

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-3-16-26>

ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ РЕФРАКТЕРНОЙ ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ

М.М. Панкрашкина¹, О.Ю. Виноградова^{1–3}, М.В. Черников¹, Л.А. Муха¹, А.Л. Неверова¹,
Д.И. Шихбабаева¹, В.В. Птушкин^{1–4}

¹ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Саморы Машела, 1;

³кафедра гематологии, онкологии и лучевой терапии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

⁴кафедра гематологии и трансфузиологии им. акад. И.А. Кассирского и А.И. Воробьева ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 123242 Москва, ул. Баррикадная, 2/1

Контакты: Мария Михайловна Панкрашкина bobkowa.hematol@mail.ru

Введение. Первичная иммунная тромбоцитопения (ИТП) — орфанное заболевание, характерный симптом которого — снижение числа тромбоцитов в крови, что в ряде случаев вызывает кровотечения различной степени. В настоящее время в качестве 2-й линии терапии ИТП рекомендовано применение агонистов тромбоцетиновых рецепторов (аТПОр), которые позволяют достигнуть высокого уровня тромбоцитарного ответа (ТО), в том числе полного, в 73 % случаев при хронической ИТП и в 87 % — у вновь диагностированных пациентов. Механизм действия различных аТПОр различается. С учетом этого в случаях резистентности или непереносимости терапии одним из аТПОр проводятся попытки переключения на другой. Эффективность такого подхода при резистентности ИТП варьирует от 50 до 93 % по данным различных публикаций.

Цель исследования — оценить возможность достижения и сохранения ТО при переключении с одного аТПОр на другой в случае резистентности к предыдущему препарату, применяемому в качестве 2-й или последующих линий терапии.

Материалы и методы. В анализ включены 59 пациентов, имевших резистентность (в 2 случаях также непереносимость) к терапии аТПОр (получаемой после стандартной), которым назначали лечение аТПОр с другим механизмом действия: переключение с ромиплостима на элтромбопаг (25 пациентов) или наоборот (34 пациента). Обе группы сопоставимы между собой по демографическим характеристикам, медиане уровня тромбоцитов на момент переключения аТПОр.

Результаты. При переключении терапии у 59 больных получен ТО в 76 % случаев, в том числе полный ТО — в 54 %. Из 34 пациентов, переключенных с элтромбопага на ромиплостим, ТО достигнут у 31 (91 %), из них полный ТО — у 22 (65 %). Из 25 пациентов, переключенных с ромиплостима на элтромбопаг, ТО достигнут у 14 (56 %), из них полный ТО — у 10 (40 %).

Заключение. При переключении с одного аТПОр на альтернативный продемонстрирована возможность достижения и сохранения ТО.

Ключевые слова: иммунная тромбоцитопения, агонист тромбоцетиновых рецепторов, ромиплостим, элтромбопаг, аватромбопаг, переключение

Для цитирования: Панкрашкина М.М., Виноградова О.Ю., Черников М.В. и др. Возможности терапии рефрактерной иммунной тромбоцитопении. MD-ONCO 2024;4(3):16–26.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-3-16-26>

TREATMENT OPPORTUNITIES FOR REFRACTORY IMMUNE THROMBOCYTOPENIA

M.M. Pankraskina¹, O.Yu. Vinogradova^{1–3}, M.V. Chernikov¹, L.A. Mukha¹, A.L. Neverova¹, D.I. Shikhbabaeva¹, V.V. Ptushkin^{1–4}

¹S.P. Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center, Moscow Healthcare Department; 5 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

²Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia;

³Department of Oncology, Hematology and Radiation Therapy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

⁴Department of Hematology and Transfusiology named after acad. I.A. Kassirskiy and A.I. Vorobyov, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 123242, Russia

Contacts: Maria Mikhailovna Pankraskina bobkowa.hematol@mail.ru

Background. Primary immune thrombocytopenia (ITP) is an orphan disease characterized by decreased platelet count in the peripheral blood which in some cases can cause bleeding of varying severity. Currently, the use of thrombopoietin receptor agonists (TPO-RAs) is recommended as the second line therapy for ITP as it allows to achieve high platelet response (PR), including complete, in 73 % of cases of chronic ITP and in 87 % of cases of newly diagnosed disease. The mechanism of action differs for different TPO-RAs. Given this fact, in cases of resistance or intolerance to therapy with one TPO-RA, attempts are made to switch to another. The effectiveness of this approach for overcoming ITP resistance varies from 50 to 93 % according to various publications.

Aim. To assess the ability to achieve and maintain PR by switching from one TPO-RA to another in cases of resistance to the previous TPO-RA used in the second or subsequent lines of therapy.

Materials and methods. The analysis included 59 patients who were resistant (in 2 cases intolerance was also noted) to TPO-RA therapy (received after standard therapy) who were prescribed TPO-RA treatment with a different mechanism of action: switch from romiplostim to eltrombopag (25 patients) or vice versa (34 patients). Both groups were comparable in terms of demographic characteristics and median platelet level at the time of TPO-RA switching.

Results. PR was obtained in 76 % of cases, including complete response in 54 %, as a result of switching from one TPO-RA to another in 59 patients. Among 34 patients switched from eltrombopag to romiplostim, PR was achieved in 31 (91 %) patients, including complete response in 22 (65 %). Romiplostim was switched to eltrombopag in 25 patients, PR was achieved in 14 (56 %) with complete response in 10 (40 %).

Conclusion. The study showed that PR can be achieved and maintained through switching from one TPO-RA to an alternative.

Keywords: immune thrombocytopenia, thrombopoietin receptor agonist, romiplostim, eltrombopag, avatrombopag, switching

For citation: Pankraskina M.M., Vinogradova O.Yu., Chernikov M.V. et al. Treatment opportunities for refractory immune thrombocytopenia. MD-Onco 2024;4(3):16–26. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-3-16-26>

ВВЕДЕНИЕ

Иммунная тромбоцитопения (ИТП) — гематологическое заболевание, обусловленное иммуноопосредованным разрушением тромбоцитов, с возможным развитием геморрагического синдрома [1]. У взрослых пациентов ИТП, как правило, является приобретенным заболеванием с хроническим течением [2]. В последние годы подробно изучены механизмы заболевания, продемонстрированы различные алгоритмы диагностики, достигнуты значительные успехи в его лечении.

В качестве 1-й линии принято использовать кортикостероидную терапию. При массивных кровотечениях, беременности предпочтение при выборе терапии отдают иммуноглобулинам [3, 4]. Основной подход во 2-й линии терапии — применение агонистов тромбопоэтиновых рецепторов (аТПОр), что позволяет достигнуть тромбоцитарного ответа (ТО) у 60–90 % пациентов, при этом в 40–60 % случаев ответ сохраняется в течение долгого времени [5, 6].

В клинической практике применяются 3 аТПОр: 2 из них — ромиплостим и элтромбопаг — активно используются с 2014 г., а 3-й — аватромбопаг — зарегистрирован в России сравнительно недавно и пока не имеет широкого применения. Препараты обладают сходной клинической эффективностью [5, 6], предикторы ответа на терапию тем или иным из них пока не найдены (исключение — позитивная роль раннего назначения [7]), рандомизированных исследований по сравнению аТПОр до настоящего времени не проводилось. Возможности применения аТПОр продолжают активно изучаться, что наглядно продемонстрировали результаты недавно опубликованного библиометрического исследования [8].

Элтромбопаг — пероральный низкомолекулярный тромбопоэтин (ТПО) с уникальным трансмембранным сайтом связывания рецептора. Может оказывать аддитивное действие, не конкурируя с эндогенным ТПО за связывание, даже у пациентов с повышенным уровнем эндогенного ТПО. Препарат активирует пути STAT3/5, АКТ и ERK пропорционально, но на более высоком уровне, чем ТПО, и, следовательно, обеспечивает заметное повышение регуляции как тромбопоэза, так и мегакариопоэза [9]. Кроме того, элтромбопаг может помочь избежать γ -опосредованной интерфероновой блокады, которая, как считается, участвует в потере стволовых клеток при апластической анемии. Это объясняет его эффективность при данном заболевании, когда эндогенные уровни ТПО значительно повышены [10]. Независимо от своей активности в отношении рецептора ТПО элтромбопаг также является сильным хелатором железа, способным снижать окислительный стресс. Однако доказательств, четко указывающих на терапевтическую роль элтромбопаг-опосредованного хелатирования железа, пока нет [11].

Ромиплостим представляет собой пептитело, состоящее из 4 связывающих доменов с высоким сродством к рецептору ТПО. Связывание ромиплостима с рецептором происходит во внеклеточном сайте связывания и приводит к фосфорилированию тирозина и последующей активации нисходящих сигнальных путей Mpl , JAK2-STAT5, ERK1/2 и АКТ, что ведет к усиленной транскрипции генов и увеличению пролиферации и дифференцировки мегакариоцитов. Подобно эндогенному ТПО ромиплостим стимулирует рост колониеобразующих клеток мегакариоцитов и увеличивает число, размер и плоидность мегакариоцитов [9]. Ромиплостим индуцирует более сильную

активацию пути АКТ, чем путей STAT и ERK, что приводит к пролиферации незрелых мегакариоцитов, которые имеют более низкую способность к выработке тромбоцитов. Препарат связывается таким же образом, как и эндогенный ТПО, что может повлечь за собой вытеснение эндогенного ТПО из рецептора. Доклинические и клинические данные свидетельствуют о том, что ромиплостим также обладает иммуномодулирующим действием. Исследование на мышах показало, что препарат не только значительно повышает число тромбоцитов, но и снижает уровень антитромбоцитарных антител [12].

Аватромбопаг, как и элтромбопаг, связывается с трансмембранным доменом рецептора ТПО, одновременно с эндогенным ТПО воздействует на рецептор и проявляет аддитивное действие на мегакариопоэз. В отличие от ромиплостима, который в большей степени вызывает активацию пути АКТ, аватромбопаг и элтромбопаг активируют путь JAK-STAT [13].

Несмотря на современные возможности терапии, существует проблема резистентности и непереносимости у ряда больных. По данным исследования В. Psaila и соавт., около 10 % пациентов с ИТП проявляют резистентность к лечению уже в течение 1 года терапии [14]. Конечно, следует учитывать, что нередко среди этих 10 % рефрактерных случаев при более тщательном обследовании возможно выявление других нозологических форм (вторичная ИТП). Это связано с тем, что диагностика ИТП по-прежнему не основывается на конкретных специфичных маркерах, а строится на исключении других заболеваний, и именно опыт клиницистов играет важную роль в правильной диагностике [5]. Истинно рефрактерная к терапии ИТП связана со значительным ухудшением качества жизни и очень трудным клиническим ведением пациентов [15].

Понятие рефрактерности претерпевало ряд изменений и до настоящего момента продолжает оставаться спорным. Ранее рефрактерными было принято считать пациентов с неэффективностью спленэктомии [16]. В 2016 г. содержание данного термина расширилось, и сегодня оно включает пациентов с необходимостью проведения терапии после нескольких линий терапии без привязки к спленэктомии при невозможности ее проведения [17].

Вопрос преодоления резистентности при ИТП крайне актуален. Продолжаются исследование патогенетических механизмов ИТП, поиск мишеней для таргетного воздействия, разработка новых агентов. В настоящее время в мире активно проводятся более 10 клинических исследований в этом направлении [18]. За последние десятилетия данные, собранные в клинической практике, указывают на многообещающую роль комбинированной терапии, особенно если она одновременно воздействует на несколько биологических механизмов [19, 20]. Однако такой подход может иметь ограничения, в том числе с точки зрения токсичности.

Поэтому, учитывая различия механизмов воздействия различных аТПОр, для преодоления резистентности к терапии ИТП можно использовать их последовательное переключение с одного на другой [21].

Наиболее ранняя работа по переключению аТПОр относится к 2012 г. В статье японских авторов упоминается клинический случай успешного переключения пациентки с элтромбопага на ромиплостим с достижением ТО [22]. В дальнейшем в статье J.R. González-Pogras и соавт. проанализированы и обобщены данные 18 публикаций, касающиеся успешного переключения с одного аТПОр на другой и подтверждающие эффективность данного метода [21]. Обзор обобщенных ретроспективных данных в этой работе показал, что 78 % пациентов, сменивших элтромбопаг на ромиплостим или наоборот, достигли или сохранили ТО после смены препарата: при переключении на элтромбопаг — в 76 % случаев, на ромиплостим — в 80 %.

Результаты многоцентрового наблюдательного исследования Н. Al-Samkari и соавт. позволяют проследить эволюцию данного подхода с переключением уже на следующий аТПОр — аватромбопаг, что также оказалось крайне эффективным [13]. В данной работе у 93 % пациентов с ИТП, которым назначили аватромбопаг после ромиплостима или элтромбопага, удалось добиться ТО.

Цель исследования — оценить возможности достижения и сохранения ТО при переключении с одного аТПОр на другой в случае резистентности к предыдущему препарату, применяемому в качестве 2-й или последующих линий терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в Московском городском гематологическом центре Городской клинической больницы им. С.П. Боткина, где аТПОр в качестве 2-й и последующих линий терапии получали 456 пациентов с первичной ИТП (ромиплостим — 339, элтромбопаг — 117).

Среди пациентов, потерявших достигнутый ТО, выделена группа из 59 больных (содержание тромбоцитов в крови $<30 \times 10^9/\text{л}$, геморрагический синдром), в 2 случаях также наблюдалась гепатотоксичность высокой степени. Гендерный состав выделенной группы: 24 (41 %) мужчины, 35 (59 %) женщин (табл. 1). Медиана возраста при верификации ИТП составила 52 (1–80) года, на момент начала исследования (назначение последнего аТПОр) — 57 (12–81) лет. Медиана длительности терапии 1-м аТПОр (аТПОр-1) — 31 (1–259) неделя. Медиана уровня тромбоцитов на момент переключения на другой аТПОр (аТПОр-2) — $24 (2–456) \times 10^9/\text{л}$.

Помимо аТПОр, ранее получали 1 линию терапии 44 (75 %) пациента, >1 линий — 15 (25 %). В качестве 1-й линии применялись кортикостероиды (преднизолон, дексаметазон). В качестве другой терапии у 15 пациентов использовались ритуксимаб ($n = 2$),

иммуноглобулин ($n = 6$), винкристин ($n = 1$), интерферон α ($n = 1$), циклофосфамид ($n = 1$). В 10 (17 %) случаях проведена спленэктомия.

Начальная доза аТПОр-1 и аТПОр-2 назначалась по единой схеме. Для ромиплостима она составила 1–3 мкг/кг, препарат назначался еженедельно подкожно с возможным постепенным повышением дозы до 10 мкг/кг при недостижении целевого уровня тромбоцитов $>50 \times 10^9/\text{л}$. Элтромбопаг применялся перорально 1 раз в день в дозе 50 мг с последующим ее повышением в случае отсутствия эффекта до 75 мг. Согласно общепринятым критериям под ТО понимали содержание тромбоцитов в крови $>30 \times 10^9/\text{л}$, под полным ТО — $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$.

Переключение аТПОр осуществлялось в зависимости от инициально назначенного препарата: с ромиплостима на элтромбопаг — у 25 (42 %) пациентов, с элтромбопага на ромиплостим — у 34 (58 %). Эти группы были сопоставимы между собой по демографическим характеристикам, длительности терапии аТПОр-1, числу тромбоцитов на начало терапии аТПОр-2 (см. табл. 1). Медиана возраста перед переключением на ромиплостим составила 57 (12–81) лет, на элтромбопаг — 57 (17–78) лет. В обеих группах преобладали женщины. Медиана длительности терапии аТПОр-1 перед переключением на ромиплостим составляла 32 (1–259) нед, на элтромбопаг — 29 (2–256) нед. Меди-

ана содержания тромбоцитов в крови перед началом терапии ромиплостимом составляла $28 (2–238) \times 10^9/\text{л}$, при назначении элтромбопага — $18 (3–456) \times 10^9/\text{л}$.

Пациенты обеих групп в качестве 1-й линии лечения получали кортикостероиды. Среди больных, переключенных на ромиплостим до назначения аТПОр-1, несколько линий терапии получили 7 (20 %), а на элтромбопаг — 8 (32 %). Спленэктомия в 1-й группе выполнена у 4 (12 %) больных, во 2-й — у 6 (24 %). Таким образом, группа больных, переключенных на элтромбопаг, отличалась несколько большей предлеченностью. Основной причиной смены аТПОр была потеря ранее достигнутого ТО, дополнительной — развитие нежелательных явлений — гепатотоксичности (повышение уровня трансаминаз).

Под бессобытийной выживаемостью понимали показатель вероятности дожития при отсутствии следующих событий: отмены терапии из-за неэффективности препарата, серьезных нежелательных явлений, сопутствующего заболевания, смерти. Под общей выживаемостью подразумевали показатель вероятности дожития от момента назначения аТПОр-2.

Сбор и анализ данных проведены в программе Microsoft Excel 14 в составе пакета Microsoft Office 2010. Для оценки характеристик исследуемых групп, длительности терапии, частоты достижения ТО использованы методы описательной статистики (среднее зна-

Таблица 1. Характеристика пациентов с первичной иммунной тромбоцитопенией перед сменой агониста тромбопоэтиновых рецепторов

Table 1. Characteristics of the patients with primary immune thrombocytopenia before switching of thrombopoietin receptor agonist

Показатель Parameter	Все пациенты ($n = 59$) All patients ($n = 59$)	Группа ромиплостима ($n = 34$) Romiplostim group ($n = 34$)	Группа элтромбопага ($n = 25$) Eltrombopag group ($n = 25$)
Пол, n (%): Gender, n (%): мужской male женский female	24 (41) 35 (59)	13 (38) 21 (62)	11 (44) 14 (56)
Медиана возраста на начало терапии аТПОр-1 (диапазон), лет Median age at the start of TPO-RA-1 therapy (range), years	57 (12–81)	57 (12–81)	57 (17–78)
Медиана длительности терапии аТПОр-1, (диапазон), нед Median duration of TPO-RA-1 therapy (range), weeks	31 (1–259)	32 (1–259)	29 (2–256)
Медиана числа тромбоцитов на начало терапии аТПОр-2 (диапазон), $\times 10^9/\text{л}$ Median platelet count at the start of TPO-RA-2 therapy (range), $\times 10^9/\text{L}$	24 (2–456)	28 (2–238)	18 (3–456)
Число пациентов, n (%), получавших до начала терапии аТПОр-2: Number of patients, n (%), receiving before TPO-RA-2 therapy:			
2 линии терапии 2 therapy lines	44 (75)	27 (80)	17 (68)
≥ 3 линий терапии ≥ 3 therapy lines	15 (25)	7 (20)	8 (32)

Окончание табл. 1
End of table 1

Показатель Parameter	Все пациенты (n = 59) All patients (n = 59)	Группа ромиплостима (n = 34) Romiplostim group (n = 34)	Группа элтромбопага (n = 25) Eltrombopag group (n = 25)
Терапия, проводившаяся до аТПОр-2, n (%): Therapy performed prior to TPO-RA-2 therapy, n (%):			
глюкокортикостероиды (преднизолон, дексаметазон) corticosteroids (prednisolone, dexamethasone)	59 (100)	34 (100)	25 (100)
аТПОр: TPO-RA:	59 (100)	34 (100)	25 (100)
элтромбопаг eltrombopag	34 (58)	34 (100)	—
ромиплостим romiplostim	25 (42)	—	25 (100)
гемостатики hemostatics	1 (2)	1 (3)	—
иммуноглобулин immunoglobulin	6 (10)	3 (9)	3 (12)
ритуксимаб rituximab	2 (3)	—	2 (8)
интерферон α interferon α	1 (2)	1 (3)	—
винкристин vincristine	1 (2)	—	1 (4)
циклофосфамид cyclophosphamide	1 (2)	—	1 (4)
спленэктомия splenectomy	10 (17)	4 (12)	6 (24)

Примечание. аТПОр — агонист тромбопоэтиновых рецепторов; аТПОр-1 — впервые применяемый агонист тромбопоэтиновых рецепторов; аТПОр-2 — агонист тромбопоэтиновых рецепторов, применяемый после переключения.

Note. TPO-RA — thrombopoietin receptor agonist; TPO-RA-1 — first prescribed thrombopoietin receptor agonist; TPO-RA-2 — thrombopoietin receptor agonist prescribed after the switch.

чение, медиана, минимум, максимум, интервал). Для сравнения показателей использован непараметрический U-критерий Манна—Уитни. Графики выживаемости построены методом Каплана—Майера. Графики достижения ТО построены обратной функцией метода Каплана—Майера. Проверка статистической значимости (p) показателей, характеризующих сравнительную эффективность терапии, проводилась методом log-rank-теста с расчетом χ^2 -критерия Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Медиана длительности терапии после переключения на другой аТПОр в общей группе составила 56 (2—457) нед, в группе ромиплостима — 108 (3—457) нед, элтромбопага — 30 (2—252) нед.

В результате терапии аТПОр-2 в общей группе ТО достигли 44 (76 %) пациента, из них полный ТО наблюдали у 31 (54 %). Не получен ответ на терапию у 15 (24 %) пациентов. При переключении с элтромбопага на ромиплостим ТО достигнут у 31 (91 %) пациента, из них полный ТО — у 22 (65 %). Имели резистентность к переключению 3 (9 %) больных. При переключении с ромиплостима на элтромбопаг ТО достигли 14 (56 %) пациентов, из них полный ТО — у 10 (40 %). Не получен ответ на лечение у 11 (44 %) пациентов (рис. 1).

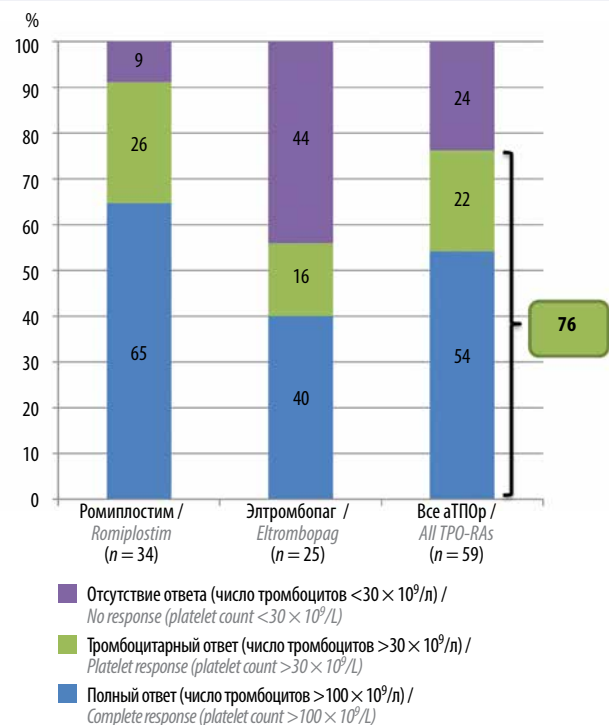


Рис. 1. Частота достижения ответа после смены агониста тромбопоэтиновых рецепторов (аТПОр)

Fig. 1. Frequency of response achieving after changing thrombopoietin receptor agonist (TPO-RA)

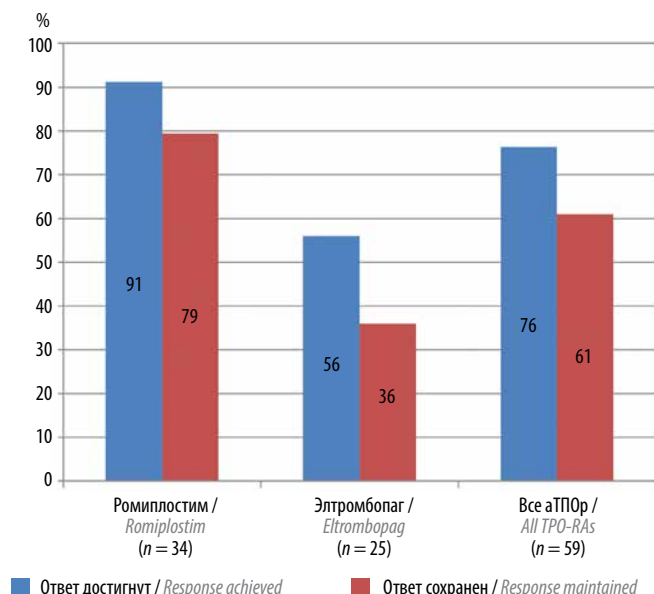


Рис. 2. Достижение и сохранение тромбоцитарного ответа на терапию после переключения на другой агонист тромбопоэтиновых рецепторов (аТПОр)

Fig. 2. Achievement and maintenance of platelet response to therapy after switching to another thrombopoietin receptor agonist (TPO-RA)

Ко времени анализа данных в общей группе ТО сохранился у 41 (61 %) из 59 больных (рис. 2).

В группе пациентов, переключенных на ромиплостим, ТО сохранился у 27 (79 %), из них 18 (53 %) продолжали терапию, а у 3 (9 %) она остановлена по причине достижения стойкого ТО (табл. 2). У остальных пациентов с сохраненным ответом терапия была отменена по различным причинам: у 1 (3 %) — из-за нежелательных явлений, у 1 (3 %) — по причине развития сопутствующего заболевания, у 2 (6 %) — по административным причинам (отсутствие препарата), у 2 (6 %) — по причине смерти, не связанной с ИТП.

В группе пациентов, переключенных на эльтромбопаг, достигнутый ТО сохранился в 9 (36 %) случаях, в полной ремиссии терапия отменена у 4 (16 %). У остальных 5 пациентов с сохраненным ответом препарат отменен по другой причине: у 1 (4 %) — из-за отказа от лечения, у 2 (8 %) — по административным причинам (отсутствие препарата), у 2 (8 %) — по причине смерти, не связанной с ИТП.

По причине неудачи лечения терапия аТПОр-2 прекращена у 19 (32 %) пациентов. Среди больных, переключенных на ромиплостим, отмена терапии

Таблица 2. Итоги наблюдения больных после переключения на другой агонист тромбопоэтиновых рецепторов

Table 2. Results of observation of the patients after switching to another thrombopoietin receptor agonist

Показатель Parameter	Все пациенты (n = 59) All patients (n = 59)	Группа ромиплостима (n = 34) Romiplostim group (n = 34)	Группа эльтромбопага (n = 25) Eltrombopag group (n = 25)
Прекращение терапии, n (%) Cancellation of therapy, n (%)	30 (51)	13 (38)	17 (68)
Неудача терапии, n (%): Therapy failure, n (%):	19 (32)	7 (20)	12 (48)
двойная резистентность double resistance	10 (17)	3 (9)	7 (28)
потеря ответа loss of response	9 (15)	4 (11)	5 (20)
Дополнительные причины прекращения терапии, n (%): Additional causes of therapy cancellation, n (%):			
нежелательные явления adverse events	1 (2)	1 (3)	—
сопутствующие заболевания concomitant disorders	1 (2)	1 (3)	—
отказ от терапии therapy refusal	1 (2)	—	1 (4)
отсутствие препарата absence of the drug	4 (7)	2 (6)	2 (8)
смерть death	4 (7)	2 (6)	2 (8)
Продолжение терапии тем же агонистом тромбопоэтиновых рецепторов, n (%) Continued therapy with the same thrombopoietin receptor agonist, n (%)	22 (37)	18 (53)	4 (16)
Прекращение терапии при стойкой ремиссии, n (%) Therapy cancellation with stable remission, n (%)	7 (12)	3 (9)	4 (16)
Медиана длительности терапии (диапазон), нед Median therapy duration (range), weeks	56 (2–457)	108 (3–457)	30 (2–252)

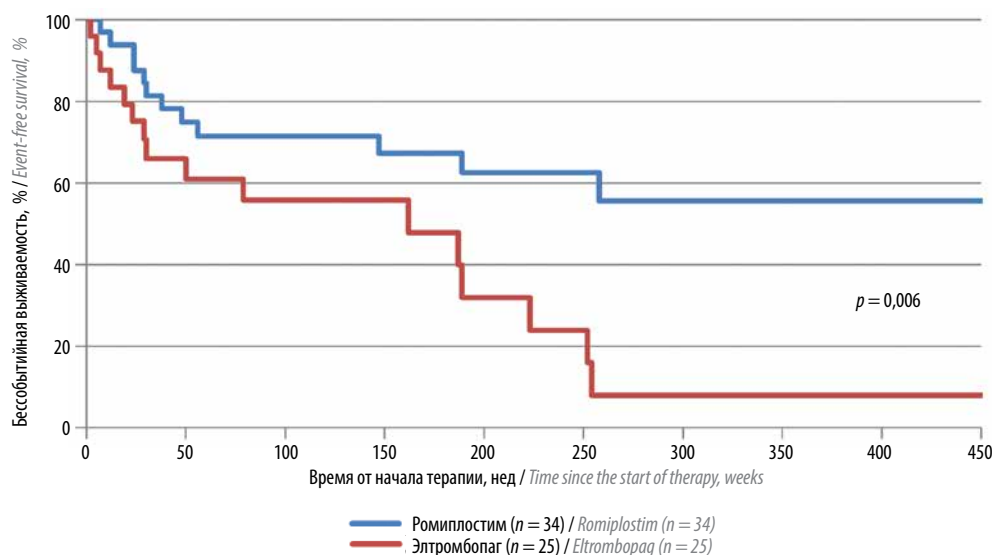


Рис. 3. Бессобытийная выживаемость после переключения на другой агонист тромбопоэтиновых рецепторов

Fig. 3. Event-free survival after switching to another thrombopoietin receptor agonist

из-за ее неудачи потребовалась у 7 (20 %) пациентов (у 3 (9 %) – в связи с отсутствием ответа, у 4 (11 %) – в связи с его потерей). В группе больных, переключенных на эльтромбопэг, терапию из-за ее неудачи прекратили 12 (48 %) пациентов, из них 7 (28 %) – в связи с отсутствием ответа, 5 (20 %) – в связи с его потерей.

Получено статистически значимое различие показателя бессобытийной выживаемости после смены терапии между группами, при этом бессобытийная выживаемость после переключения на ромиплостим была значимо выше (рис. 3). Вероятно, данные различия связаны с неоднородностью исследуемых когорт, а именно большим числом среди пациентов, переключенных на эльтромбопэг, случаев со спленэкто-

мией в анамнезе и большим числом линий предыдущей терапии.

Статистически значимых различий показателей общей выживаемости после смены терапии на альтернативный ТПО не выявлено (рис. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время в России зарегистрированы 3 аТПО, при этом активно используются ромиплостим и эльтромбопэг, а аватромбопэг пока не имеет широкого применения. Различные механизмы действия этих препаратов позволяют клиницистам для преодоления резистентности использовать их последовательно, переключая с одного на другой [21].

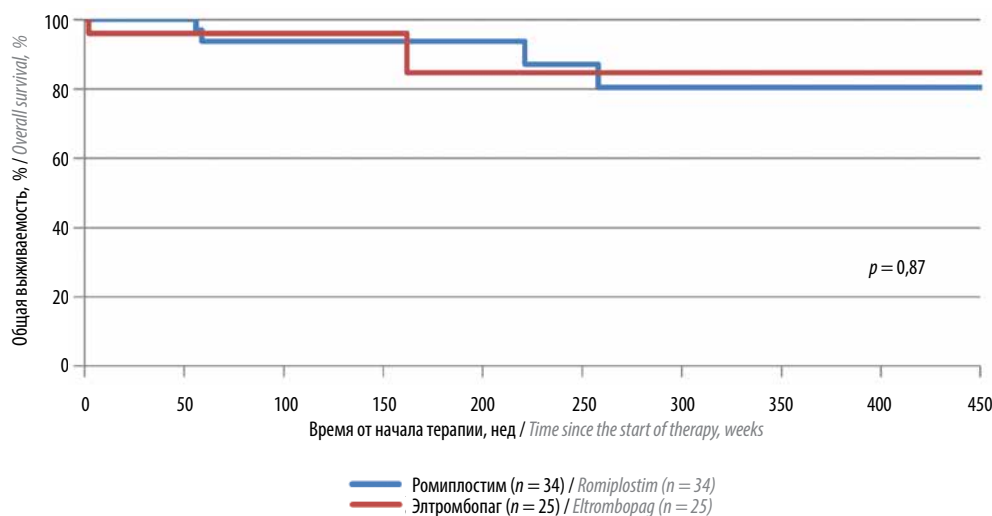


Рис. 4. Общая выживаемость после переключения на другой агонист тромбопоэтиновых рецепторов

Fig. 4. Overall survival after switching to another thrombopoietin receptor agonist

Первое упоминание о клиническом случае успешного переключения пациентки с элтромбопага на ромиплостим приведено в статье японских исследователей [22]. Авторы сделали вывод, что достижение ответа при переключении с одного аТПОр на другой свидетельствует об отсутствии перекрестной резистентности между 2 аТПОр и различиях механизмов действия препаратов.

Первое крупное исследование в этой области выполнено во Франции [23]. Ретроспективное многоцентровое пилотное исследование охватывало всю сеть французских национальных центров по лечению ИТП у взрослых. В него включены 46 пациентов, которые последовательно получали ромиплостим и элтромбопаг ($n = 35$) или наоборот ($n = 11$). Причинами переключения были недостаточная эффективность ($n = 23$), колебания числа тромбоцитов ($n = 11$), побочные эффекты ($n = 4$) и предпочтения пациентов ($n = 8$). В 23 случаях, когда причиной переключения была резистентность к 1-й линии терапии аТПОр, получен ответ на ромиплостим у 8 пациентов (80 % от имеющих резистентность к элтромбопагу), на элтромбопаг — у 6 (46 % от имеющих резистентность к ромиплостиму). При этом полный ТО достигнут в указанных группах в 5 (50 %) и 1 (8 %) случае соответственно [23].

В недавно опубликованном ретроспективном обсервационном исследовании TRAIT авторы из Великобритании оценивали ТО и профиль токсичности аТПОр у 267 взрослых пациентов с первичной ИТП, получавших элтромбопаг или ромиплостим. При отсутствии адекватного ответа пациентов переключали на аТПОр-2: 25 больным назначен ромиплостим, 36 — элтромбопаг. В 1-м случае ТО достигнут у 23 (92 %) пациентов, во 2-м — у 28 (78 %) [24].

С учетом идентичного принципа формирования групп данные французских и британских авторов сопоставимы с результатами нашего исследования. В настоящей работе после переключения аТПОр ТО достигнут у 31 (91 %) пациента, стойкий ответ — у 27 (79 %) пациентов, переключенных на ромиплостим, а также у 14 (56 %) и 9 (36 %) пациентов, переключенных на элтромбопаг, соответственно. Как видно из всех 3 работ, лучший ТО достигнут при применении ромиплостима. Возможно, это связано с большей приверженностью пациентов к лечению при применении нетаблетированных форм препаратов. Кроме того, в настоящей работе группа пациентов, изначально имеющих резистентность к ромиплостиму и переключенных на элтромбопаг, несколько менее благоприятна, так как включала большее число пациентов, подвергшихся спленэктомии, а также больных с большим числом линий предшествующей терапии. Кроме того, при использовании ромиплостима в качестве 2-й линии терапии аТПОр наблюдалось статистически значимое улучшение показателей бессобытийной выживаемости, что, скорее всего, связано с теми же причинами. На показателях общей выживаемости это не сказалось.

В ретроспективном анализе, проведенном в 4 центрах Испании и включавшем 26 пациентов, напротив, в случае резистентности к предыдущему аТПОр продемонстрирована большая эффективность при переключении с ромиплостима на элтромбопаг (100 % случаев; $n = 17$), чем с элтромбопага на ромиплостим (66 % случаев; $n = 9$) [25].

В исследовании J.R. González-Porrás и соавт. ретроспективно проанализирован 51 взрослый пациент с первичной ИТП, получавший ромиплостим с последующим переключением на элтромбопаг [26]. У 25 больных этой группы причиной смены аТПОр была недостаточная эффективность ромиплостима. В остальных случаях причинами послужили предпочтения пациента, колебания числа тромбоцитов и побочные эффекты. Частота ответа на элтромбопаг в общей группе составила 41 (80 %) из 51 случаев, включая 67 % полных ответов. После медианы наблюдения 14 мес у 31 пациента сохранялся ответ, причем в 100 % случаев, когда переключение не было связано с неэффективностью аТПОр-1. У пациентов, имеющих резистентность, частота стойкого ответа была значительно ниже — 20 %, что на 16 % меньше, чем в настоящей работе.

Другой результат продемонстрирован в крупном итальянском исследовании, включавшем 106 больных [27]. Причинами смены аТПОр были неэффективность (неудача терапии и потеря ответа), предпочтения пациента, колебания числа тромбоцитов и побочные эффекты. Также достигнут высокий уровень ТО (у 65 % больных), но, в отличие от упомянутых работ и настоящего исследования, эффективность ТО не зависела от последовательности переключения аТПОр. Кроме того, в работе итальянских авторов показано, что эффективность аТПОр-2 не коррелировала с полом или возрастом, но была негативно связана с числом линий предыдущей терапии, а также длительностью заболевания.

Данные наблюдательного исследования D.J. Kuter и соавт. также продемонстрировали, что при сравнении клинических результатов между группами больных, имеющих резистентность к терапии аТПОр-1, не отмечено существенных различий в эффективности 2 препаратов независимо от последовательности их применения во 2-й линии аТПОр [28].

В отличие от предыдущих работ, в исследовании американских авторов пациентов ($n = 45$) переключали с 1-й линии терапии аТПОр элтромбопагом или ромиплостимом на другой аТПОр — аватромбопаг, причем в 14 (32 %) случаях — по причине неэффективности предшествующего аТПОр [13]. ТО достигнут у 12 (86 %) из 14 пациентов, при этом у 10 (71 %) — полный ТО. Результаты данного исследования показывают возможность использования аватромбопага во 2-й линии терапии аТПОр, в том числе в случаях резистентности.

Данные метаанализа авторов из Китая, где рассмотрены 1688 статей и включены 2207 пациентов с первичной ИТП из 20 исследований методом непрямой

мого сравнительного анализа эффективности 4 различных аТПОр, показали, что лусутромбопаг (в настоящее время находится на стадии клинических исследований) и аватромбопаг с точки зрения получения ТО более эффективны, чем ромиплостим и элтромбопаг [29]. Однако при применении аватромбопага наблюдался более высокий риск кровотечений.

В работе D.J. Kuter и соавт. также продемонстрирована более высокая эффективность аватромбопага в сравнении с элтромбопагом и ромиплостимом [30].

Таким образом, данные литературы, с одной стороны, свидетельствуют о необходимости смены аТПОр при отсутствии целесообразности продолжения использования 1-го препарата и возможности при такой тактике достижения ТО, а с другой — не дают однозначного представления о различиях эффективности аТПОр при использовании во 2-й линии. Отчасти это связано с отсутствием прямых сравнительных исследований эффективности различной последовательности переключения с одного аТПОр на другой. Непрямые сравнения не совсем корректны: их усложняют различия условий протоколов (критерии включения, соотношение причин переключения препаратов и т. д.), относительно небольшие группы пациентов, ретроспективный, а не проспективный характер исследований в большинстве случаев. Кроме того, по-разному проводится оценка ТО в зависимости от причины переключения: одни авторы при анализе данных оценивают ответ, объединяя пациентов с резистентностью к предыдущему аТПОр и целым рядом других причин, другие, так же как и в настоящем исследовании, анализируют только больных с резистентностью. В некоторых случаях дан-

ных пациентов разделяют по группам: не достигшие ТО и потерявшие его.

Таким образом, выбор нового аТПОр в случае неудачи терапии предыдущим — вопрос, не решенный до настоящего времени. Пока его решение в основном базируется на доступности какого-либо из препаратов или предпочтениях доктора и пациента. Задача на будущее — определение предикторов целесообразности и выбора назначения нового аТПОр после неудачи предыдущего препарата.

На сегодняшний день в основном проводятся попытки выявления предикторов эффективности впервые назначенного аТПОр. Недавно появились данные, демонстрирующие обратную зависимость между уровнем эндогенного ТПО и ответом на лечение элтромбопагом и ромиплостимом у пациентов с ИТП. Более низкие уровни эндогенного ТПО предсказывают улучшение вероятности и глубины ответа на воздействие этих препаратов. При ТПО >200 пг/мл достижение ТО маловероятно, соответственно, в таких случаях, возможно, лучше прибегать к другим методам лечения [30, 31]. В работе H. Al-Samkari и соавт. также предлагается использовать уровень эндогенного ТПО в качестве предиктора ТО [32].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашей работе продемонстрирована высокая эффективность применения ромиплостима и элтромбопага во 2-й линии терапии аТПОр при первичной ИТП. Важен тот факт, что в высоком проценте случаев этот ответ оказался стабильным. Несомненно, требуются дальнейшие исследования на больших когортах пациентов, прежде всего для отработки предикторов эффективности такой тактики терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Cooper N., Ghanima W. Immune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2019;381(10):945–55. DOI: 10.1056/NEJMcp1810479
- Terrell D.R., Beebe L.A., Vesely S.K. et al. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: a critical review of published reports. *Am J Hematol* 2010;85(3):174–80. DOI: 10.1002/ajh.21616
- Масчан А.А., Румянцев А.Г., Ковалева Л.Г. и др. Рекомендации Российского Совета экспертов по диагностике и лечению больных первичной иммунной тромбоцитопенией. *Онкогематология* 2010;(3):36–45. Maschan A.A., Rumyantsev A.G., Kovaleva L.G. et al. Recommendations of the Russian Expert Council on diagnostic and therapy of patients with primary immune thrombocytopenia. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2010;(3):36–45. (In Russ.).
- Клинические рекомендации. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) у взрослых. 2021. Доступно по: https://npngo.ru/uploads/media_document/631/4a7a26c4-0f1b-4588-b2db-4b99d54d72e5.pdf Clinical recommendations. Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) in adults. 2021. Available at: https://npngo.ru/uploads/media_document/631/4a7a26c4-0f1b-4588-b2db-4b99d54d72e5.pdf (In Russ.).
- Ghanima W., Cooper N., Rodeghiero F. et al. Thrombopoietin receptor agonists: ten years later. *Haematologica* 2019;104(6):1112–23. DOI: 10.3324/haematol.2018.212845
- Rodeghiero F., Ruggeri M. Treatment of immune thrombocytopenia in adults: the role of thrombopoietin-receptor agonists. *Semin Hematol* 2015;52(1):16–24. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2014.10.006
- Mazzucconi M.G., Santoro C., Baldacci E. et al. TPO-RAs in pITP: description of a case series and analysis of predictive factors for response. *Eur J Haematol* 2017;98(3):242–9. DOI: 10.1111/ejh.12822
- Hu R., Guo S., Liu M. Knowledge map of thrombopoietin receptor agonists: a bibliometric analysis. *Heliyon* 2024;10(1):e24051. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e24051
- Raslova H., Vainchenker W., Plo I. Eltrombopag, a potent stimulator of megakaryopoiesis. *Haematologica* 2016;101(12):1443–5. DOI: 10.3324/haematol.2016.153668
- Alvarado L.J., Andreoni A., Huntsman H.D. et al. Heterodimerization of TPO and IFN γ impairs human hematopoietic stem/progenitor cell signaling and survival in chronic inflammation. *Blood* 2017;130(Suppl 1):4. DOI: 10.1182/blood.V130.Suppl_1.4.4
- Koumoutsea E.V., Cooper N., Psaila B. et al. Eltrombopag mobilizes intracellular iron stores at concentrations lower than those required with other clinically available iron chelators. *Blood* 2014;124(21):1353. DOI: 10.1182/blood.V124.21.1353.1353
- Kapur R., Aslam R., Speck E.R. et al. Thrombopoietin receptor agonist (TPO-RA) treatment raises platelet counts and reduces

- anti-platelet antibody levels in mice with immune thrombocytopenia (ITP). *Platelets* 2020;31(3):399–402. DOI: 10.1080/09537104.2019.1624709
13. Al-Samkari H., Jiang D., Gernsheimer T. et al. Adults with immune thrombocytopenia who switched to avatrombopag following prior treatment with eltrombopag or romiplostim: a multicentre US study. *Br J Haematol* 2022;197(3):359–66. DOI: 10.1111/bjh.18081
 14. Psaila B., Bussel J.B. Refractory immune thrombocytopenic purpura: current strategies for investigation and management. *Br J Haematol* 2008;143(1):16–26. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2008.07275.x
 15. Ионова Т.И., Виноградова О.Ю., Шелехова Т.В. и др. Изменения качества жизни у пациентов с хронической иммунной тромбоцитопенией в процессе терапии ромиплостимом, его эффективность и безопасность в условиях реальной клинической практики: результаты многоцентрового наблюдательного исследования. *Клиническая онкогематология* 2024;16(2):154–65. DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-2-154-165
 - Ionova T.I., Vinogradova O.Yu., Shelekhova T.V. et al. Quality of life changes in patients with chronic immune thrombocytopenia in the process of romiplostim therapy, its efficacy and safety in the real-world setting: results of a multi-center observational study. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2024;16(2):154–65. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-2-154-165
 16. Rodeghiero F., Stasi R., Gernsheimer T. et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009;113(11):2386–93. DOI: 10.1182/blood-2008-07-162503
 17. Cuker A., Neunert C.E. How I treat refractory immune thrombocytopenia. *Blood* 2016;128(12):1547–54. DOI: 10.1182/blood-2016-03-603365
 18. Lv Y., Shi H., Liu H., Zhou L. Current therapeutic strategies and perspectives in refractory ITP: what have we learned recently? *Front Immunol* 2022;13:953716. DOI:10.3389/fimmu.2022.953716
 19. Miltiadiou O., Hou M., Bussel J.B. Identifying and treating refractory ITP: difficulty in diagnosis and role of combination treatment [published correction appears in *Blood* 2020;135(25):2325]. *Blood* 2020;135(7):472–90. DOI: 10.1182/blood.2019003599
 20. Vianelli N., Auteri G., Buccisano F. et al. Refractory primary immune thrombocytopenia (ITP): current clinical challenges and therapeutic perspectives. *Ann Hematol* 2022;101(5):963–78. DOI: 10.1007/s00277-022-04786-y
 21. González-Porras J.R., Godeau B., Carpenedo M. Switching thrombopoietin receptor agonist treatments in patients with primary immune thrombocytopenia. *Ther Adv Hematol* 2019;10:2040620719837906. DOI: 10.1177/2040620719837906
 22. Aoki T., Harada Y., Matsubara E. et al. Thrombopoietin receptor agonists in refractory immune thrombocytopenia: differential responses to eltrombopag and romiplostim: a case report and possible explanations. *J Clin Pharm Ther* 2012;37(6):729–32. DOI: 10.1111/j.1365-2710.2012.01353
 23. Khellaf M., Viallard J.F., Hamidou M. et al. A retrospective pilot evaluation of switching thrombopoietic receptor-agonists in immune thrombocytopenia. *Haematologica* 2013;98(6):881–7. DOI: 10.3324/haematol.2012.074633
 24. Cooper N., Scully M., Percy C. et al. Real-world use of thrombopoietin receptor agonists for the management of immune thrombocytopenia in adult patients in the United Kingdom: results from the TRAIT study. *Br J Haematol* 2024;204(6):2442–52. DOI: 10.1111/bjh.19345
 25. Lakhwani S., Perera M., Fernández-Fuertes F. et al. Thrombopoietin receptor agonist switch in adult primary immune thrombocytopenia patients: a retrospective collaborative survey involving 4 Spanish centres. *Eur J Haematol* 2017;99(4):372–7. DOI: 10.1111/ejh.12932
 26. González-Porras J.R., Mingot-Castellano M.E., Andrade M.M. et al. Use of eltrombopag after romiplostim in primary immune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2015;169(1):111–6. DOI: 10.1111/bjh.13266
 27. Cantoni S., Carpenedo M., Mazzucconi M.G. et al. Alternate use of thrombopoietin receptor agonists in adult primary immune thrombocytopenia patients: a retrospective collaborative survey from Italian hematology centers. *Am J Hematol* 2018;93(1):58–64. DOI: 10.1002/ajh.24935
 28. Kuter D.J., Macahilig C., Grotzinger K.M. et al. Treatment patterns and clinical outcomes in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP) switched to eltrombopag or romiplostim. *Int J Hematol* 2015;101(3):255–63. DOI: 10.1007/s12185-014-1731-7
 29. Deng J., Hu H., Huang F. et al. Comparative efficacy and safety of thrombopoietin receptor agonists in adults with thrombocytopenia: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trial. *Front Pharmacol* 2021;12:704093. DOI: 10.3389/fphar.2021.704093
 30. Kuter D.J., Meibohm A., Lopez A. TPO concentrations and response to romiplostim. *Am J Hematol* 2014;89(12):1155–6. DOI: 10.1002/ajh.23818
 31. 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
 32. 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

Вклад авторов

М.М. Панкрашкина: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка данных, ведение больных, анализ и интерпретация данных, написание статьи;

О.Ю. Виноградова: разработка концепции и дизайна исследования, ведение больных, анализ и интерпретация данных, написание статьи, окончательное одобрение статьи, административная поддержка;

М.В. Черников: сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных;

Л.А. Муха, Д.И. Шихбабаева: сбор и обработка данных, ведение больных, анализ и интерпретация данных;

А.Л. Неверова: сбор и обработка данных, написание статьи;

В.В. Птушкин: окончательное одобрение статьи, административная поддержка.

Authors' contributions

M.M. Pankrashkina: concept and design development, data collection and processing, patient management, data analysis and interpretation, article writing;

O.Yu. Vinogradova: concept and design development, patient management, data analysis and interpretation, article writing, final article approval, administrative support;

M.V. Chernikov: data collection and processing, data analysis and interpretation;

L.A. Mukha, D.I. Shikhbaeva: data collection and processing, patient management, data analysis and interpretation;

A.L. Neverova: data collection and processing, article writing;

V.V. Ptushkin: final article approval, administrative support.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.М. Панкрашкина / M.M. Pankraskina: <https://orcid.org/0000-0002-5658-9729>

О.Ю. Виноградова / O.Yu. Vinogradova: <https://orcid.org/0000-0002-3669-0141>

М.В. Черников / M.V. Chernikov: <https://orcid.org/0000-0002-7869-209X>

Л.А. Муха / L.A. Mukha: <https://orcid.org/0009-0003-2318-6864>

А.Л. Неверова / A.L. Neverova: <https://orcid.org/0000-0001-9524-7070>

Д.И. Шихбабаева / D.I. Shikhbabaeva: <https://orcid.org/0000-0002-1384-1621>

В.В. Птушкин / V.V. Ptushkin: <https://orcid.org/0000-0002-9368-6050>

Конфликт интересов

М.М. Панкрашкина, О.Ю. Виноградова: лекторские гонорары, участие в клинических исследованиях ООО «Новартис фарма» и ООО «Амджен».

Д.И. Шихбабаева: лекторские гонорары, участие в клинических исследованиях ООО «Новартис фарма».

В.В. Птушкин: лекторские гонорары ООО «Новартис фарма», лекторские гонорары и участие в клинических исследованиях ООО «Амджен».

Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

M.M. Pankrashkina, O.Yu. Vinogradova: lecturer fees, participation in Novartis and Amgen clinical trials.

D.I. Shikhbabaeva: lecturer fees, participation in Novartis clinical trials.

V.V. Ptushkin: lecturer fees from Novartis, Amgen lecturer fees and participation in clinical trials.

The rest of the authors state the absence of conflicts of interest.

Финансирование. Статья подготовлена по результатам исследований, выполненных за счет бюджетных средств в ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы.

Funding. The article was prepared based on the studies performed using the budgetary funds at the S.P. Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center, Moscow Healthcare Department.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the local ethics committee of S.P. Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center, Moscow Healthcare Department.

All patients gave written informed consent to participate in the study.