 33% пациентов после переключения на элтромбопаг и у 43% после назначения ромиплостима (Рисунок 7).



Рисунок 7 - Результаты терапии альтернативным аТПО-р (cross-over терапия)

Таким образом, у 28 пациентов, включенных в данное исследование, общий тромбоцитарный ответ на терапии первым или вторым аТПО-р был достигнут в 21\28 (87%).

Безопасность применения терапии препаратом ромиплостим и элтромбопаг

Для оценки безопасности терапии аТПО-р, мы проанализировали осложнения, развившиеся в течение лечения в ретроспективном и проспективном исследованиях у пациентов, получавших ромиплостим и элтромбопаг (n=92) (Таблица 3). НЯ оценивались в течение всего периода лечения.

Таблица 3 - Нежелательные явления у пациентов с синдромом Вискотта-Олдрича, детектированные за все время проведения терапии аТПО-р

Характеристика	Нежелательные явления на терапии ромиплостимом (n=78)	Нежелательные явления на терапии элтромбопагом (n=14)
Тромбоцитоз (кол-во тромбоцитов > 400 × 10 ⁹ /л)	Зафиксировано (n= 2/78)	не зафиксировано
Тромбоз глубоких вен	не зафиксировано	не зафиксировано
Артериальный тромбоз	зафиксировано (n=1/78), расценено как не связанное с терапией	не зафиксировано
Синдром цитолиза	не зафиксировано	зафиксировано (n=1/14)
Катаракта	не зафиксировано	не зафиксировано
Удлинение интервала QT	не зафиксировано	не зафиксировано

Во время проведения терапии аТПО-р зарегистрировано 1/92 (1%) тяжелое НЯ 4 степени тяжести по СТСАЕ у пациента, получавшего терапию ромиплостимом. Это был артериальный

тромбоз внутренней сонной артерии, зафиксированный у пациента 12 лет с системным васкулитом и формированием аневризмы аорты. Данное НЯ было расценено как проявление васкулита, а не следствие терапии аТПО-р.

В когорте больных, рандомизированных в ветвь элтромбопага, не зарегистрировано ни одного тяжелого НЯ. Таким образом, у 92 пациентов с WAS, получавших терапию аТПО-р, не зафиксировано тяжелых НЯ, связанных с терапией, и зафиксировано 1\92 НЯ 2 степени, что составляет 1,1%.

Прогностические факторы ответа на терапию у пациентов с синдромом Вискотта-Олдрича

Для построения прогностической модели применена логистическая регрессия. В результате проведенного анализа выявлены основные факторы, ассоциированные с достижением тромбоцитарного ответа: статистически значимыми показателями оказались тяжесть заболевания ($p < 0.001$), тип мутации гена WAS ($p=0.026$), инициальное количество тромбоцитов до терапии ($p=0.010$) (Таблица 4). По результатам проведенного ROC-анализа анализ порогом для достижения общего и полного ответа является количество тромбоцитов 25×10^9 л. Возраст на момент инициации терапии аТПО-р и индекс экспрессии WASP не имели прогностического значения ($p = 0.75$; $p = 0.094$) (Таблица 4).

Таблица 4 - Факторы, ассоциированные с достижением тромбоцитарного ответа

Характеристика	Общее количество пациентов (n=92)	Количество пациентов, достигших ответа (n=56)	OR*	95% CI*	p-value
Возрастная группа, лет					0.75
(0,1]			—	—	
(1,5]	39	22	1.40	0.54, 3.77	0.49
(5,16]	31	20	1.35	0.47, 4.08	0.58
	22	14			
Тип мутации					0.026
Миссенс	33	25	2.82	1.13, 7.62	0.032
Мутации со сдвигом рамки считывания	59	31	—	—	
Степень тяжести WAS					<0.001
[1,4]	21	20	—	—	
(4,12]	71	36	0.05	0.00, 0.27	0.005
WI**					0.094
(0,0.5]	14	7			
(0.5,3.5]	29	22	3.14	0.82, 12.6	0.10
Тромбоциты до терапии	92	56	1.04	1.01, 1.07	0.010

*OR = Odds Ratio, CI = Confidence Interval

** WI – индекс экспрессии WASP, без учета пациентов с $WI > 5$

Биологическое обоснование применения агонистов рецептора тромбопоэтина у пациентов с синдромом Вискотта-Олдрича

Анализ концентрации тромбопоэтина

Нами проведено определение содержания эндогенного ТПО у 22 пациентов с WAS до терапии и у 23 пациентов - на терапии аТПО-р (всего 45 наблюдений). В качестве группы сравнения были отобраны 18 пациентов с ПИД, никогда не имевшие тромбоцитопении, и 5 пациентов с ИТП. Медиана сывороточной концентрации ТПО до терапии у детей с WAS составила 100 пг/мл (55-130 пг/мл). Эти данные были сопоставимы с результатами, полученными в группе сравнения: 93 пг/мл (83–155 пг/мл) и у пациентов с ИТП 108 пг/мл (66–144 пг/мл) ($p=0.8$). Таким образом, при WAS, также, как и при ИТП, отмечается относительно низкая (для числа тромбоцитов) концентрация ТПО в плазме.

Исследование влияния ромиплостима на мегакариопоз у пациентов с синдромом Вискотта-Олдрича

Нами были изучены МК костного мозга пациентов с WAS до и на фоне терапии аТПО-р. На Рисунке 8 показано распределение МК по стадиям созревания для 17 здоровых доноров и 32 пациентов с WAS до и на терапии ромиплостимом. У пациентов с WAS до терапии ромиплостимом отмечалось аномальное распределение по стадиям созревания: большее количество зрелых мегакариоцитов (стадия 3, $40\pm 22\%$, $p < 0.05$) и меньшее количество мегакариобластов (стадия 1, $24\pm 20\%$, $p = 0.05$) по сравнению со здоровым контролем. Интересно, что терапия ромиплостимом коррегировала этот дефект и распределение МК не отличалось у пациентов и в группе контроля.

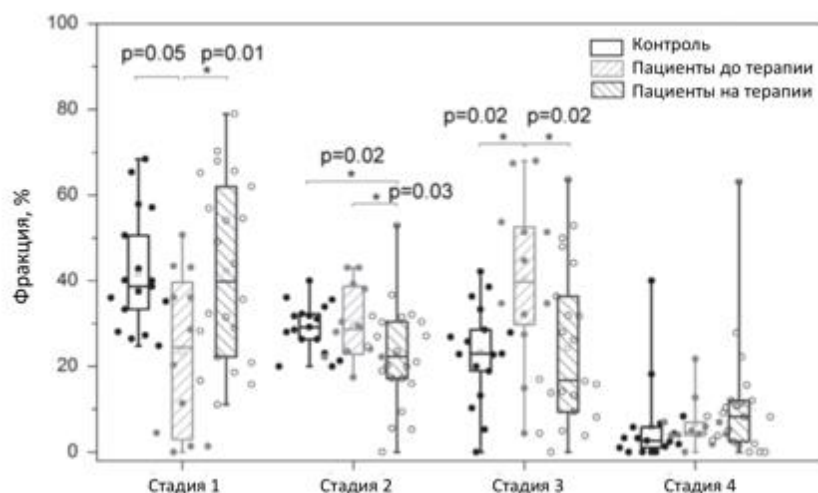


Рисунок 8 - Распределение мегакариоцитов по стадиям созревания у 17 здоровых доноров, 32 пациентов с синдромом Вискотта-Олдрича

Алгоритм выбора терапии у пациентов с синдромом Вискотта-Олдрича

На основании результатов данного исследования нами был разработан алгоритм выбора терапии тромбоцитопении в группе пациентов с WAS (Рисунок 9).

В условиях растущей потребности в ТГСК при различных нозологиях важным представляется стратификация пациентов по срокам проведения данной терапии. Предлагаемый и используемый в работе НМИЦ ДГОИ алгоритм описывает не только подход к терапии тромбоцитопении при WAS, но и предлагает факторы, которые должны учитываться при данной стратификации.

Всем больным WAS высокого риска (пациенты с терминирующими мутациями гена WAS, тяжестью заболевания > 4 баллов, инициальным количеством тромбоцитов $< 25 \times 10^9$ л) показано проведение ТГСК в кратчайшие сроки, в том числе и с применением гаплоидентичного донора. Данным пациентам HLA-типирование и инициация поиска донора должны проводиться сразу после стратификации в группу высокого риска. Больные из группы низкого риска (пациенты с миссенс мутациями гена WAS, тяжестью заболевания < 4 баллов, инициальным количеством тромбоцитов $> 25 \times 10^9$ л) имеют возможность более долгого ожидания, включая поиск неродственного донора в Российских и международных банках доноров. Несмотря на то, что разница эффективности ромиплостима и элтромбопага не достигла статистической достоверности, по совокупности факторов эффективности и безопасности мы рекомендуем применение препарата ромиплостим в дозе 10 мкг/кг в первой линии терапии. При отсутствии эффективности терапии через 4 недели (отсутствие повышения количества тромбоцитов на 30×10^9 /л и выше от начального уровня, потеря тромбоцитарного ответа) или развитии НЯ мы рекомендуем проведение конверсии терапии на элтромбопаг в дозе 2-3 мг/кг. Пациентам, из обеих групп риска, не достигшим тромбоцитарного ответа на альтернативный аТПО-р, показано проведение ТГСК в кратчайшие сроки. На период подготовки к ТГСК рекомендовано продолжить терапию тем или иным препаратом аТПО-р (по индивидуальным характеристикам\выбору лечащего врача).

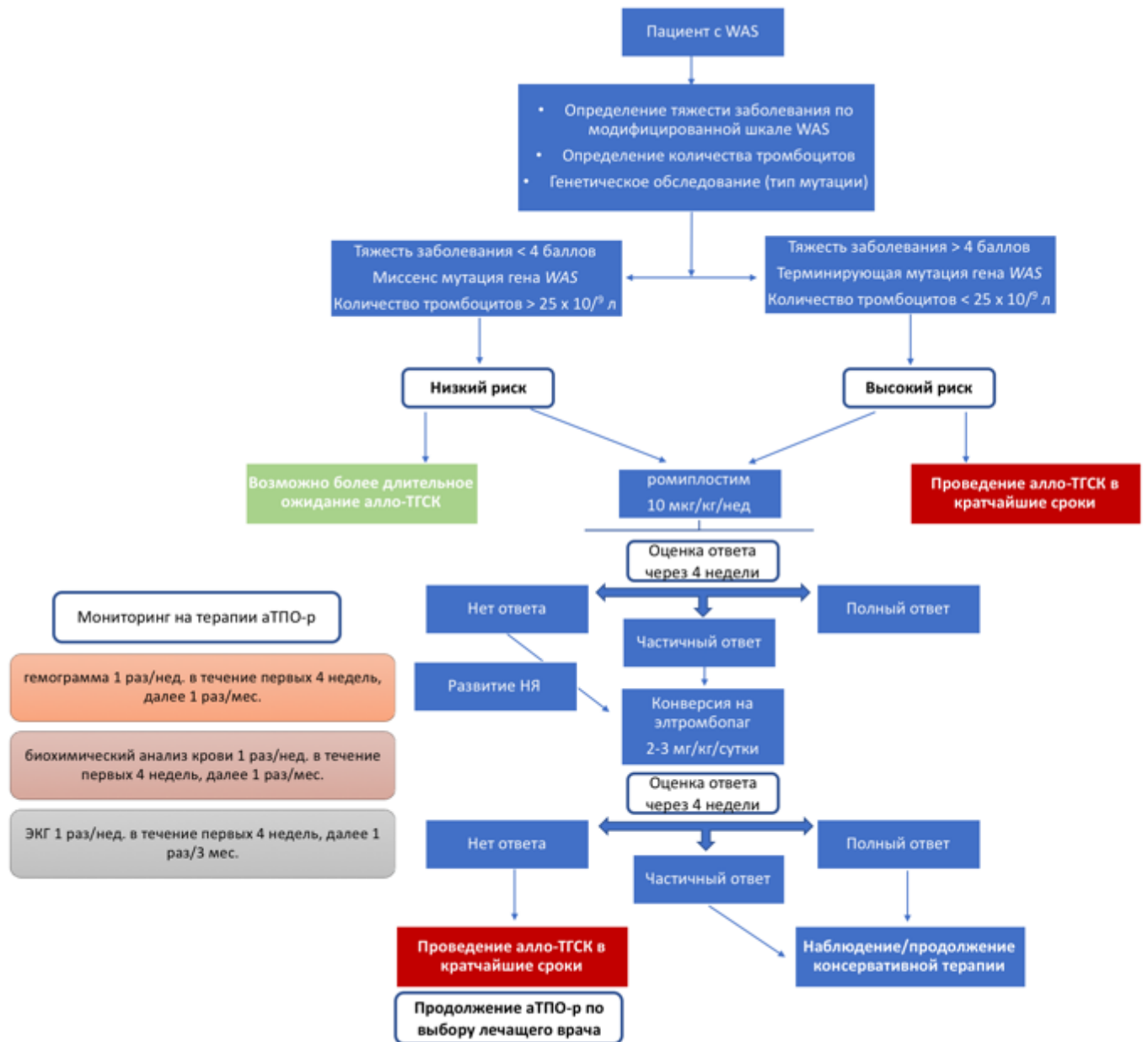


Рисунок 9 - Алгоритм выбора терапии у пациентов с синдромом Вискотта-Олдрича

Заключение

По данным проведенного пилотного ретроспективного исследования применение ромиплостима позволило добиться тромбоцитарного ответа и полного купирования геморрагического синдрома у 60% (40/67) пациентов с WAS в течение длительного времени без потребности в использовании трансфузий тромбоконцентрата. Важно отметить, что и в группе пациентов без значимого лабораторного повышения количества тромбоцитов наблюдалось снижение клинически значимых кровотечений. Эти данные позволяют предположить, что аТПО-р могут приводить не только к повышению количества тромбоцитов, но и влиять на их функцию.

Результаты нашего проспективного исследования, сравнивавшего эффективность ромиплостима с элтромбопагом, показали, что через 4 недели (+/- 7 дней) от начала терапии

ромиплостимом у 11/14 пациентов (79%) и у 7/14 (50%) был достигнут общий тромбоцитарный ответ. При назначении элтромбопага пациентам с WAS необходимо учитывать осложнения в виде энтероколита у части больных, что может непредсказуемым образом влиять на фармакодинамику препарата. Вариабельный ответ на аТПО-р можно объяснить различиями в механизмах их действия на мегакариопоз. Эти данные демонстрируют рациональное обоснование эффективности переключения на альтернативный аТПО-р при первичной неэффективности терапии - отсутствии тромбоцитарного ответа. В нашем исследовании, с учетом переключения на альтернативный аТПО-р, эффективность терапии составила 87 %.

Анализ безопасности терапии ромиплостимом и элтромбопагом продемонстрировал спектр и структуру НЯ, схожих с ранее опубликованными данными при других заболеваниях.

У пациентов, с изначально низким уровнем тромбоцитов (менее 25×10^9 л), тяжестью заболевания выше 4 баллов и генетическими дефектами, приводящими к укорочению белка WASP отсутствие ответа на терапию аТПО-р отмечалось достоверно чаще.

В данном исследовании нами было впервые показано, что для пациентов с WAS характерен сдвиг распределения мегакариоцитов в сторону более зрелых форм по сравнению с группой здоровых доноров. Интересно, что на терапии ромиплостимом у больных с WAS мы наблюдали нивелирование этого сдвига между стадиями созревания мегакариоцитов.

В проведенном нами исследовании у пациентов с WAS наблюдались неадекватно низкие по отношению к уровню тромбоцитопении концентрации ТПО, сравнимые с таковыми у пациентов с ИТП (медиана ТПО составила 100 пг/мл (55-130 пг/мл) и 108 пг/мл (66–144 пг/мл), соответственно. Таким образом, применение аТПО-р в данной когорте больных является обоснованным.

На основании результатов настоящего исследования разработан алгоритм терапии тромбоцитопении с применением аТПО-р, который может быть использован у пациентов с WAS в качестве консервативного метода лечения. Предложенный алгоритм также позволяет определить срочность проведения ТГСК в соответствии со стратификацией пациентов. Наиболее принципиальной позицией является инициация терапии аТПО-р всем пациентам после верификации диагноза WAS и параллельно подготовка к ТГСК пациентов, определенных в группу высокого риска. Данная тактика обусловлена плохим прогнозом ответа на терапию в группе высокого риска.

ВЫВОДЫ

1. Терапия ромиплостимом продемонстрировала эффективность у 60% детей с WAS и позволила добиться стабильных значений количества тромбоцитов в течение длительного времени без развития серьезных геморрагических эпизодов.

2. При прямом сравнительном исследовании эффективности двух видов аТПО-р (ромиплостим VS элтромбопаг) у детей с WAS в первой линии терапии тромбоцитопении показано, что оба препарата эффективны, с вероятностью достижения общего тромбоцитарного ответа 73% и 43%, соответственно, что сопровождалось значительным снижением геморрагического синдрома и потребности в трансфузиях тромбоконцентрата.
3. У пациентов, изначально не достигших ответа на терапию, конверсия на альтернативный аТПО-р позволила добиться полного тромбоцитарного ответа и купирования геморрагических проявлений у 33% пациентов после переключения на элтромбопаг и у 43% после переключения на ромиплостим. Совокупная эффективность терапии аТПО-р с учетом альтернативной терапии составила 87%.
4. Терапия аТПО-р ромиплостимом и элтромбопагом в максимальных дозах у детей с WAS продемонстрировала удовлетворительный профиль безопасности с частотой нежелательных явлений 1.1%.
5. Прогностическими факторами лучшего ответа на терапию аТПО-р являются тяжесть заболевания менее 4 баллов, наличие миссенс-вариантов гена WAS и инициальное количество тромбоцитов более 25×10^9 л.
6. Разработанный алгоритм терапии тромбоцитопении с применением аТПО-р может быть использован у пациентов с WAS при определении тактики консервативной и куративной терапии.
7. Терапия аТПО-р у пациентов с WAS восстанавливает нормальное распределение между стадиями созревания мегакариоцитов путем воздействия на мегакариобласты, что является биологическим обоснованием данной терапии при данном заболевании.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В качестве терапии первой линии до ТГСК/генной терапии или в качестве консервативной опции у пациентов с WAS рекомендуется применять ромиплостим в дозе 10 мкг/кг/неделю.
2. Рефрактерными к первому курсу терапии следует считать пациентов, не достигших критериев тромбоцитарного ответа к 4 неделе терапии.
3. Терапию альтернативным аТПО-р – элтромбопагом следует начинать немедленно после констатации рефрактерности или при развитии НЯ.
4. ТГСК/ГТ должна быть рассмотрена в первую очередь у пациентов с тяжелым фенотипом заболевания WAS по балльной шкале (более 4 баллов), терминирующими мутациями гена WAS, количеством тромбоцитов менее 25×10^9 л.

ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

- 1) Феномен конверсии группы крови донора на группу крови реципиента после АВ0-несовместимой трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациента с синдромом Вискотта–Олдрича / **Хорева А.Л.**, Трахтман П.Э., Козловская С.Н., Митраков К.В., Бриллиантова В.В., Попов А.М., Балашов Д.Н. // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2019;18(2):103-107. <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2019-18-2-103-107>
- 2) Безопасность и эффективность ромиплостима в лечении тромбоцитопении у детей с синдромом Вискотта–Олдрича: результаты ретроспективного исследования / **Хорева А.Л.**, Абрамова И.Н., Дерипапа Е.В., Родина Ю.А., Роппельт А.А., Бурлаков В.И., Першин Д.Е., Ларин С.С., Райкина Е.В., Варламова Т.В., Киева А.М., Воронин К.А., Масчан А.А., Новичкова Г.А., Щербина А.Ю. // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2020;19(4):39-49. <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2020-19-4suppl-39-49>
- 3) Особенности внутриклеточной кальциевой сигнализации тромбоцитов при синдроме Вискотта–Олдрича / Мартьянов А.А., Морозова Д.С., **Хорева А.Л.**, Пантелеев М.А., Щербина А.Ю., Свешникова А.Н. // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2020;19(1):100-107. <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2020-19-1-100-107>
- 4) Разработка метода диагностики синдрома Вискотта–Олдрича путем оценки экспрессии белка WASP с использованием проточной цитофлуориметрии / Першин Д.Е., Лодоева О.Б., Фадеева М.С., Мерсиянова И.В., **Хорева А.Л.**, Владимиров И.С., Воронин К.А., Бриллиантова В.В., Варламова Т.В., Ведмедская В.А., Родина Ю.А., Райкина Е.В., Масчан М.А., Щербина А.Ю. // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2020;19(2):141-151. <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2020-19-2-141-151>
- 5) Лимфаденопатия по типу болезни Розай–Дорфмана у пациента с синдромом Вискотта–Олдрича: сложности диагностики / Швец О.А., Абрамов Д.С., **Хорева А.Л.**, Першин Д.Е., Киева А.М., Пшонкин А.В. // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2020;19(1):108-115. <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2020-19-1-108-115>
- 6) Длительный устойчивый смешанный химеризм у пациента с синдромом Вискотта–Олдрича после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / Блудова В.О., Лаберко А.Л., Родина Ю.А., Бриллиантова В.В., Райкина Е.В., **Хорева А.Л.**, Першин Д.Е., Терещенко Г.В., Щербина А.Ю. // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2021;20(2):148-155. <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2021-20-2-148-155>
- 7) Efficacy of romiplostim in treatment of thrombocytopenia in children with Wiskott-Aldrich syndrome / **Khoreva A.**, Abramova I., Deripapa E., Rodina Y., Roppelt A., Pershin D., Larin S.,

- Voronin K., Maschan A., Novichkova G., Shcherbina A. // Br J Haematol., 2021; Vol. 192(2): 366-374. doi: 10.1111/bjh.17174.
- 8) Platelet function and bleeding at different phases of childhood immune thrombocytopenia / Ignatova A.A., Suntsova E.V., Pshonkin A.V., Martyanov A.A., Ponomarenko E.A., Polokhov D.M., Fedorova D.V., Voronin K.A., Kotskaya N.N., Trubina N.M., Krasilnikova M.V., Uzueva S.S., Serkova I.V., Ovsyannikova G.S., Romanova K.I., Hachatryan L.A., Kalinina I.I., Matveev V.E., Korsantiya M.N., Smetanina N.S., Evseev D.A., Sadovskaya M.N., Antonova K.S., **Khoreva A.L.**, Zharkov P.A., Shcherbina A., Sveshnikova A.N., Maschan A.A., Novichkova G.A., Pantelev M.A. // Sci Rep., 2021; Vol. 11(1):9401. doi: 10.1038/s41598-021-88900-6.
- 9) Ex vivo observation of granulocyte activity during thrombus formation /Morozova D.S., Martyanov A.A., Obydennyi S.I., Korobkin J.D., Sokolov A.V., Shamova E.V., Gorudko I.V., **Khoreva A.L.**, Shcherbina A., Pantelev M.A., Sveshnikova A.N. // BMC Biol., 2022; 20(1):32. doi: 10.1186/s12915-022-01238-x.
- 10) Accelerated death of megakaryocytes from Wiskott-Aldrich syndrome patients / Obydennyi S.I., Kuznetsova S.A., Fedyanina O.S., **Khoreva A.**, Voronin K., Mazurov A.V., Glukhova A.A., Artemenko E.O, Ataullakhanov F.I., Maschan A.A., Novichkova G.A., Shcherbina A., Pantelev M.A. // Br J Haematol., 2023; Vol. 202(3): 645-656. doi:10.1111/bjh.18875

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

IQR – interquartile range (межквартильный размах)

WAS - синдром Вискотта-Олдрича

WASP - Wiskott– Aldrich syndrome protein, белок синдрома Вискотт- Олдрича

XLT – X-сцепленная тромбоцитопения

AA – апластическая анемия

aTPO-p – агонисты рецептора тромбопоэтина

ГТ – генная терапия

ЗНО – злокачественное новообразование

ИТП – иммунная тромбоцитопения

МК – мегакариоциты

НЯ – нежелательные явления

ПИД – первичный иммунодефицит

ТГСК - трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

ТПО - тромбопоэтин

ФС - фосфатидилсерин