

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4suppl-39-49

Безопасность и эффективность ромиплостима в лечении тромбоцитопении у детей с синдромом Вискотта–Олдрича: результаты ретроспективного исследования

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 7.09.2020
Принята к печати 30.09.2020

А.Л. Хорева, И.Н. Абрамова, Е.В. Дерипапа, Ю.А. Родина, А.А. Роппельт, В.И. Бурлаков, Д.Е. Першин, С.С. Ларин, Е.В. Райкина, Т.В. Варламова, А.М. Киева, К.А. Воронин, А.А. Масчан, Г.А. Новичкова, А.Ю. Щербина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Снижение риска развития жизнеугрожающих кровотечений и улучшение качества жизни пациентов с синдромом Вискотта–Олдрича (СВО) до проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток является одной из главных задач ведения этих больных. Основной целью данной работы явилась оценка эффективности и безопасности терапии пациентов с СВО с использованием агониста рецептора тромбопоэтина ромиплостима, направленной на достижение нормального уровня тромбоцитов и снижение риска развития тяжелых кровотечений. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. В исследование были включены 67 пациентов с генетически верифицированным диагнозом СВО, получавших терапию ромиплостимом в дозе 9 мкг/кг еженедельно в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в период с 2012 по 2019 г. Медиана длительности лечения составила 8 (1–12) мес. Полный ответ достигнут у 22 (33%) пациентов и частичный ответ – у 18 (27%). Тяжелых нежелательных явлений на фоне терапии ромиплостимом не отмечено. Единственным нежелательным явлением, возникшим на фоне проводимого лечения и, возможно, не связанным с ним, было развитие артериального тромбоза у пациента с системным васкулитом и аневризмой аорты в анамнезе. Применение ромиплостима у детей с СВО показало безопасность и высокую эффективность в коррекции тромбоцитопении и кровотечений у большинства пациентов.

Ключевые слова: синдром Вискотта–Олдрича, ромиплостим, тромбоцитопения, геморрагический синдром

Хорева А.Л. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (4 приложение): 39–49. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4suppl-39-49

The efficacy and safety of romiplostim in the treatment of thrombocytopenia in pediatric patients with Wiskott–Aldrich syndrome: the results of a retrospective study

A.L. Khoreva, I.N. Abramova, E.V. Deripapa, Yu.A. Rodina, A.A. Roppelt, V.I. Burlakov, D.E. Pershin, S.S. Larin, E.V. Raykina, T.V. Varlamova, A.M. Kiev, K.A. Voronin, A.A. Maschan, G.A. Novichkova, A.Yu. Shcherbina

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Reduction of haemorrhage and improving the quality of life for patients with Wiskott–Aldrich syndrome (WAS) before hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) are the most important goals. We aimed to investigate the efficacy and safety of thrombopoietin receptor agonist (TPO-RA) in children with WAS. This study is supported by the Independent Ethics Committee and approved by the Academic Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. 67 patients with genetically confirmed WAS treated with subcutaneous romiplostim at the dose of 9 µg/kg weekly between 2012 and 2019 in Dmitry Rogachev National Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology were enrolled. The median treatment duration was 8 months (range, 1–12). Overall, 22 patients (33%) achieved complete response and 18 (27%) partial. There were no apparent severe adverse effects associated with romiplostim administration. The only notable and possibly not related to the treatment was arterial thrombosis in one patient who had ongoing systemic vasculitis and a history of aortic aneurysm formation. The results of our study demonstrated that use of romiplostim was safe and effective in managing of thrombocytopenia and bleeding in most WAS patients.

Key words: Wiskott–Aldrich syndrome, romiplostim, thrombocytopenia, haemorrhagic syndrome

Khoreva A.L., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (4 suppl): 39–49. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4suppl-39-49

Контактная информация:

Щербина Анна Юрьевна,
д-р мед. наук, профессор, заместитель
директора Института гематологии,
иммунологии и клеточных технологий,
заведующая отделением иммунологии
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия
Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: shcher26@hotmail.com

© 2020 by «D. Rogachev NMRCPHO»

Received 7.09.2020

Accepted 30.09.2020

Correspondence:

Anna Yu. Shcherbina,
MD, PhD, Professor, Deputy Director,
Institute of Hematology, Immunology and
Cellular Technologies; Chief of Immunology
Department, Dmitry Rogachev National
Research and Clinical Center of Pediatric
Hematology, Oncology and , Ministry
of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: shcher26@hotmail.com

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

Тромбоцитопения – самый ранний и основной признак СВО, который в отличие от остальных является постоянным симптомом этого заболевания, приводящим к тяжелым кровотечениям у более 30% пациентов, в том числе и жизнеугрожающим интракраниальным кровоизлияниям [1].

Современная куративная терапия СВО, включающая в себя трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), а также генную терапию, показывает хорошие результаты и позволяет достичь выживаемости, по разным данным, 90% и более [2–4]. Однако поиск HLA-идентичного неродственного донора или обследование родственного донора занимает, как правило, длительное время, в связи с чем задача поддержания удовлетворительного соматического статуса больного, в первую очередь предупреждение жизнеугрожающих кровотечений, является крайне важной.

Также на сегодняшний день нет единого мнения по ведению пациентов с менее тяжелым фенотипом заболевания – X-сцепленной тромбоцитопенией (X-linked thrombocytopenia, 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, остается дискуссионным и является прерогативой крупных трансплантационных центров.

Спленэктомия, ранее широко использовавшаяся для коррекции тромбоцитопении при СВО, на сегодняшний день не является терапией выбора ввиду риска тяжелых инфекционных осложнений и рецидива тромбоцитопении у более 50% пациентов [5].

Таким образом, поиск альтернативных методов лечения для достижения нормального уровня тромбоцитов является актуальным для пациентов с СВО.

Новым подходом к лечению пациентов с СВО является применение агонистов рецептора тромбопоэтина (аТПО-р), которые успешно используются в терапии иммунной тромбоцитопении (ИТП) и апластической анемии (АА) [6–9]. Связывание аТПО с рецептором с-MPL на мегакариоцитах вызывает изменение конформации рецептора тромбопоэтина, активацию JAK/STAT- и MAPK-путей, способствуя индукции пролиферации предшественников мегакариоцитов и образованию тромбоцитов.

На сегодняшний день широко используются два препарата: элтромбопаг и ромиплостим. Элтромбопаг представляет собой синтетический агонист рецептора небелковой структуры, который селективно связывается с трансмембранным доменом с-MPL рецептора тромбопоэтина и не конкурирует за участки связывания с нативной молекулой [10]. Ромиплостим является белковой молекулой и аналогично эндогенному ТПО связывается с внеклеточной частью рецептора MPL [11, 12].

В литературе имеются единичные сообщения об эффективности элтромбопага у детей с СВО [13, 14]. Учитывая, что аТПО-р различаются по своему химическому строению, региону взаимодействия с рецептором, а также действие препаратов реализуется через различные сигнальные пути, возможно предположить различную эффективность ромиплостима и элтромбопага.

В данной статье представлены результаты ретроспективного анализа безопасности и эффективности применения ромиплостима в когорте пациентов детского возраста с СВО.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом, утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России и зарегистрировано как ретроспективное моноцентровое наблюдательное исследование (www.clinicaltrials.gov; идентификационный код: NCT04350164).

В данном исследовании были проанализированы истории болезни пациентов с СВО в возрасте от 0 до 18 лет, которые получали ромиплостим в виде еженедельных подкожных инъекций в дозе 9 мкг/кг с марта 2012 г. по декабрь 2019 г в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Диагноз СВО был поставлен на основании критериев Европейской ассоциации иммунодефицитов (<https://esid.org/Working-Parties/Registry-Working-Party/Diagnosis-criteria>) и подтвержден молекулярно-генетическими методами. Критериями включения пациентов в данное ретроспективное исследование являлись диагноз СВО, тромбоцитопения менее $70 \times 10^9/\text{л}$ и получение терапии ромиплостимом в указанной дозе в течение как минимум 4 нед.

Все пациенты и/или их законные представители подписали информированное согласие на проведение данного лечения.

Анализ данных, включающий в себя пол, возраст, заключение молекулярно-генетического исследования, клинический и биохимический анализы крови, количество и тяжесть кровотечений, тромбозы, выполнялся на основании медицинской документации.

В данном исследовании также проводился анализ определения концентрации эндогенного тромбозина с использованием коммерчески доступного набора ELISA (Quest Diagnostics, San Juan Capistrano, CA) в соответствии с инструкциями производителя. В анализ были включены 9 пациентов с СВО и 5 пациентов с ИТП в качестве контрольной группы. Все пациенты и/или их законные представители подписали информированное согласие до проведения исследования.

Стратификация пациентов по фенотипу заболевания осуществлялась согласно расширенной балльной шкале оценки тяжести состояния пациентов с СВО, разработанной на базе НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева [15], являющейся собственной модификацией оригинальной классификации O. Zhu и соавт. [16].

Первичный тромбоцитарный ответ оценивался после 4 нед лечения, длительный ответ – как минимум после 2 мес лечения. Эффективность проводимого лечения определялась на основании следующих критериев: ответ расценивался как полный при достижении уровня тромбоцитов $100 \times 10^9/\text{л}$ и выше, частичный – при повышении уровня тромбоцитов на $30 \times 10^9/\text{л}$ и выше от начального уровня. Отсутствие ответа регистрировалось при отсутствии повышения количества тромбоцитов менее $30 \times 10^9/\text{л}$ от начального уровня.

Для оценки степени выраженности геморрагического синдрома применялась шкала кровотечений Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [17].

Основными параметрами безопасности являлись частота нежелательных явлений, в том числе летальных исходов, тромбозов, кровотечений, патологических результатов лабораторных анализов. Степень тяжести нежелательных явлений оценивалась согласно критериям CTCAE Национального института рака (NCI) версии 4.0. (https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf).

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 $p < 0,05$.

Для выявления прогностических факторов была использована логистическая регрессия, результат представлен отношением шансов (OR).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая характеристика когорты пациентов

В данное исследование были включены 67 пациентов в возрасте от 16 дней до 14,9 года (медиана

1,3 года). Учитывая X-сцепленный характер наследования заболевания, среди пациентов большинство представляли мальчики ($n = 66$). В исследование также включена 1 девочка с СВО и доказанной неслучайной инактивацией X-хромосомы [18].

В анализируемой когорте пациентов у большей части детей ($n = 54/67$) был установлен тяжелый фенотип заболевания. До инициации терапии ромиплостимом медиана концентрации тромбоцитов составила $20 (0-61) \times 10^9/\text{л}$. Медиана длительности лечения в исследуемой группе составила 8 (1-12) мес. Общая характеристика пациентов представлена в *таблицах 1 и 2*.

Эффективность

Тромбоцитарный ответ

В данном исследовании общая частота тромбоцитарного ответа составила 60%. При этом полный ответ был достигнут у 33% пациентов, частичный – у 27%. Динамика количества тромбоцитов представлена на *рисунке 1*.

У большинства пациентов ответ был зафиксирован в течение 1-й недели после введения первой дозы ромиплостима, а пик подъема тромбоцитов приходился на 2-3-ю недели. При этом значимые различия количества тромбоцитов у пациентов в группе с полным и частичным ответом зафиксированы уже к 1-й неделе терапии – $135 \times 10^9/\text{л}$ (IQR, $119-179 \times 10^9/\text{л}$) и $50 \times 10^9/\text{л}$ (IQR, $29-66 \times 10^9/\text{л}$) соответственно (*рисунок 1А, Б*).

У 27/67 (40%) пациентов констатировано отсутствие тромбоцитарного ответа. Медиана базального уровня тромбоцитов в этой группе составила $16 \times 10^9/\text{л}$ (IQR, $7-29 \times 10^9/\text{л}$) и на фоне терапии в течение 1-й недели отмечалось повышение числа тромбоцитов до $30 \times 10^9/\text{л}$ (IQR, $19-44 \times 10^9/\text{л}$) с последующим падением до $11 \times 10^9/\text{л}$ (IQR, $7-35 \times 10^9/\text{л}$) к 3-й неделе лечения (*рисунок 1В*).

У 38/40 пациентов, достигших ответа на терапию, был зафиксирован длительный тромбоцитарный ответ. У 2 пациентов ответ был потерян: у 1 больного из группы с полным ответом после 5 мес терапии и у 1 – с частичным ответом после 2 мес лечения со снижением числа тромбоцитов до $15 \times 10^9/\text{л}$ и $12 \times 10^9/\text{л}$ соответственно.

Геморрагический синдром

В дебюте заболевания до терапии ромиплостимом у всех пациентов отмечался кожный геморрагический синдром, выраженность которого варьировала от петехиальной сыпи до гематом различной локализации.

Наиболее частыми клиническими проявлениями геморрагического синдрома были кровотечения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), зафиксиро-

Таблица 1
Молекулярно-генетические и клинические характеристики пациентов

Table 1
Clinical and molecular genetic characteristics of patients

Пациент Patient	Возраст, годы Age, years	Генетический вариант Genetic variant	Тип варианта мутации Type of mutation	Тяжесть заболевания Severity of disease	Количество тромбоцитов до терапии, $\times 10^9/\text{л}$ Platelet count before treatment, $\times 10^9/\text{L}$	Ответ на терапию Response to treatment	Исход Outcome
№1	0,02	c.37C>T, p.Arg13Ter	Нонсенс Nonsense	5	33	Парциальный Partial	ТГСК/жив HSCT/alive
№2	1,9	c.559+5G>A, p.(?)	Регион сайта сплайсинга Splice site	5	6	Без ответа No response	ТГСК/жив HSCT/alive
№3	6,5	c.223G > A, p.Val75Met	Миссенс Missense	5	7	Без ответа No response	Жив Alive
№4	12	c.223G > A, p.Val75Met	Миссенс Missense	5	32	Без ответа No response	Жив Alive
№5	3,3	c.143 C>T, p.Thr48Ile	Миссенс Missense	6	15	Полный Complete	Жив Alive
№6	1,1	c.777+2del, p.(?)	Сайт сплайсинга Splice site	8	8	Полный Complete	ТГСК/жив HSCT/alive
№7	0,6	c.4A>T, p.Ser2Cys	Миссенс Missense	2	54	Полный Complete	Жив Alive
№8	10,3	c.4A>T, p.Ser2Cys	Миссенс Missense	5	32	Полный Complete	Жив Alive
№9	14,3	c.442dupA, p.Arg148LysfsTer21	Дупликация Duplication	5	27	Парциальный Partial	Жив Alive
№10	1,1	c.134C>T, p.Thr45Met	Миссенс Missense	2	8	Парциальный Partial	ТГСК/жив HSCT/alive
№11	0,5	Делеция 1 – экзон 12 Deletion 1 – exon 12	Делеция Deletion	8	15	Парциальный Partial	ТГСК/жив HSCT/alive
№12	0,1	c.37C>T, p.Arg13Ter	Нонсенс Nonsense	9	19	Без ответа No response	ТГСК/жив HSCT/alive
№13	0,4	c.107_108delTT, p.Phe36Ter	Делеция Deletion	8	50	Полный Complete	ТГСК/жив HSCT/alive
№14	0,2	c.1031delC, p.Pro344LeufsTer101	Делеция Deletion	4	19	Парциальный Partial	Жив Alive
№15	10,6	c.1205_1206dupCCACC, p.Pro403HisfsTer44	Дупликация Duplication	7	38	Без ответа No response	ТГСК/жив HSCT/alive
№16	0,1	Делеция 1 – экзон 12 Deletion 1 – exon 12	Делеция Deletion	9	16	Без ответа No response	ТГСК/жив HSCT/alive
№17	2,1	Делеция 1 – экзон 12 Deletion 1 – exon 12	Делеция Deletion	11	13	Без ответа No response	Смерть (осложнения после ТГСК) Death (complications after HSCT)
№18	0,7	c.383T>G, p.Phe128Cys	Миссенс Missense	7	33	Парциальный Partial	Жив Alive
№19	1,7	c.167 C>T, p.Ala56Val	Миссенс Missense	3	27	Полный Complete	ТГСК/жив HSCT/alive
№20	14,9	c.4A>T, p.Ser2Cys	Миссенс Missense	5	29	Полный Complete	Жив Alive
№21	0,11	c.777+1G>C, p.(?)	Сайт сплайсинга Splice site	12	24	Без ответа No response	ТГСК/жив HSCT/alive
№22	4,2	c.961C>T, p.Arg321Ter	Нонсенс Nonsense	5	4	Без ответа No response	ТГСК/жив HSCT/alive
№23	0,3	c.397G>A, p.Glu133Lys	Миссенс Missense	7	53	Без ответа No response	ТГСК/жив HSCT/alive
№24	1,6	c.361-3C>G, p.(?)	Сайт сплайсинга Splice site	9	32	Без ответа No response	ТГСК/жив HSCT/alive
№25	0,2	c.1271dupG, p. Leu425ProfsTer70	Дупликация Duplication	6	31	Без ответа No response	ТГСК/жив HSCT/alive
№26	1,1	c.294delA, p. Glu98AspfsTer29	Делеция Deletion	7	29	Без ответа No response	ТГСК/жив HSCT/alive
№27	4	c.4A>T, p.Ser2Cys	Миссенс Missense	4	38	Полный Complete	Жив Alive
№28	0,4	c.631C>T, p.Arg211Ter	Нонсенс Nonsense	5	11	Без ответа No response	ТГСК/жив HSCT/alive
№29	1,3	c.1221delG, p.Asn408MetfsTer37	Делеция Deletion	6	0	Без ответа No response	ТГСК/жив HSCT/alive
№30	0,11	c.37C>T, p.Arg13Ter	Нонсенс Nonsense	11	20	Полный Complete	ТГСК/жив HSCT/alive

№31	0,3	c.777+1G>A, p.(?)	Сайт сплайсинга Splice site	5	39	Без ответа No response	ТГСК/жив HSCT/alive
№32	1	c.1445_1446dupTCCA, p. Ser483ProfsTer13	Дупликация Duplication	7	10	Без ответа No response	ТГСК/жив HSCT/alive
№33	5,4	c.1031dupC, p.Val345CysfsTer150	Дупликация Duplication	10	8	Парциальный Partial	ТГСК/жив HSCT/alive
№34	1,7	c.1468C>T, p.Gln490Ter	Нонсенс Nonsense	5	21	Без ответа No response	ТГСК/жив HSCT/alive
№35	3,9	c.274-2 dupA, p.(?)	Дупликация Duplication	5	61	Полный Complete	Жив Alive
№36	1,8	c.777+1G>A, p.(?)	Сайт сплайсинга Splice site	7	17	Парциальный Partial	ТГСК/жив HSCT/alive
№37	1	c.273+2T>C, p.(?)	Сайт сплайсинга Splice site	11	4	Без ответа No response	ТГСК/жив HSCT/alive
№38	0,4	c.91G>A, p.Glu31Lys	Миссенс Missense	7	29	Без ответа No response	Смерть (осложнения после ТГСК) Death (complications after HSCT)
№39	12	c.4A>T, p.Ser2Cys	Миссенс Missense	4	48	Парциальный Partial	Жив Alive
№40	0,6	c.961C>E, p.Arg321Ter	Нонсенс Nonsense	4	51	Полный Complete	ТГСК/жив HSCT/alive
№41	0,6	c.385G>C, p.Ala129Pro	Миссенс Missense	10	17	Полный Complete	ТГСК/жив HSCT/alive
№42	1,5	c.1453 G>A, p.Asp485Asn	Миссенс Missense	5	58	Полный Complete	ТГСК/жив HSCT/alive
№43	9,9	c.560-1G>A, p.(?)	Сайт сплайсинга Splice site	6	8	Без ответа No response	ТГСК/жив HSCT/alive
№44	4,8	c.560-1G>A, p.(?)	Сайт сплайсинга Splice site	6	2	Без ответа No response	Смерть (инфекционные осложнения) Death (infectious complications)
№45	0,7	c.775delG, p.Asp259ThrfsTer2	Делеция Deletion	6	27	Полный Complete	ТГСК/жив HSCT/alive
№46	0,9	c.37C>T, p.Arg13Ter	Нонсенс Nonsense	8	6	Парциальный Partial	Жив Alive
№47	0,6	c.1058_1061del p.Pro353GlnfsTer91	Делеция Deletion	8	41	Парциальный Partial	Генная терапия/ жив Gene therapy/alive
№48	1,3	c.223G>A, p.Val75Met	Миссенс Missense	2	13	Парциальный Partial	ТГСК/жив HSCT/alive
№49	0,1	c.37C>T, p.Arg13Ter	Нонсенс Nonsense	6	8	Без ответа No response	ТГСК/жив HSCT/alive
№50	1,5	c.631C>T, p.Arg211Ter	Нонсенс Nonsense	10	34	Полный Complete	ТГСК/жив HSCT/alive
№51	0,6	c.100C>T, p.Arg34Ter	Нонсенс Nonsense	5	8	Парциальный Partial	ТГСК/жив HSCT/alive
№52	0,6	c.314T>C, p.Leu105Pro	Миссенс Missense	5	27	Парциальный Partial	Жив Alive
№53	2	c.11dupG, p.Met6AsnfsTer32	Дупликация Duplication	5	10	Полный Complete	Жив Alive
№54	12,3	c.777+1G>A, p.(?)	Сайт сплайсинга Splice site	10	27	Полный Complete	Смерть (осложнения после ТГСК) Death (complications after HSCT)
№55	6	c.107_108delTT, p.Phe36Ter	Делеция Deletion	6	15	Парциальный Partial	ТГСК/жив HSCT/alive
№56	6	c.107_108delTT, p.Phe36Ter	Делеция Deletion	7	19	Без ответа No response	ТГСК/жив HSCT/alive
№57	0,6	c.929_931+9del, p(?)	Делеция Deletion	9	8	Парциальный Partial	ТГСК/жив HSCT/alive
№58	1,4	c.1271dupG p.Leu425ProfsTer70	Дупликация Duplication	6	21	Парциальный Partial	ТГСК/жив HSCT/alive
№59	0,2	c.1430G>A, p.Arg477Lys	Миссенс Missense	2	42	Полный Complete	ТГСК/жив HSCT/alive
№60	3,9	c.1430G>A, p.Arg477Lys	Миссенс Missense	4	44	Полный Complete	Жив Alive
№61	0,9	c.397G>A, p.E133K	Миссенс Missense	11	2	Без ответа No response	ТГСК/жив HSCT/alive
№62	6,9	c.961C>T p.Arg321	Нонсенс Nonsense	6	24	Без ответа No response	ТГСК/жив HSCT/alive
№63	10,4	c.116T>C, p. .Leu39Pro	Миссенс Missense	5	7	Без ответа No response	ТГСК/жив HSCT/alive
№64	4,7	c.267G>A, p.Arg86His	Миссенс Missense	3	45	Полный Complete	ТГСК/жив HSCT/alive

№65	9	c.360+1G>A, p.(?)	Сайт сплайсинга Splice site	9	10	Полный Complete	Жив Alive
№66	0,11	c.223G > A, p.Val75Met	Миссенс Missense	4	14	Полный Complete	ТГСК/жив HSCT/alive
№67	13	c.134C>T, p.Thr45Met	Миссенс Missense	4	17	Парциальный Partial	ТГСК/жив HSCT/alive

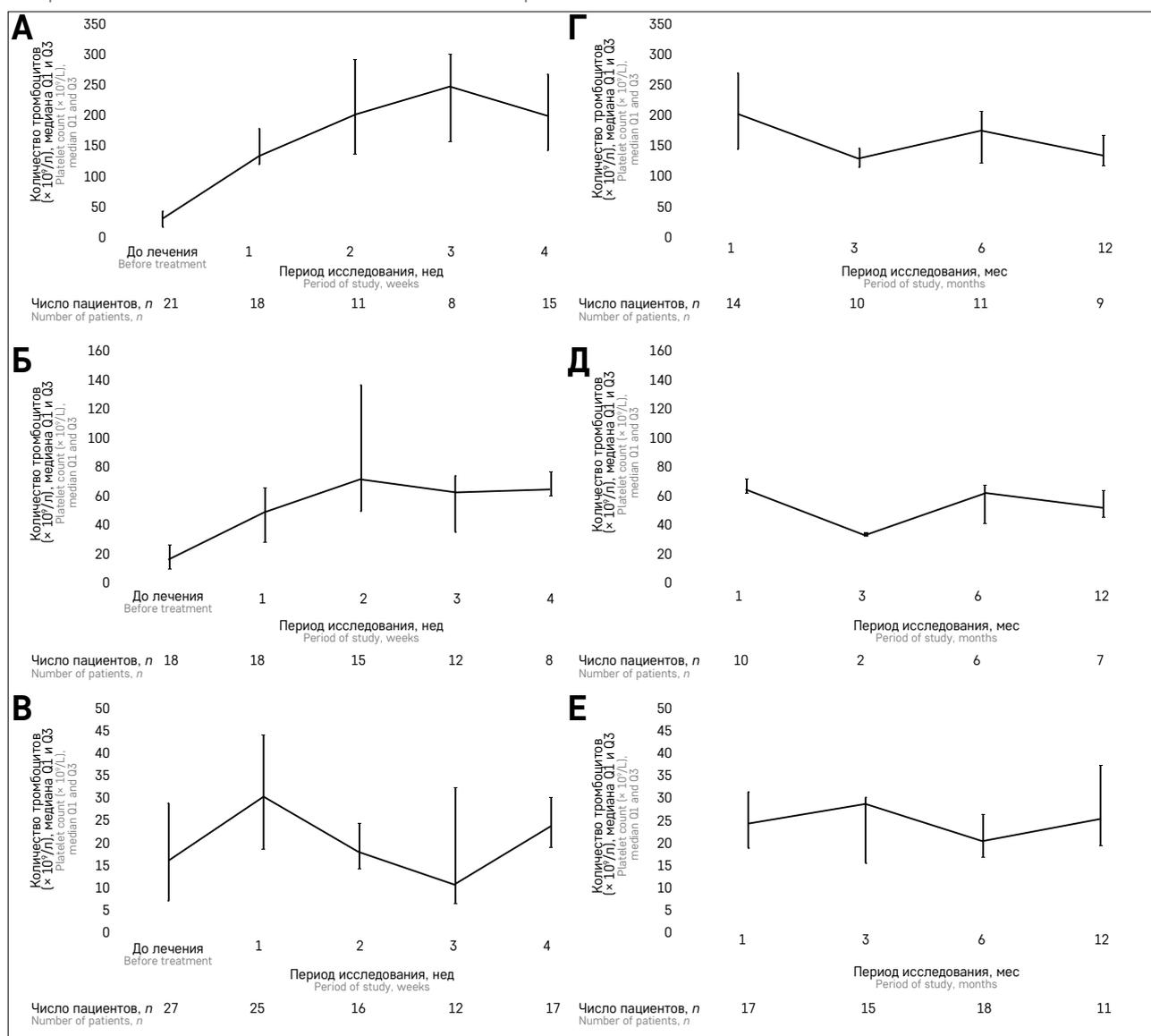
Note. HSCT – hematopoietic stem cell transplantation

Рисунок 1

Динамика количества тромбоцитов на фоне терапии ромиплостимом у пациентов с СВ0: А–В – медиана количества тромбоцитов в течение 4 нед у пациентов с полным (А), частичным (Б) ответом и без ответа (В) на терапию ромиплостимом; Г–Е – медиана количества тромбоцитов в течение 12 мес (длительный тромбоцитарный ответ) у пациентов с полным (Г), частичным (Д) ответом и без ответа (Е) на терапию ромиплостимом. Вертикальными линиями обозначены квартили Q1 и Q3

Figure 1

Changes in platelet counts during treatment with romiplostim in patients with Wiskott–Aldrich syndrome (WAS): А–В – median platelet counts over 4 weeks in patients with complete (А), partial (Б) and no response (В) to romiplostim treatment; Г–Е – median platelet counts over 12 months (prolonged platelet response) in patients with complete (Г), partial (Д) and no response (Е) to romiplostim treatment. The vertical lines show Q1 and Q3 quartiles



ванные у 33% пациентов, и носовые кровотечения – у 21%. Кроме того, у 4% пациентов отмечались жизнеугрожающие внутричерепные кровоизлияния и у 1% – почечные кровотечения (таблица 2).

Тяжесть геморрагического синдрома после начала терапии ромиплостимом, как ожидалось, значительно уменьшилась в группе пациентов с полным и

частичным ответом. Интерес представляет тот факт, что в группе пациентов, рефрактерных к терапии ромиплостимом, также отмечалась тенденция к снижению клинически значимых кровотечений. Число пациентов с геморрагическим синдромом снизилось на 21% после 1-го месяца терапии ромиплостимом (рисунок 2).

На протяжении всего периода лечения ни у одного из пациентов, не ответивших на терапию, не было зафиксировано тяжелых кровотечений III–IV степени, а также жизнеугрожающих кровоизлияний из ЖКТ или в центральную нервную систему.

Безопасность

За период наблюдения в исследуемой группе пациентов тяжелых нежелательных явлений, непосредственно связанных с применением ромиплостима, не отмечено.

Единственным тяжелым нежелательным явлением, возникшим на фоне терапии, был артериальный тромбоз, зафиксированный у пациента

с системным васкулитом и расцененный как его осложнение. У этого пациента не было отмечено гипертромбоцитоза, проявления были обратимы и полностью разрешились на фоне комбинированной иммуносупрессивной и антикоагулянтной терапии.

Терапия ромиплостимом была временно отменена у 2 (3%) пациентов в связи с развитием тромбоцитоза ($> 400 \times 10^9/\text{л}$) до снижения уровня тромбоцитов менее $200 \times 10^9/\text{л}$.

Анализ концентрации тромбопоэтина

Определение эндогенного уровня тромбопоэтина проводилось у 9 пациентов с СВО до инициации терапии ромиплостимом и больных с ИТП

Таблица 2
Демографические и исходные характеристики пациентов в различных группах

Table 2
Demographic and baseline characteristics of patients in various groups

Характеристики Characteristics	Всего (n = 67) Total (n = 67)	Полный ответ (n = 22) Complete response (n = 22)	Частичный ответ (n = 18) Partial response (n = 18)	Отсутствие ответа (n = 27) No response (n = 27)	OR (95% ДИ), полный ответ/ частичный ответ OR (95% CI), Complete response/partial response	p
Возраст, годы, медиана Age, years, median	1,3 (0,016–14,9)	1,6 (0,1–14,9)	1 (0,016–14,3)	1,3 (0,1–12,0)	1,0 (0,9–1,1)/ 1,0 (0,8–1,1)	0,948/ 0,667
Тяжесть СВО (M ± SD), баллы The severity of WAS (M ± SD), score	6,3 (2,4)	5,9 (2,8)	5,8 (2,3)	7,0 (2,2)	1,1 (0,8–1,4)/ 0,8 (0,5–1,0)	0,606/ 0,113
Тяжесть СВО, n (%): The severity of WAS; n (%): XLT (2–4) CBO (5–18) WAS (5–18)	13 (19,4) 54 (80,6)	8 (36) 14 (64)	5 (28) 13 (72)	0 27 (100)	–	–
Количество тромбоцитов до начала терапии ромиплостимом, $\times 10^9/\text{л}$ (медиана) Platelet count before romiplostim treatment, $\times 10^9/\text{L}$ (median)	20 (0–61)	30 (8–61)	17 (6–48)	16 (0–53)	1,8 (1,2–2,8)* 1,1 (0,7–1,8)*	0,005 0,665
Тип мутации, n (%) The type of mutation, n (%)						
Миссенс Missense	24 (35,8)	12 (54,5)	6 (33,3)	6 (22,2)	2,8 (0,8–10,9)/ 1,2 (0,2–5,4)	0,124/ 0,847
Нонсенс Nonsense	12 (17,9)	3 (13,6)	3 (16,7)	6 (22,2)	1	–
Сайт сплайсинга Splice site	11 (16,4)	3 (13,6)	1 (5,6)	7 (25,9)		
Делеция Deletion	12 (17,9)	2 (9,1)	5 (27,8)	5 (18,5)		
Дупликация Duplication	8 (11,9)	2 (9)	3 (16,7)	3 (11)		
Кровотечения до начала терапии, n (%) Hemorrhages before treatment, n (%)						
Кожный синдром Bleeding into the skin	67 (100)	22 (100)	18 (100)	27 (100)		
Подкожные гематомы Subcutaneous hematomas	15 (22)	4 (18)	4 (22)	7 (26)		
Носовые кровотечения Nasal bleeding	14 (21)	2 (9)	5 (28)	7 (26)		
Кровотечения ЖКТ: Gastrointestinal bleeding: верхних отделов (гематемезис/мелена) in the upper gastrointestinal tract (haematemesis/melena) нижних отделов in the lower gastrointestinal tract	3 (4) 22 (33)	1 (5) 4 (18)	1 (6) 6 (33)	1 (4) 12 (44)		
Гематурия Hematuria	1 (1)	0	0	1 (4)		
Внутричерепные кровотечения Intracranial hemorrhages	3 (4)	0	0	3 (11)		
Внутриглазные кровотечения Intraocular hemorrhages	5 (7)	1 (5)	2 (11)	2 (7)		

Примечание. ДИ – доверительный интервал; * – OR с увеличением количества тромбоцитов на $10 \times 10^9/\text{л}$
Note. CI – confidence interval; OR – odds ratio; * – OR with an increase in platelet count of $10 \times 10^9/\text{L}$; XLT – X-linked thrombocytopenia.

Рисунок 2

Динамика геморрагического синдрома в группе пациентов, рефрактерных к терапии ромиплостимом. Для оценки степени выраженности геморрагического синдрома применялась шкала кровотечений ВОЗ (0 – нет кровотечения, 1 – минимальные кровотечения, петехии, 2 – спонтанные кровотечения, самостоятельно купирующиеся, 3 – клинически значимые кровотечения, 4 – тяжелые жизнеугрожающие кровотечения)

Figure 2

Changes in the condition of the patients with hemorrhagic syndrome refractory to romiplostim therapy. The intensity of bleeding was evaluated using the World Health Organization bleeding scale (0 – no bleeding, 1 – minimal bleeding, petechiae, 2 – spontaneous and self-limited bleeding, 3 – clinically significant bleeding, 4 – severe, life-threatening bleeding)

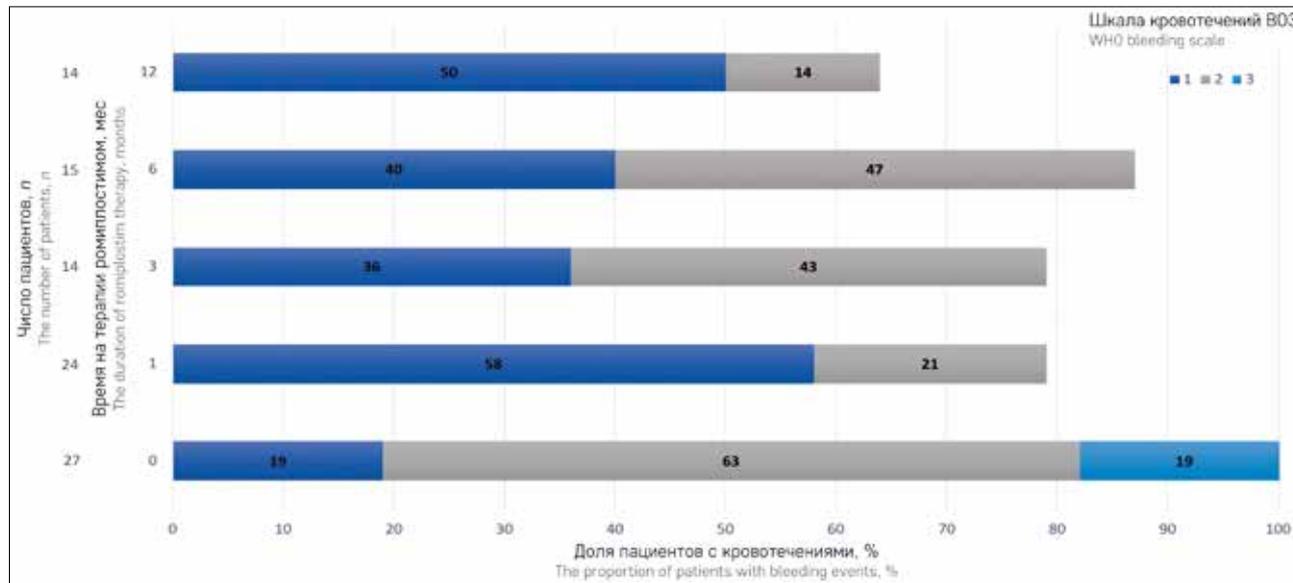


Таблица 3

Уровень сывороточного тромбопоэтина у пациентов с СВО и ИТП

Table 3

Serum thrombopoietin level in patients with WAS and immune thrombocytopenia (ITP)

Уровень сывороточного тромбопоэтина, пг/мл Serum thrombopoietin level, pg/mL		Референсные значения, пг/мл The reference range, pg/mL
СВО WAS	ИТП ITP	
157	70	7–99
96	120	
72	66	
120	108	
168	144	
136		
130		
143		
136		

($n = 5$) (таблица 3). Медиана сывороточного тромбопоэтина у детей с СВО составила 136 (72–168) пг/мл. Эти данные были сопоставимы с результатами, полученными в контрольной группе: 108 (66–144) пг/мл (таблица 3).

Прогностические факторы ответа на терапию

Для выявления прогностических факторов, ассоциированных с эффективностью лечения, были проанализированы такие показатели, как возраст на момент инициации терапии аТПО-р, степень тяжести заболевания, тип мутации, количество тромбоцитов до инициации терапии ромиплостимом.

Нами была проанализирована вероятность полного ответа по отношению к частичному или отсутствию ответа и вероятность частичного ответа по отношению к отсутствию ответа.

Статистически значимым показателем, влияющим на вероятность достижения полного ответа, оказалось базальное количество тромбоцитов (OR 1,8 с увеличением количества тромбоцитов на $10 \times 10^9/\text{л}$, $p = 0,005$) (таблица 2, рисунок 3).

Также среди пациентов с полным ответом в основе заболевания чаще лежали миссенс-мутации в гене WAS, но в многофакторном анализе эта тенденция не достигла статистической значимости (OR 2,8; $p = 0,124$). На рисунке 4 представлено распределение пациентов согласно достигнутому ответу на терапию аТПО-р и тип мутации в различных группах. Возраст на момент инициации терапии аТПО-р и тяжесть фенотипа не имели прогностического значения (OR ≈ 1 ; $p > 0,5$). Ни один из включенных факторов значимо не влиял на достижение частичного ответа (таблица 2).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

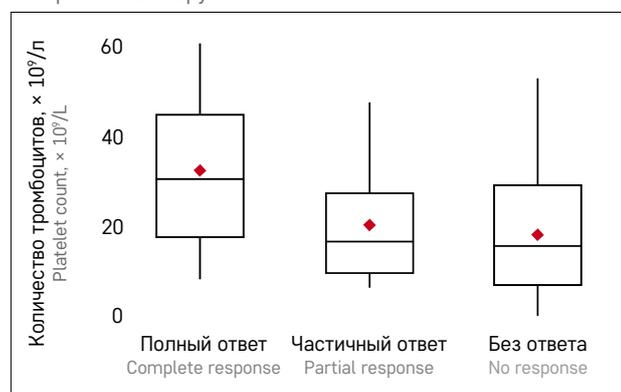
В рамках международных мультицентровых рандомизированных исследований аТПО-р показали высокую эффективность в отношении повышения числа тромбоцитов у большинства пациентов с ИТП, АА и другими гемопатиями [9, 19–21].

Рисунок 3

Инициальное количество тромбоцитов у пациентов с СВ0 ($\times 10^9/\text{л}$). Боксплоты, демонстрирующие базальное количество тромбоцитов в когорте пациентов с полным, частичным ответом и отсутствием ответа на терапию ромиплостимом

Figure 3

Baseline platelet counts in patients with WAS ($\times 10^9/\text{L}$). Boxplots demonstrating basal platelet counts in a cohort of patients with complete, partial, and no response to romiplostim therapy



Отсутствие компенсаторного увеличения уровня тромбоцитина в ответ на выраженную тромбоцитопению является одним из патофизиологических механизмов развития ИТП. Согласно результатам исследования, проведенного на базе НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева у пациентов с СВ0, как и у больных с ИТП, выявлены неадекватно низкие уровни эндогенного тромбоцитина. Эти данные послужили рациональной базой для применения аТПО-р и позволили предположить, что применение ромиплостима может быть эффективно в коррекции тромбоцитопении при СВ0.

На сегодняшний день патогенез тромбоцитопении до сих пор остается неясным, однако за последние годы значительно расширилось понимание процессов, лежащих в основе патогенеза СВ0. Исследования пациентов с данным синдромом и нокаутированных по гену *WAS* мышей показывают как нарушение тромбопоэза в костном мозге: нарушение морфологии мегакариоцитов и сниженное количество протромбоцитов *in vitro* [22–24], так и усиленный фагоцитоз фосфатидилсерин-положительных тромбоцитов макрофагами селезенки [25–30]. Согласно последним работам, нарушение отношения объема тромбоцита к площади его поверхности у пациентов с СВ0 приводит к изменению кальциевого гомеостаза и запуску механизма гибели клетки – митохондриального апоптоза [31].

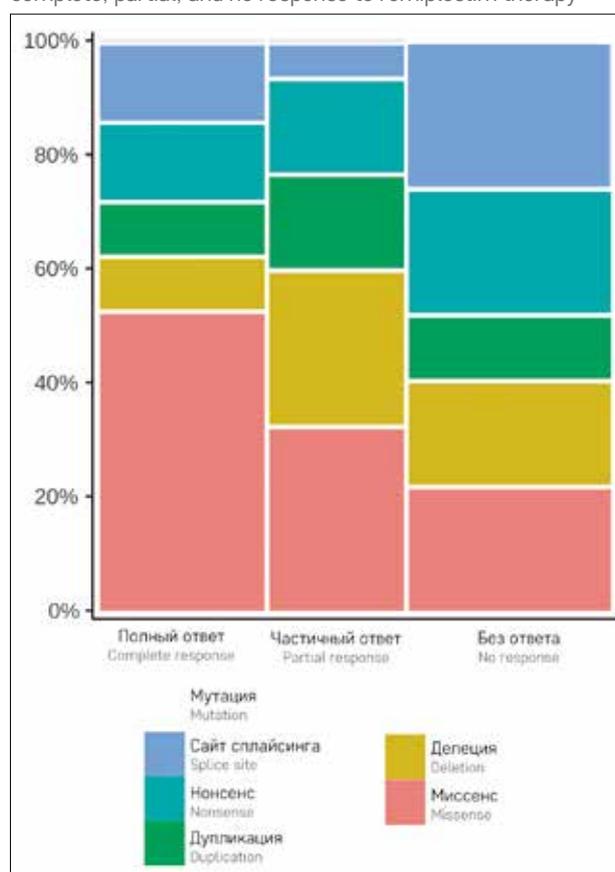
По данным проведенного исследования применение аТПО-р ромиплостима в дозе 9 мкг/кг у 60% пациентов с СВ0 позволило добиться стабильных значений количества тромбоцитов в течение длительного времени без развития серьезных геморрагических эпизодов и потребности в использовании

Рисунок 4

Распределение мутаций у пациентов с СВ0 с полным, частичным ответом и без ответа на терапию ромиплостимом

Figure 4

The distribution of mutations in patients with WAS with complete, partial, and no response to romiplostim therapy



трансфузий тромбоконцентрата. Назначение ромиплостима изначально в высокой дозе обусловлено данными клинических исследований у пациентов с ИТП [32], а также необходимостью достижения безопасного уровня тромбоцитов в максимально короткое время у больных с риском жизнеугрожающих кровотечений на фоне глубокой тромбоцитопении [33].

Анализ безопасности терапии ромиплостимом продемонстрировал спектр и структуру нежелательных явлений, схожих с ранее опубликованными данными [20, 34, 35]. Согласно результатам рандомизированных исследований одним из наиболее значимых и частых осложнений является развитие тромбозов (артериальных и венозных) [32, 36]. В данном исследовании было зарегистрировано 1 тромботическое событие – артериальный тромбоз у пациента с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и тромбоза. Тромбоцитоз, зафиксированный у 2/67 (3%) пациентов, не приводил к развитию тромботических осложнений.

Учитывая, что в исследуемой группе детей в 40% случаев констатирована рефрактерность к проводимому лечению ромиплостимом, идентификация клиничко-лабораторных маркеров и поиск предик-

торов, ассоциированных с достижением ответа на терапию аТПО-р представляют важную задачу и являются одним из перспективных направлений дальнейших исследований.

В анализируемой когорте пациентов единственным статистически значимым показателем, позволяющим прогнозировать полный ответ на терапию, оказалось базальное количество тромбоцитов. При этом такие показатели, как возраст на момент инициации терапии аТПО-р, степень тяжести заболевания, не влияли на вероятность достижения ответа. Несмотря на отсутствие статистической значимости, нами была отмечена следующая тенденция: миссенс-мутации в гене *WAS*, лежащие в основе СВО и обычно приводящие к меньшему повреждению белка, чем терминирующие мутации (нонсенс, мутации со сдвигом рамки считывания), чаще встречались у пациентов с полным ответом.

В исследовании, проведенном Al-Samkari, была выявлена ассоциация между уровнем эндогенного уровня тромбопоэтина и вероятностью ответа на терапию аТПО-р [37]. Также было показано, что у большинства пациентов, рефрактерных к лечению, зарегистрированы высокие уровни тромбопоэтина, и ответ в этой группе был достигнут после добавления низких доз преднизолона к аТПО-р. В нашем исследовании анализ концентрации тромбопоэтина проводился лишь у нескольких пациентов, поэтому корреляционный анализ этого фактора был невозможен. Тем не менее нами показано, что уровень тромбопоэтина при СВО снижен (в контексте тромбоцитопении) и схож с таковым при ИТП, и этот факт является обоснованием эффективности аТПО-р при СВО.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наше и другие исследования подчеркивают необходимость проведения крупных многоцентровых

проспективных исследований, позволяющих выявить достоверные прогностические факторы ответа на аТПО-р, что позволит в дальнейшем использовать индивидуальный подход к выбору терапии у каждого пациента с СВО.

В рамках данного ретроспективного моноцентрового исследования было показано, что терапия ромиплостимом является безопасной и эффективной в коррекции тромбоцитопении и кровотечений у более половины пациентов с СВО. Таким образом, терапия аТПО-р представляет собой новый терапевтический подход для пациентов с СВО, тяжелой тромбоцитопенией и рецидивирующими эпизодами кровотечений, а также для пациентов с менее тяжелым фенотипом заболевания – XLT.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Khoreva A.L. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8697-4206>
Abramova I.N. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2335-0735>
Deripapa E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9083-4783>
Rodina Yu.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9857-4456>
Roppelt A.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5132-1267>
Burlakov V.I. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1267-9957>
Pershin D.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6148-7209>
Larin S.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2128-0078>
Raykina E.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7634-2053>
Kieva A.M. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2467-2840>
Vartlamova T.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0501-8686>
Voronin K.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7578-9657>
Maschan A.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0016-6698>
Novichkova G.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2322-5734>
Shcherbina A.Yu. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3113-4939>

Литература

- Sullivan K.E., Mullen C.A., Blaese R.M., Winkelstein J.A. A multiinstitutional survey of the Wiskott–Aldrich syndrome. *J Pediatr* 1994; 125: 876–885. DOI: 10.1016/s0022-3476(05)82002-5
- Moratto D., Giliani S., Bonfim C., Mazziolari E., Fischer A., Ochs H.D., et al. Long-term outcome and lineage-specific chimerism in 194 patients with Wiskott–Aldrich syndrome treated by hematopoietic cell transplantation in the period 1980–2009: an international collaborative study. *Blood* 2011; 118: 1675–84. DOI: 10.1182/blood-2010-11-319376
- Balashov D., Laberko A., Shcherbina A., Trakhtman P., Abramov D., Gutovskaya E., et al. Conditioning Regimen with Plerixafor Is Safe and Improves the Outcome of TCRαβ⁺ and CD19⁺ Cell-Depleted Stem Cell Transplantation in Patients with Wiskott–Aldrich Syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018; 24 (7): 1432–40. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.03.006
- Ferrua F., Marangoni F., Aiuti A., Roncarolo M.G. Gene therapy for Wiskott–Aldrich syndrome: History, new vectors, future directions. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 146 (2): 262–5. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.06.018
- Rivers E., Worth A., Thrasher A.J., Burns S.O. Bleeding and splenectomy in Wiskott–Aldrich syndrome: A single-centre experience. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7: 1042–4. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.07.009
- Lengline E., Drenou B., Peterlin P., Tournilhac O., Abraham J., Berceanu A., et al. Nationwide survey on the use of eltrombopag in patients with severe aplastic anemia: a report on behalf of the French Reference Center for Aplastic Anemia. *Haematologica* 2018; 103 (2): 212–20. DOI: 10.3324/haematol.2017.176339
- Giordano P., Lassandro G., Barone A., Cesaro S., Fotzi I., Giona F., et al. Use of Eltrombopag in Children with Chronic Immune Thrombocytopenia (ITP): A Real Life Retrospective Multicenter Experi-

- ence of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP). *Front Med (Lausanne)* 2020; 7: 66. DOI: 10.3389/fmed.2020.00066
8. Bussel J.B., de Miguel P.G., Despotovic J.M., Grainger J.D., Sevilla J., Blanchette V.S., et al. Eltrombopag for the treatment of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia (PETIT): a randomised, multicentre, placebo-controlled study. *Lancet Haematol* 2015; 2 (8): e315–25. DOI: 10.1016/S2352-3026(15)00114-3
 9. Townsley D.M., Scheinberg P., Winkler T., Desmond R., Dumitriu B., Rios O., et al. Eltrombopag Added to Standard Immunosuppression for Aplastic Anemia. *N Engl J Med* 2017; 376 (16): 1540–50. DOI: 10.1056/NEJMoa1613878
 10. Erickson-Miller C.L., Delorme E., Tian S.S., Hopson C.B., Landis A.J., Valoret E.I., et al. Preclinical activity of eltrombopag (SB-497115), an oral, nonpeptide thrombopoietin receptor agonist. *Stem Cells* 2009; 27 (2): 424–30. DOI: 10.1634/stemcells.2008-0366
 11. Wang B., Nichol J.L., Sullivan J.T. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of AMG 531, a novel thrombopoietin receptor ligand. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 76 (6): 628–38. DOI: 10.1016/j.clpt.2004.08.010
 12. Al-Samkari H., Kuter D.J. Optimal use of thrombopoietin receptor agonists in immune thrombocytopenia. *Ther Adv Hematol* 2019; 10: 2040620719841735. DOI: 10.1177/2040620719841735
 13. Gerrits A.J., Leven E.A., Frelinger A.L. III, Brigstocke S.L., Berny-Lang M.A., Mitchell W.B., et al. Effects of eltrombopag on platelet count and platelet activation in Wiskott-Aldrich syndrome/X-linked thrombocytopenia. *Blood*. 2015; 126 (10): 1367–78. DOI: 10.1182/blood-2014-09-602573
 14. Zaninetti C., Gresele P., Bertomoro A., Klersy C., De Candia E., Veneri D., et al. Eltrombopag for the treatment of inherited thrombocytopenias: a phase II clinical trial. *Haematologica* 2020; 105: 820–8. DOI: 10.3324/haematol.2019.223966
 15. Першин Д.Е., Подоева О.Б., Фадеева М.С., Мерсиянова И.В., Хорева А.Л., Владимиров И.С. и др. Разработка метода диагностики синдрома Вискотта–Олдрича путем оценки экспрессии белка WASP с использованием проточной цитофлуориметрии. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2020; 19 (2): 141–151. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-141-151
 16. Zhu Q., Watanabe C., Liu T., Hollenbaugh D., Blaese R.M., Kanner S.B., et al. Wiskott-Aldrich syndrome/X-linked thrombocytopenia: WASP gene mutations, protein expression, and phenotype. *Blood* 1997; 90: 2680–9.
 17. Kaufman R.M., Djulbegovic B., Gernsheimer T., Kleinman S., Tinmouth A.T., Capocelli K.E., et al. Platelet transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. *Ann Intern Med* 2015; 162 (3): 205–13. DOI: 10.7326/M14-1589
 18. Moiseeva A., Mersiyanova I., Hachatrian L., Karelin A., Kovrigin S., Pershin D., et al. Wiskott-Aldrich syndrome in a girl with skewed X-chromosome inactivation. *ESID 2018 Meeting abstracts*.
 19. Saleh M.N., Bussel J.B., Cheng G., Meyer O., Bailey C.K., Arning M., et al. Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia: results of the long-term, open-label EXTEND study. *Blood* 2013; 121: 537–45. DOI: 10.1182/blood-2012-04-425512
 20. Cheng G., Saleh M.N., Marcher C., Vasey S., Mayer B., Aivado M., et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet* 2011; 377 (9763): 393–402. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60959-2
 21. Grace R.F., Shimano K.A., Bhat R., Neunert C., Bussel J.B., Klaassen R.J., et al. Second-line treatments in children with immune thrombocytopenia: effect on platelet count and patient-centered outcomes. *Am J Hematol* 2019; 94: 741–50. DOI: 10.1002/ajh.25479
 22. Kajiwara M., Nonoyama S., Eguchi M., Morio T., Imai K., Okawa H., et al. WASP is involved in proliferation and differentiation of human haemopoietic progenitors in vitro. *Br J Haematol* 1999; 107 (2): 254–62. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1999.01694.x
 23. Sabri S., Foudi A., Boukour S., Franc B., Charrier S., Jandrot-Perrus M., et al. Deficiency in the Wiskott-Aldrich protein induces premature proplatelet formation and platelet production in the bone marrow compartment. *Blood* 2006; 108: 134–40. DOI: 10.1182/blood-2005-03-1219
 24. Ingrungruaglert P., Amarinthukrowh P., Rungsiwiwut R., Maneesri-le Grand S., Sosothikul D., Suphapeetiporn K., et al. Wiskott-Aldrich syndrome iPS cells produce megakaryocytes with defects in cytoskeletal rearrangement and proplatelet formation. *Thromb Haemost* 2015; 113: 792–805. DOI: 10.1160/TH14-06-0503
 25. Grøttum K.A., Hovig T., Holmsen H., Abrahamsen A.F., Jeremic M., Seip M. Wiskott-Aldrich syndrome: qualitative platelet defects and short platelet survival. *Br J Haematol* 1969; 17: 373–88. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1969.tb01383.x
 26. Shcherbina A., Rosen F.S., Remold-O'Donnell E. Pathological events in platelets of Wiskott-Aldrich syndrome patients. *Br J Haematol* 1999; 106: 875–883. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1999.01637.x
 27. Shcherbina A., Miki H., Kenney D.M., Rosen F.S., Takenawa T., Remold-O'Donnell E. WASP and N-WASP in human platelets differ in sensitivity to protease calpain. *Blood* 2001; 98: 2988–91. DOI: 10.1182/blood.v98.10.2988
 28. Prisolovsky A., Marathe B., Hosni A., Bolen A.L., Nimmerjahn F., Jackson C.W., et al. Rapid platelet turnover in WASP(–) mice correlates with increased ex vivo phagocytosis of opsonized WASP(–) platelets. *Exp Hematol* 2008; 36: 609–23. DOI: 10.1016/j.exphem.2007.12.019
 29. Prisolovsky A., Zeng X., Sokolic R.A., Garabedian E.N., Anur P., Candotti F., et al. Platelets from WAS patients show an increased susceptibility to ex vivo phagocytosis. *Platelets* 2013; 24: 288–96. DOI: 10.3109/09537104.2012.693991
 30. Prisolovsky A., Strom T.S. Increased uptake by splenic red pulp macrophages contributes to rapid platelet turnover in WASP[–] mice. *Exp Hematol* 2013; 41: 789–98. DOI: 10.1016/j.exphem.2013.05.003
 31. Obydennyi S., Artemenko E., Sveshnikova A., Ignatova A.A., Varlamova T.V., Gambaryan S. et al. Mechanisms of increased mitochondria-dependent necrosis in Wiskott-Aldrich syndrome platelets. *Haematologica* 2020; 105: 1095–106. DOI: 10.3324/haematol.2018.214460
 32. Bussel J.B., Kuter D.J., Pullarkat V., Lyons R.M., Guo M., Nichol J.L. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood* 2009; 113: 2161–71. DOI: 10.1182/blood-2008-04-150078
 33. Al-Samkari H., Kuter D.J. Immune Thrombocytopenia in Adults: Modern Approaches to Diagnosis and Treatment. *Semin Thromb Hemost* 2020; 46 (3): 275–88. DOI: 10.1055/s-0039-1700512
 34. Kuter D.J., Rummel M., Boccia R., Macik B.G., Pabinger I., Selleslag D., et al. Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2010; 363 (20): 1889–99. DOI: 10.1056/NEJMoa1002625
 35. Bussel J.B., Cheng G., Saleh M.N., Psaila B., Kovaleva L., Meddeb B., et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2007; 357 (22): 2237–47. DOI: 10.1056/NEJMoa073275
 36. Gernsheimer T.B., George J.N., Aledort L.M., Tarantino M.D., Sunkara U., Matthew Guo D., et al. Evaluation of bleeding and thrombotic events during long-term use of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP). *J Thromb Haemost* 2010; 8 (6): 1372–82. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.03830.x
 37. Al-Samkari H., Kuter D.J. Thrombopoietin level predicts response to treatment with eltrombopag and romiplostim in immune thrombocytopenia. *Am J Hematol* 2018; 93 (12): 1501–8. DOI: 10.1002/ajh.25275