

Персонализация лечения пациентов с иммунной тромбоцитической тромбоцитопенической пурпурой

Г.М. Галстян^{✉1}, Е.Е. Клебанова¹, С.Ю. Мамлеева¹, П.В. Авдонин², З.Т. Фидарова¹, М.Ю. Дроков¹,
Е.Н. Паровичникова¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБУН «Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова» РАН, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Лечение иммунной тромбоцитической тромбоцитопенической пурпуры (ИТПП) включает в себя терапевтические плазмообмены (ТПО) и иммуносупрессию. Добавление к терапии каплаизумаба позволило улучшить результаты лечения ИТПП. Однако имеющиеся схемы терапии ориентированы на длительность применения препаратов и клинический ответ, а не на активность ADAMTS13.

Цель. Оценить эффективность терапии ИТПП, ориентированной на активность ADAMTS13.

Материалы и методы. Лечение пациентов с ИТПП начинали с ТПО, преднизолона (1 мг/кг) и каплаизумаба (10 мг/сут). ТПО прекращали после увеличения количества тромбоцитов крови $>150 \times 10^9/\text{л}$. Лишь после этого начинали ритуксимаб (375 мг/м² еженедельно). Каплаизумаб отменяли при достижении частичной ремиссии (ADAMTS13 $>20\%$), а ритуксимаб и глюкокортикоиды – после достижения полной ремиссии (ADAMTS13 $>40\%$). Анализировали число тромбоцитов, шистоцитов, концентрации гемоглобина, гаптоглобина, активности лактатдегидрогеназы, ADAMTS13, титр ингибитора ADAMTS13, количество процедур ТПО, объем замененной плазмы, количество тромбоцитов, время до их увеличения $>150 \times 10^9/\text{л}$, достижения частичной и полной ремиссии. Данные представлены как медиана и межквартильный интервал.

Результаты. С 2021 по 2025 г. диагноз тромбоцитической тромбоцитопенической пурпуры подтвержден у 102 пациентов. В исследование включены 35 пациентов. Количество тромбоцитов $>150 \times 10^9/\text{л}$ достигнуто после 4 (3–5) процедур ТПО через 4 (3–4,5) дня, при этом обменено 11 395 (7241–16 343) мл плазмы. Частичная ремиссия достигнута у 100% пациентов, длительность терапии каплаизумабом составила 23 (12–30) дня. Проведено от 4 до 8 введений ритуксимаба (медиана 4), полная ремиссия достигнута у 33 из 35 пациентов, у 2 получена только частичная ремиссия, им проведена терапия бортезомибом, в связи с неэффективностью последней у 1 пациентки проведена терапия моноклональным анти-CD38 антителом. Вероятность достижения полной ремиссии составила 97,1%.

Заключение. Длительность терапии каплаизумабом, ритуксимабом и глюкокортикоидами у пациентов с ИТПП должна определяться достижением целевых значений активности ADAMTS13.

Ключевые слова: тромбоцитическая тромбоцитопеническая пурпура, ADAMTS13, плазмообмен, глюкокортикоиды, каплаизумаб, ритуксимаб, бортезомиб

Для цитирования: Галстян Г.М., Клебанова Е.Е., Мамлеева С.Ю., Авдонин П.В., Фидарова З.Т., Дроков М.Ю., Паровичникова Е.Н. Персонализация лечения пациентов с иммунной тромбоцитической тромбоцитопенической пурпурой. Терапевтический архив. 2025;97(8):711–718. DOI: 10.26442/00403660.2025.08.203326

© ООО «КОНСУЛЬТИРУЕМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Введение

Иммунная тромбоцитическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТПП) – заболевание, проявляющееся тромбоцитопенией потребления, микроангиопатической гемолитической анемией, нарушениями функций органов и систем. ИТПП возникает вследствие дефицита ADAMTS13, кото-

рый обусловлен продукцией ингибирующих этот фермент аутоантител. Функция ADAMTS13 состоит в расщеплении мультимеров фактора фон Виллебранда. При дефиците ADAMTS13 происходит кумуляция мультимеров фактора фон Виллебранда, они образуют агрегаты с тромбоцитами, что приводит к развитию тромбоцитопении потребления

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Галстян Геннадий Мартинович – д-р мед. наук, зав. отд-нием реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НМИЦ гематологии». E-mail: gengalst@gmail.com

Клебанова Елизавета Евгеньевна – анестезиолог-реаниматолог отд-ния реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НМИЦ гематологии»

Мамлеева Светлана Юрьевна – зав. экспресс-лаб. отд-ния реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НМИЦ гематологии»

Авдонин Павел Владимирович – д-р биол. наук, проф., зав. лаб. физиологии рецепторов и сигнальных систем ФГБУН «ИБР им. Н.К. Кольцова»

Фидарова Залина Таймуразовна – канд. мед. наук, зав. отд-нием химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения ФГБУ «НМИЦ гематологии»

Дроков Михаил Юрьевич – канд. мед. наук, рук. сектора по изучению иммунных воздействий и осложнений после трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ гематологии»

Паровичникова Елена Николаевна – д-р мед. наук, ген. дир. ФГБУ «НМИЦ гематологии»

[✉]Gennadiy M. Galstyan. E-mail: gengalst@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8818-8949

Elizaveta E. Klebanova. ORCID: 0000-0002-8141-9422

Svetlana Yu. Mamleeva. ORCID: 0000-0003-1492-1735

Pavel V. Avdonin. ORCID: 0000-0002-4138-1589

Zalina T. Fidarova. ORCID: 0000-0003-0934-6094

Mikhail Yu. Drovok. ORCID: 0000-0001-9431-8316

Elena N. Parovichnikova. ORCID: 0000-0001-6177-3566

Personalised treatment of patients with immune thrombotic thrombocytopenic purpura

Gennadiy M. Galstyan^{✉1}, Elizaveta E. Klebanova¹, Svetlana Yu. Mamleeva¹, Pavel V. Avdonin², Zalina T. Fidarova¹, Mikhail Yu. Drovok¹, Elena N. Parovichnikova¹

¹National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia;

²Koltzov Institute of Developmental Biology, Moscow, Russia

Abstract

Background. Treatment of immune thrombotic thrombocytopenic purpura (iTTP) includes plasma exchange (PEX) and immunosuppression (glucocorticoids and rituximab). The addition of caplacizumab to therapy has improved treatment outcomes in iTTP. However, the available therapies focus on the duration of drug administration and clinical response rather than ADAMTS13 activity.

Aim. To evaluate the efficacy of therapy for iTTP targeting ADAMTS13 activity.

Materials and methods. Treatment of patients with iTTP was started with PEX, prednisolone (1 mg/kg) and caplacizumab (10 mg/day). PEX was discontinued after an increase of platelet count $>150 \times 10^9/L$. Only after PEX cessation treatment with rituximab (375 mg/m² weekly) was started. Caplacizumab was discontinued when partial remission (ADAMTS13 $>20\%$) was achieved. Rituximab and glucocorticoids were discontinued when complete remission (ADAMTS13 $>40\%$) was achieved. Platelet count, schistocyte count, haemoglobin, haptoglobin, lactate dehydrogenase activity, ADAMTS13, ADAMTS13 inhibitor titre, number of PEX, plasma volume replaced, time to increase platelet count $>150 \times 10^9/L$, achievement of partial and complete remission were analyzed. Data are presented as median and interquartile range.

Results. From 2021 to 2025, the diagnosis of TTP was confirmed in 102 patients. 35 patients were included in the study. Platelet counts $>150 \times 10^9/L$ were achieved after 4 (3–5) PEX procedures in 4 (3–4.5) days. In total, 11 395 (7241–16 343) ml of plasma were exchanged. Partial remission was achieved in 100% of patients, the duration of caplacizumab therapy was 23 (12–30) days. Rituximab was administered from 4 to 8 times (median 4), complete remission was achieved in 33 out of 35 patients, 2 patients achieved only partial remission, they were treated with bortezomib and 1 with anti-CD38 monoclonal antibody. The probability of complete remission was 97.1%.

Conclusion. The duration of therapy with caplacizumab, rituximab and glucocorticoids in patients with iTTP should be determined by the achievement of target ADAMTS13 activity.

Keywords: thrombotic thrombocytopenic purpura, ADAMTS13, plasma exchange, glucocorticoids, caplacizumab, rituximab, bortezomib

For citation: Galstyan GM, Klebanova EE, Mamleeva SYu, Avdonin PV, Fidarova ZT, Drovok MYu, Parovichnikova EN. Personalised treatment of patients with immune thrombotic thrombocytopenic purpura. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2025;97(8):711–718. DOI: 10.26442/00403660.2025.08.203326

и механическому гемолизу вследствие разрушения эритроцитов, «продирающихся» сквозь агрегаты тромбоцитов в ригидных сосудах [1].

Основным методом лечения iTTP является терапевтический плазмообмен (ТПО), который позволяет вывести продукты гемолиза, уменьшить титр ингибирующих ADAMTS13 антител, восполнить дефицит ADAMTS13. Внедрение ТПО уменьшило смертность пациентов с iTTP с 90 до 20% [2]. Наряду с ТПО в острой фазе iTTP применяют глюкокортикоиды (ГК), которые подавляют продукцию антител к ADAMTS13 [3]. Выработку ингибитора ADAMTS13 можно подавить также с помощью ритуксимаба – моноклонального антитела против CD20. Ритуксимаб, вызывая деплецию В-лимфоцитов [4], способствует достижению длительных ремиссий при iTTP, предотвращает рецидивы заболевания [1]. Подобная схема лечения позволила повысить выживаемость пациентов с iTTP до 78% [2], однако, несмотря на это, в переводе в отделение реанимации все равно нуждались до 40% пациентов, в инфузии катехоламинов – 34%, в проведении искусственной вентиляции легких – 30% пациентов [5]. Значительное улучшение результатов лечения iTTP произошло после внедрения в клиническую практику препарата каплациумаба. Каплациумаб – это гуманизированное моноклональное антитело, направленное против домена A1 фактора фон Виллебранда. Блокада домена A1 предотвращает взаимодействие молекул фактора фон Виллебранда с тромбоцитами, прекращая тем самым образование агрегатов тромбоцитов, гемолиз и ишемическое повреждение органов. Эффективность и безопасность применения каплациумаба при iTTP оценена в 2 рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях [6, 7]. В мета-анализе [8], в который включены 1119 пациентов из 8 исследований, показано, что при лечении каплациумабом достигаются уменьшение летальности (относительный

риск – ОР 0,38, 95% доверительный интервал – ДИ 0,19–0,75), частоты обострений (ОР 0,29, 95% ДИ 0,14–0,61) и рефрактерности к терапии (ОР 0,50, 95% ДИ 0,31–0,81). Согласно рекомендациям [9] лечение каплациумабом должно продолжаться не менее 30 дней после последней процедуры ТПО. Добавление каплациумаба к стандартной терапии ассоциировалось с более коротким периодом восстановления числа тромбоцитов (разность средних – 2,31, 95% ДИ –3,86–0,77) и продолжительности использования ТПО (разность средних – 4,61, 95% ДИ –6,20–3,02). Разработана «триплет-терапия», которая включает в себя ТПО с первого дня установления диагноза iTTP, введение каплациумаба и иммуносупрессию (преднизолон 1 мг/кг и ритуксимаб 375 мг/м² внутривенно в 1, 4, 8 и 15-й дни лечения) [10]. В «триплет-терапии» каплациумаб вводят в течение не менее 30 дней после прекращения ТПО. Показанием к прекращению ТПО является увеличение числа тромбоцитов $>150 \times 10^9/L$.

Цель исследования – оценить эффективность терапии iTTP, ориентированной на активность ADAMTS13.

Материалы и методы

В исследование включены пациенты с iTTP, получавшие лечение в ФГБУ «НМИЦ гематологии» с января 2021 г., когда каплациумаб стал доступен в Российской Федерации, по январь 2025 г. Диагноз iTTP устанавливали на основании характерной клинической картины, тромбоцитопении, микроангиопатической гемолитической анемии, активности ADAMTS13 в плазме $<10\%$ и обнаружения ингибитора ADAMTS13 (табл. 1). В исследование не включали больных моложе 18 лет, беременных женщин, пациентов с интракраниальными кровоизлияниями, а также больных с числом тромбоцитов более $60 \times 10^9/L$, даже если активность ADAMTS13 у них оказалась $<10\%$. Эти пациенты получали только лечение ТПО и иммуносупрессивную терапию без

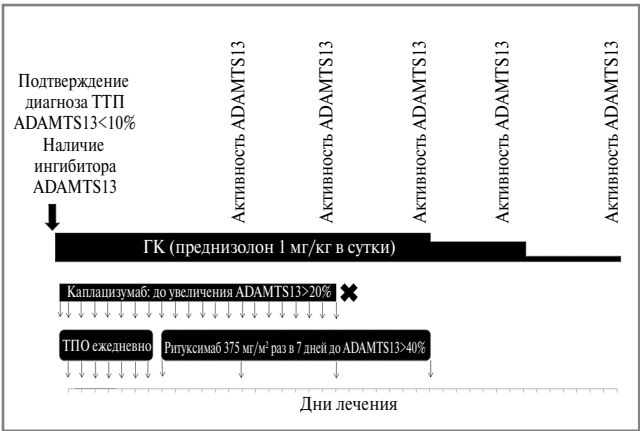


Рис. 1. Схема лечения пациентов с ИТПП.
Fig. 1. The treatment regimen.

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов с иТТП, включенных в исследование
Table 1. Baseline characteristics of immune thrombotic thrombocytopenic purpura patients

Характеристики	Значения
Возраст, лет, медиана (МКИ)	43 (33–54)
Женский пол, n (%)	27 (77,1)
Впервые выявленная иТТП, n (%)	30 (85,7)
Рецидив иТТП, n (%)	5 (14,3)
Клинические проявления	
Неврологические/ментальные расстройства, n (%)	26 (74,3)
Тромбоцитопения, n (%)	35 (100)
Геморрагический синдром, n (%)	35 (100)
Анемия, n (%)	35 (100)
Активность ADAMTS13, %, медиана (МКИ)	0,0 (0,0–0,9)
Ингибитор ADAMTS13, БЕ, медиана (МКИ)	2,4 (1,5–4,3)
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$, медиана (МКИ)	27,0 (13,5–40,5)
Гемоглобин, г/л, медиана (МКИ)	80 (69–89)
Шистоциты, % медиана (МКИ)	1,0 (0,4–2,9)
ЛДГ, Ед/л, медиана (МКИ)	631,0 (432,0–1011,5)
ТПО от подозрения на ТТП до начала «триплет-терапии»	
Число пациентов, n	13/35
Число ТПО, медиана (МКИ)	3,5 (1,0–6,0)
Общий объем обмененной плазмы, мл, медиана (МКИ)	7100 (2500–10850)

каплацизумаба. В исследование не включали пациенток, у которых иТТП манифестировала во время беременности, а также пациентов с наследственной формой тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП), которую диагностировали по характерной клинической картине, выявлению активности ADAMTS13 в плазме <10%, отсутствию ингибитора ADAMTS13, а также обнаружению мутации гена ADAMTS13.

При подозрении на иТТП кровь набирали в пробирки с 3,2% раствором цитрата натрия в соотношении 9:1, центрифугировали с ускорением 3000 g в течение 15 мин, отделяли плазму, которую хранили при температуре -20°C в течение 1–2 дней до вызова курьера. Доставку замороженной плазмы в ФГБУ «НМИЦ гематологии» осуществляли курьерской службой в холодовом контейнере. Активность ADAMTS13 определяли иммуноферментным методом с помощью наборов Technozym® (Technoclone GmbH, Австрия) на иммунологическом анализаторе Multiskan FC (Thermo Fisher Scientific, США) в соответствии с инструкциями производителей. Диагноз ТТП считали подтвержденным при активности ADAMTS13<10%, после чего методом смешивания выявляли наличие ингибитора ADAMTS13 и определяли его титр. Для смешивания [11] исследуемую плазму предварительно нагревали до 56°C в течение 60 мин, чтобы инактивировать эндогенную активность ADAMTS13, поскольку последний является термолabileм ферментом. Затем исследуемую плазму смешивали с нормальной донорской плазмой в различных разведениях (1:1, 2:1 и 3:1, 4:1) и инкубировали в течение 2 ч. После инкубации определяли активность ADAMTS13 и рассчитывали титр ингибитора в Бетезда единицах (БЕ) [12–14]. Для исключения вторичного характера иТТП выполняли компьютерную томографию, эзофагогастроскопию, пункцию и трепанобиопсию костного мозга, исследования на наличие антифосфолипидного синдрома.

В ФГБУ «НМИЦ гематологии» начинали или продолжали лечение ТПО, терапию преднизолоном в дозе 1 мг/кг внутривенно, а также терапию каплацизумабом, первую дозу 10 мг которого вводили внутривенно перед первой процедурой ТПО, а затем подкожно по 10 мг после ТПО и в дальнейшем – ежедневно. Все пациенты подписывали информированное согласие на лечение каплацизумабом. Лечение ТПО продолжали, пока число тромбоцитов не увеличивалось $>150 \times 10^9/\text{л}$, после чего ТПО прекращали, но продолжали введение каплацизумаба и преднизолона. Только после прекращения ТПО начинали терапию ритуксимабом в дозе 375 мг/м² внутривенно раз в неделю (рис. 1).

Активность ADAMTS13 в плазме определяли ежедневно. Терапию каплацизумабом прекращали после повышения активности ADAMTS13>20%. Ритуксимаб и преднизолон продолжали до тех пор, пока активность ADAMTS13 не повышалась до >40%, затем прекращали введение ритуксимаба и постепенно отменяли преднизолон. Если после 8 введений ритуксимаба полная ремиссия не достигалась, к терапии добавляли бортезомиб (1,3 мг/м² в 1, 4, 8 и 11-й дни); у 1 пациентки лечение бортезомибом оказалось неэффективным, ей проведена терапия моноклональным антителом, направленным против антигена CD38. Для профилактики пневмоцистной пневмонии пациенты получали триметоприм сульфаметоксазол.

Частичную ремиссию устанавливали при активности ADAMTS13>20%, полную – при активности ADAMTS13>40% [15].

Анализировали число процедур ТПО, объем замененной плазмы, число тромбоцитов, время до увеличения числа тромбоцитов $>150 \times 10^9/\text{л}$, время до достижения частичной и полной ремиссии, длительность терапии каплацизумабом и ритуксимабом. При включении в исследование определяли тромбоциты, шистоциты, концентрации гемоглобина, гаптоглобина, активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и ADAMTS13, титр ингибитора ADAMTS13. В течение первой недели концентрацию тромбоцитов и

гемоглобина определяли ежедневно, затем эти параметры, а также активности ЛДГ и ADAMTS13 – еженедельно.

Статистический анализ. Использовали методы описательной статистики. Непрерывные переменные представлены в виде медианы и межквартильного интервала (МКИ). Категориальные переменные представлены в виде числа (n) и %. Исследование одобрено локальным этическим комитетом, протокол от 02.10.2020 г. №4490-6.

Результаты

Характеристика пациентов. С 2021 по 2025 г. диагноз ТТП подтвержден у 102 пациентов (17 мужчин, 85 женщин), медиана возраста – 37 (МКИ 28–51) лет, у 9 из них доказана врожденная форма заболевания, у 93 пациентов – иТТП. В ФГБУ «НМИЦ гематологии» доставлены и включены в исследование согласно принятым критериям 35 пациентов. Их демографические характеристики и исходные показатели представлены в табл. 1. Все пациенты завершили исследование. Среди пациентов преобладали женщины (77,1%). У 30 пациентов отмечена впервые выявленная иТТП, у 5 – рецидив иТТП. У всех пациентов иТТП проявлялась тромбоцитопенией (минимально $1 \times 10^9/\text{л}$), анемией (минимально гемоглобин 56 г/л), низкой активностью ADAMTS13 (см. табл. 1). У всех пациентов обнаружен ингибитор ADAMTS13 в различных титрах, максимальный титр – 14 БЕ.

Шистоцитоз в дебюте иТТП выявлен у всех пациентов, кроме одного. Неврологические и когнитивные расстройства имелись в дебюте заболевания у 26 (74,3%) из 35 пациентов. После возникновения подозрения на иТТП до перевода в ФГБУ «НМИЦ гематологии» у 13 пациентов по месту жительства начато лечение ТПО, им проведено от 1 до 8 процедур, однако, несмотря на это, у всех сохранялись тромбоцитопения, анемия, клинические проявления (см. табл. 1).

В результате обследования у 1 пациента помимо иТТП выявлен антифосфолипидный синдром, у 1 пациента – сочетание иТТП и иммунной тромбоцитопенической пурпуры, у 1 пациентки – «тлеющая» миелома, у 2 пациенток с иТТП выявлен дебют хронического лимфолейкоза. Наличие сопутствующего заболевания не повлияло на результаты лечения иТТП.

После начала лечения в течение недели у пациентов регрессировали неврологические и когнитивные расстройства. Отмечено прекращение гемолиза, что проявилось уменьшением активности ЛДГ (рис. 2).

Медиана времени от начала терапии каплализумабом до восстановления числа тромбоцитов составила 4 (МКИ 3–4,5) дня. При этом плазменная активность ADAMTS13 у большинства пациентов оставалась $<10\%$. Повышение активности ADAMTS13 $>20\%$ состоялось у пациентов лишь спустя от 5 до 111 дней (медиана 23, МКИ 12–31 день). До восстановления числа тромбоцитов $>150 \times 10^9/\text{л}$ пациентам проведено от 2 до 14 процедур ТПО (медиана – 4, МКИ 3–5), у каждого пациента заменено от 4277 до 35 544 мл плазмы (медиана 11 395, МКИ [7241–1634] мл). Изменение числа тромбоцитов в течение первых 2 недель носило волнообразный характер: после начала терапии каплализумабом оно быстро увеличилось, и у большинства больных наблюдался тромбоцитоз, затем число тромбоцитов нормализовалось (рис. 3).

Общая длительность терапии каплализумабом варьировала от 6 до 111 дней (медиана 23 дня, МКИ 12–30 дней). После прекращения лечения с помощью ТПО длительность терапии каплализумабом варьировала от 1 до 106 дней (ме-

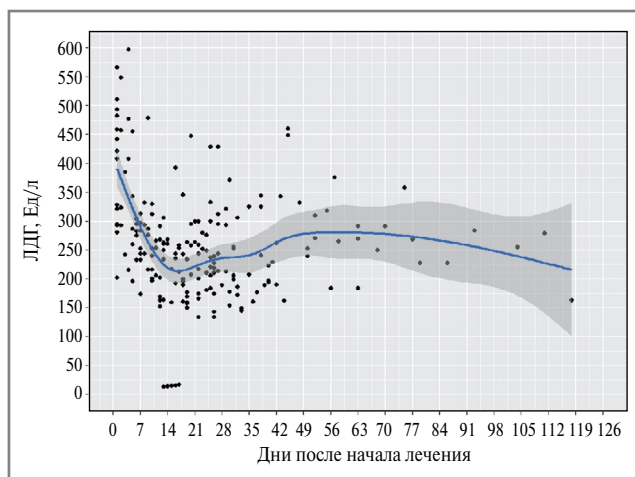


Рис. 2. Изменения активности ЛДГ сыворотки при лечении иТТП.

Fig. 2. LDH activity during treatment.

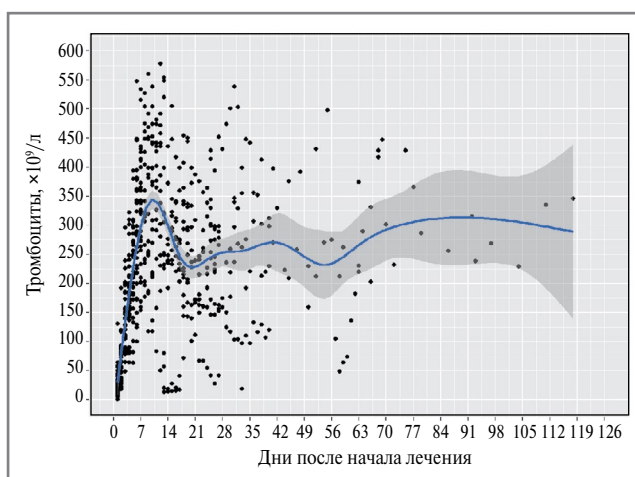


Рис. 3. Изменения числа тромбоцитов при лечении иТТП.

Fig. 3. Platelet count during treatment.

диана – 21 день, МКИ – 8–27 дней). У 7 из 35 пациентов длительность терапии каплализумабом после прекращения ТПО превысила рекомендованные 30 дней [9] (соответственно 32, 35, 36, 40, 41, 59 и 106 дней).

У 28 пациентов потребовалось 4 инфузии ритуксимаба, у 1 больного – 6 инфузий, у 6 пациентов – 8 инфузий, среди них у 2 пациенток после 8 инфузий ритуксимаба не достигнута полная ремиссия, им проведен курс бортезомиба. После терапии бортезомибом у 1 пациентки получена полная ремиссия, а у 2-й сохранялась активность ADAMTS13 $<10\%$, в связи с чем ей проведена терапия моноклональным антителом против CD38, что позволило достичь полной ремиссии.

Частичная ремиссия достигнута у всех 35 пациентов, у 8 пациентов при очередном еженедельном измерении активность ADAMTS13 повысилась до значений $>40\%$ и сразу констатирована полная ремиссия, минуя этап частичной ремиссии. Медиана времени достижения частичной ремиссии составила 20 (МКИ – 11–32) дней (рис. 4).

Полная ремиссия достигнута у 33 из 35 пациентов. Время до достижения полной ремиссии варьировало от 5 до 118 дней (медиана – 26 дней, МКИ – 15–38 дней). У 2 па-

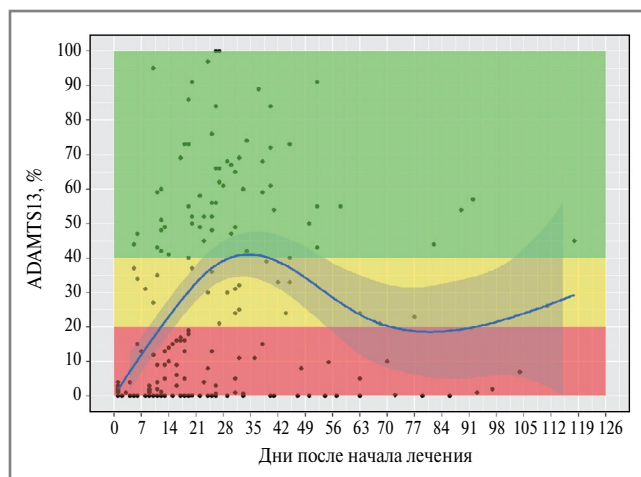


Рис. 4. Изменения активности ADAMTS13 при лечении иТТП.

Fig. 4. ADAMTS13 activity during treatment.

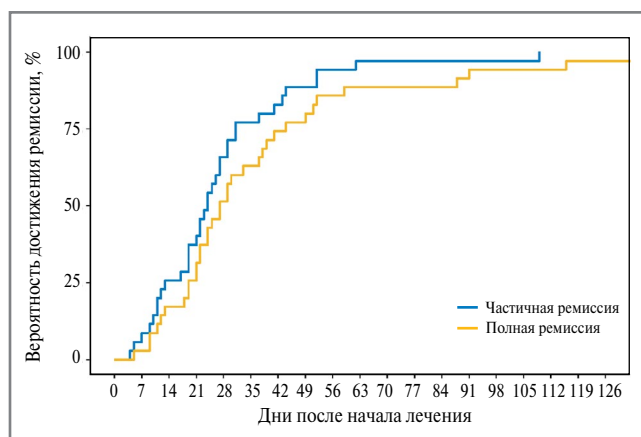


Рис. 5. Вероятность достижения ремиссии при лечении иТТП.

Fig. 5. The probability of achieving remission during treatment.

циентов не удалось достичь полной ремиссии, у них получена частичная ремиссия, активность ADAMTS13 составила соответственно 30 и 33%, при этом у них не выявлено клинических проявлений иТТП, число тромбоцитов и активность ЛДГ нормализовались. Вероятность достижения полной ремиссии составила 97,1% (рис. 5).

Обсуждение

Внедрение каплациумаба позволило улучшить результаты лечения иТТП: уменьшить летальность, быстро «оборвать» тромбоцитопению потребления, гемолиз, нивелировать органные поражения. Эффективность его оказалась настолько высока, что появились даже «крамольные» предложения лечения иТТП вообще без ТПО [16]. В ретроспективном исследовании [17], выполненном в Австрии и Германии, при сравнении результатов лечения 42 пациентов с иТТП, леченных только каплациумабом и иммуносупрессией, с 59 пациентами, лечеными ТПО в сочетании с каплациумабом и иммуносупрессией, не получили различий в медиане времени до нормализации числа тромбоцитов, в частоте достижения клинического ответа, рефрактерности, летальности. Среди пациентов, леченных

сначала только каплациумабом, 4 человека не ответили на терапию, и им начато лечение ТПО. Однако подобные схемы лечения пока являются только исследовательскими, для их использования требуется большая доказательная база [18]. Более того, для подтверждения диагноза иТТП, исследования активности ADAMTS13, выявления ингибитора ADAMTS13, выполнения генетических исследований, проведения дифференциального диагноза требуется время, которое можно «заполнить» проведением ТПО, не ожидая результатов обследования, как это сделано у части пациентов по месту жительства в настоящей работе. Лишь у 13 из 35 пациентов до перевода в ФГБУ «НМИЦ гематологии» начато лечение ТПО. Это означает, что, даже заподозрив иТТП, врачи ожидали результатов исследования активности ADAMTS13 и не начинали лечения, а первые процедуры ТПО выполнены только после перевода пациентов в ФГБУ «НМИЦ гематологии», хотя «по подозрению» всем пациентам показано выполнение ТПО [19].

В настоящем исследовании для лечения иТТП применена модифицированная «триплет-терапия», включающая в себя ТПО, ГК и каплациумаб. Однако каплациумаб, хотя и является препаратом «скорой помощи», сам по себе не влияет на активность ADAMTS13. Он предотвращает агрегацию и потребление тромбоцитов, «обрывает» гемолиз [20]. Если, не достигнув повышения активности ADAMTS13, отменить каплациумаб, то возникнет рецидив заболевания. Именно этот феномен наблюдали в исследовании HERCULES [9], в котором 17 (26,3%) из 72 пациентов, находившихся на ветви, получавшей каплациумаб, имели активность ADAMTS13 < 10% после прекращения лечения препаратом, и у 6 из этих 17 пациентов возник рецидив иТТП. В метаанализе, который включил 4 исследования пациентов с иТТП (2 наблюдательных и 2 рандомизированных клинических исследования) отмечен риск развития рецидивов иТТП, однако все случаи рецидивов связаны с отменой каплациумаба при активности ADAMTS13 < 10% [21]. Это означает, что прекращение терапии каплациумабом при низкой активности ADAMTS13 приводит к рецидиву иТТП. Поэтому далеко не у всех пациентов спустя 30 дней после окончания ТПО, как это рекомендуется [9, 10], можно прекратить терапию каплациумабом, поскольку не у всех к этому времени успеет повыситься активность ADAMTS13. «Точкой отсечения» для активности ADAMTS13, начиная с которой можно прекратить терапию каплациумабом, считают 20% [22, 23]. Об этом свидетельствует и лечение пациентов в настоящей работе, у 7 из которых повышение активности ADAMTS13 ≥ 20% (частичная ремиссия) достигнуто позже, чем через 30 дней после окончания ТПО. С другой стороны, у части пациентов активности ADAMTS13 повышалась значительно быстрее, и у них отсутствовала необходимость длительно проводить терапию каплациумабом. Следовательно, терапия каплациумабом должна проводиться под контролем активности ADAMTS13 [24]. Именно поэтому в настоящей работе терапию каплациумабом проводили только до повышения активности ADAMTS13 ≥ 20%, и медиана времени длительности терапии каплациумабом после прекращения ТПО составила всего 21 день, что меньше рекомендованных 30 дней [9, 25]. При этом имелись пациенты, которые получали каплациумаб всего 5–6 дней. Кратковременная терапия каплациумабом у части пациентов не означает экономию препарата. Ориентируясь на активность ADAMTS13, 7 из 35 пациентов получали препарат более длительное время, чем рекомендуется. Подобный подход к длительности терапии каплациумабом, основан-

ный на мониторинге активности ADAMTS13, представляется оправданным [26, 27].

Интересен выявленный феномен тромбоцитоза в первые дни после назначения каплациумаба, который можно объяснить высвобождением тромбоцитов из агрегатов вследствие связывания домена A1 фактора фон Виллебранда каплациумабом.

Таким образом, быстрое повышение числа тромбоцитов, прекращение гемолиза, восстановление нарушенных жизненно важных функций достигнуты за счет проведения ТПО, назначения ГК и каплациумаба.

С целью добиться полной ремиссии и предотвратить рецидивы проводили терапию ритуксимабом. Назначение ритуксимаба позволяет не только добиться ремиссии и ТТП, но и предотвратить ее рецидивы [28]. В настоящей работе, в отличие от классической «триплет-терапии», при которой ритуксимаб назначался в 1, 4, 8 и 15-й дни лечения [10], терапия ритуксимабом модифицирована. Ритуксимаб при иТТП «работает» медленно, первые его эффекты следует ожидать только после второй-третьей инфузии препарата. В исследовании, в котором иТТП лечили ТПО, ГК и ритуксимабом, но без каплациумаба, медиана времени до нормализации числа тромбоцитов составила 12 дней, а активность ADAMTS13 повышалась до 15% только после второй инфузии ритуксимаба [29]. Именно поэтому в острой ситуации введение ритуксимаба не является решающим. Более того, если вводить ритуксимаб во время ТПО, то при каждой процедуре будет выводиться 65% ритуксимаба [30]. Поэтому в настоящей работе терапию ритуксимабом начинали только после увеличения числа тромбоцитов $>150 \times 10^9/\text{л}$ и прекращения ТПО. Целью терапии ритуксимабом и ГК являлось повышение активности ADAMTS13 $\geq 40\%$. В настоящей работе у большинства больных оказалось достаточно 4 введений ритуксимаба. Ранее показано, что ритуксимаб, вводимый пациентам с иТТП еженедельно в дозе $375 \text{ мг}/\text{м}^2$ в течение 4 нед, позволяет достичь активности ADAMTS13 $>30\%$ у 92,1% пациентов, а у 78,9% достигается нормализация активности ADAMTS13 [31]. В то же время имелись пациенты, которые получили 6 и 8 введений ритуксимаба до достижения полной ремиссии. Однако достижение полной ремиссии может зависеть от линий иммуносупрессивной терапии. Если деплеция В-клеток не привела к успеху, можно попытаться подавить плазматические клетки с помощью бортезомиба. В литературе представлены клинические наблюдения по крайней мере 28 пациентов с иТТП, у которых не достигнута ремиссия после назначения ритуксимаба, но в 72% случаев она получена после проведения курса лечения бортезомибом [32]. В случае неэффективности этой 2-й линии терапии может быть применена терапия моноклональным антителом, направленным против антигена CD38, которая вызывает дальнейшую деплецию плазматических клеток [14, 15, 33], что и предпринято у одной из наблюдаемых в настоящей работе пациенток. Таким образом, достижение ремиссии во многом зависит от настойчивости врача и применяемых линий терапии. В настоящей работе вероятность достижения полной ремиссии составила 97,1%.

Заключение

Таким образом, мониторинг активности ADAMTS13 позволяет индивидуализировать «триплет-терапию» у пациентов с иТТП. Интеграция каплациумаба в терапию ТПО и ГК позволяет сократить время до восстановления числа тромбоцитов, оборвать гемолиз, избежать угрожа-

ющих жизни осложнений. ТПО прекращают при увеличении числа тромбоцитов $>150 \times 10^9/\text{л}$. Ритуксимаб начинают после прекращения ТПО. Терапия каплациумабом должна быть прекращена при достижении активности ADAMTS13 $>20\%$. Терапия ритуксимабом и ГК должна продолжаться до тех пор, пока активность ADAMTS13 в плазме крови составит $>40\%$, после чего ритуксимаб может быть отменен и начато уменьшение дозы ГК. При неэффективности терапии ритуксимабом может рассматриваться 2-я линия терапии бортезомибом, а при его неэффективности – моноклональным антителом против CD38.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии личных, профессиональных или финансовых отношений, которые могли бы быть расценены как конфликт интересов в рамках данного исследования. Независимость научной оценки, интерпретации данных и подготовки рукописи сохранялась на всех этапах работы, включая этап финансирования проекта со стороны компании «Санофи».

Disclosure of conflict of interest. The authors declare no personal, professional, or financial relationships that could be regarded as a conflict of interest for this study. The independence of the scientific assessment, data interpretation, and manuscript writing was maintained at all stages of work, including the stage of financing by the company Sanofi.

Конфликт интересов. Препарат каплациумаб предоставлен бесплатно по программе раннего доступа незарегистрированных лекарственных препаратов по жизненным показаниям (Manage Access Program) компании «Санофи» для пациентов с иТТП. Компания «Санофи» не принимала участия в разработке протокола, сборе, анализе, интерпретации или представлении данных, но ей предоставлена возможность ознакомиться с публикацией до ее подачи в журнал. Решение о публикации было принято авторами независимо. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Caplacizumab was provided free of charge via Sanofi's Managed Access Program. Sanofi was not involved in the design, collection, analysis, interpretation or reporting of the data, but was given the opportunity to review the publication prior to submission. The decision to submit for publication was made independently by the authors. The authors declare that there is no conflict of interest.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Г.М. Галстян – дизайн работы, организация исследования, ведение пациентов, написание и правка статьи; Е.Е. Клебанова – ведение пациентов, организация исследования, правка статьи; С.Ю. Мамлеева – исследование активности ADAMTS13, определение титра ингибитора ADAMTS13; П.В. Авдонин – исследование активности ADAMTS13, определение титра ингибитора ADAMTS13; З.Т. Фидарова – ведение пациентов, организация исследования; М.Ю. Дроков – статистический анализ; Е.Н. Паровичникова – дизайн работы, организация исследования, правка статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. G.M. Galstyan – conceptualization, study design, patient management, writing – original draft, review and editing, E.E. Klebanova – patient management, investigation, writing – review and editing, S.Yu. Mamleeva – ADAMTS13 activity assay, ADAMTS13 inhibitor titer measurement, P.V. Avdonin – ADAMTS13 activity assay, ADAMTS13 inhibitor

titer measurement, Z.T. Fidarova – patient management, investigation, M.Yu. Drovok – formal analysis, statistical analysis, E.N. Parovichnikova – conceptualization, study design, supervision, writing – review and editing.

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках темы НИР «Совершенствование методов диагностики и лечения тромботической тромбоцитопенической пурпуры» ГР123030700069-5, работа П.В. Авдонина выполнялась в рамках Государственной программы фундаментальных исследований (№0088-2024-0009).

Funding source. The study was performed within the framework of the research topic "Improvement of methods of diagnostics and treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura" GR123030700069-5, P.V. Avdonin's work was carried out within the framework of the State Program of Fundamental Research (No. 0088-2024-0009).

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ гематологии» (протокол №4490-6 от 02.10.2020). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Compliance with the principles of ethics. The study protocol was approved by the local ethics committee National Medical Research Center for Hematology (minutes No. 4490-6 dated 02.10.2020). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

БЕ – Бетезда единицы
ГК – глюкокортикоиды
ДИ – доверительный интервал
иТТП – иммунная тромботическая тромбоцитопеническая пурпура
ЛДГ – лактатдегидрогеназа

МКИ – межквартильный интервал
ОР – относительный риск
ТПО – терапевтический плазмообмен
ТТП – тромботическая тромбоцитопеническая пурпура

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Sadler JEE. Pathophysiology of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Blood*. 2017;130(10):1181-8. DOI:10.1182/blood-2017-04-636431
- Kremer Hovinga JA, Vesely SK, Terrell DR, et al. Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2010;115(8):1500-11. DOI:10.1182/blood-2009-09-243790
- Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, et al. ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost*. 2020;18(10):2496-502. DOI:10.1111/jth.15010
- George JN, Woodson RD, Kiss JE, et al. Rituximab Therapy for Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: A Proposed Study of the Transfusion Medicine/Hemostasis Clinical Trials Network With a Systematic Review of Rituximab Therapy for Immune-Mediated Disorders. *J Clin Apher*. 2006;21:49-56. DOI:10.1002/jca.20091
- Yamada Y, Ohbe H, Yasunaga H, et al. Clinical Practice Pattern of Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in Japan: A nationwide Inpatient Database Analysis. *Blood*. 2019;134(Suppl 1):2374. DOI:10.1182/blood-2019-125170
- Knoebel P, Cataland S, Peyvandi F, et al. Efficacy and safety of open-label caplacizumab in patients with exacerbations of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura in the HERCULES study. *J Thromb Haemost*. 2020;18(2):479-84. DOI:10.1111/jth.14679
- Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, et al. Caplacizumab for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 2016;374(6):511-22. DOI:10.1056/NEJMoa1505533
- He J, Qi J, Han H, et al. Efficacy and safety of caplacizumab in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Hematol*. 2023;16(5):377-85. DOI:10.1080/17474086.2023.2202850
- Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, et al. Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med*. 2019;380(4):335-46. DOI:10.1056/nejmoa1806311
- Coppo P, Bubenheim M, Azoulay E, et al. A regimen with caplacizumab, immunosuppression, and plasma exchange prevents unfavorable outcomes in immune-mediated TTP. *Blood*. 2021;137(6):733-42. DOI:10.1182/blood.202008021
- Долгов В.В., Свиринов П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. Москва–Тверь: Триада, 2005 [Dolgov VV, Svirin PV. Laboratornaia diagnostika narushenii gemostasa. Moscow–Tver: Triada, 2005 (in Russian)].
- Mancini I. ADAMTS13-related assays in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. Università degli studi di Milano, 2012.
- Vendramin C, Thomas M, Westwood JP, et al. Bethesda Assay for Detecting Inhibitory Anti-ADAMTS13 Antibodies in Immune-Mediated Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *TH Open*. 2018;2(3):e329-33. DOI:10.1055/s-0038-1672187
- Shelat SG, Smith P, Ai I, et al. Inhibitory autoantibodies against ADAMTS-13 in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura bind ADAMTS-13 protease and may accelerate its clearance in vivo. *J Thromb Haemost*. 2006;4(8):1707-17. DOI:10.1111/j.1538-7836.2006.02025.x
- Cuker A, Cataland SR, Coppo P, et al. Redefining Outcomes in Immune TTP: an International Working Group Consensus Report. *Blood*. 2021;137(14):1855-61. DOI:10.1182/blood.202009150
- Agosti P, De Leo P, Capecchi M, et al. Caplacizumab use for immune thrombotic thrombocytopenic purpura: the Milan thrombotic thrombocytopenic purpura registry. *Res Pr Thromb Haemost*. 2023;7(6):1-5. DOI:10.1016/j.rpth.2023.102185
- Kühne L, Knöbl P, Eller K, et al. Management of immune thrombotic thrombocytopenic purpura without therapeutic plasma exchange. *Blood*. 2024;144(14):1486-95. DOI:10.1182/blood.2023023780
- Lee GM. iTTP loses TPE. *Blood*. 2024;144(14):1462-3. DOI:10.1182/blood.2024025574
- Sarode R, Bandarenko N, Brecher ME, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: 2012 American Society for Apheresis (ASFA) consensus conference on classification, diagnosis, management, and future research. *J Clin Apher*. 2014;29(3):148-67. DOI:10.1002/jca.21302
- Sargentini-Maier ML, De Decker P, Tersteeg C, et al. Clinical pharmacology of caplacizumab for the treatment of patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Exp Rev Clin Pharmacol*. 2019;12(6):537-45. DOI:10.1080/17512433.2019.1607293
- Neupane N, Thapa S, Mahmoud A, et al. Does Caplacizumab for the management of thrombotic thrombocytopenic purpura increase the risk of relapse, exacerbation, and bleeding? An updated systematic review and meta-analysis based on revised criteria by the International Working Group for thrombotic. *eJHaem*. 2024;5(1):17-90. DOI:10.1002/jha2.833
- Coppo P, Cuker A, George JN. Thrombotic thrombocytopenic purpura: Toward targeted therapy and precision medicine. *Res Pr Thromb Haemost*. 2018;3(1):26-37. DOI:10.1002/RTH2.12160

23. Mazepa M, Masias C, Chaturvedi S. How targeted therapy disrupts the treatment paradigm for acquired TTP: the risks, benefits, and unknowns. *Blood*. 2019;134(5):415-20. DOI:10.1182/blood.2019000954
24. Völker LA, Brinkkoetter PT, Cataland SR, et al. Five years of caplacizumab – lessons learned and remaining controversies in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost*. 2023;21(10):2718-25. DOI:10.1016/j.jtha.2023.07.027
25. Hughes M, Prescott C, Elliott N, et al. NICE guidance on caplacizumab for treating acute acquired thrombotic thrombocytopenia purpura. *Lancet Haematol*. 2021;8(1):e14-5. DOI:10.1016/S2352-3026(20)30406-3
26. Yates SG, Hofmann SL, Ibrahim IF, et al. Tailoring caplacizumab administration using ADAMTS13 activity for immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood VTH*. 2024;1(3):100010. DOI:10.1016/j.bvth.2024.100010
27. Volker LA, Kaufeld J, Miesbach W, et al. ADAMTS13 and VWF activities guide individualized caplacizumab treatment in patients with aTTP. *Blood Adv*. 2020;4(13):3093-101. DOI:10.1182/bloodadvances.2020001987
28. Imada K, Miyakawa Y, Ichikawa S, et al. Frontline use of rituximab may prevent ADAMTS13 inhibitor boosting during caplacizumab treatment in patients with iTTP: post hoc analysis of a phase 2/3 study in Japan. *Thromb J*. 2024;22(1):1-8. DOI:10.1186/s12959-024-00642-3
29. Scully M, McDonald V, Cavenagh J, et al. A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2011;118(7):1746-53. DOI:10.1182/blood-2011-03-341131
30. McDonald V, Manns K, Mackie IJ, et al. Rituximab pharmacokinetics during the management of acute idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost*. 2010;8(6):1201-8. DOI:10.1111/j.1538-7836.2010.03818.x
31. Westwood JP, Thomas M, Alwan F, et al. Rituximab prophylaxis to prevent thrombotic thrombocytopenic purpura relapse: Outcome and evaluation of dosing regimens. *Blood Adv*. 2017;1(15):115966. DOI:10.1182/bloodadvances.2017008268
32. Lee NCJ, Yates S, Rambally S, et al. Bortezomib in relapsed/refractory immune thrombotic thrombocytopenic purpura: A single-centre retrospective cohort and systematic literature review. *Br J Haematol*. 2024;204(2):63843. DOI:10.1111/bjh.19035
33. Katodritou E, Kastritis E, Dalampira D, et al. Improved survival of patients with primary plasma cell leukemia with VRd or daratumumab-based quadruplets: A multicenter study by the Greek myeloma study group. *Am J Hematol*. 2023;98(5):7308. DOI:10.1002/ajh.26891

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.05.2025



OMNIDOCTOR.RU