

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-34-44>

Иммунная тромбоцитопения: обзор литературы

С.Г. Захаров*ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»;
Россия, 129110 Москва, ул. Щепкина, 61/2***Контакты:** Сергей Геннадьевич Захаров hematologymoniki@mail.ru

Иммунная тромбоцитопения (ИТП) – аутоиммунное заболевание, сопровождающееся снижением количества тромбоцитов, что зачастую приводит к развитию кровотечений. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что низкое количество тромбоцитов при ИТП – результат действия множества факторов, включая нарушение тромбоцитопоэза и изменения иммунного ответа, приводящих к разрушению тромбоцитов. ИТП – гетерогенное заболевание с трудно прогнозируемым течением. В значительном количестве случаев оно переходит в хроническую форму, требующую длительного поддерживающего лечения, что приводит к повышению риска геморрагических осложнений и снижению качества жизни. Более глубокое понимание этиологии и патогенеза этого заболевания позволяет выявить потенциальные терапевтические мишени для разработки новых эффективных методов лечения. В данном обзоре суммированы последние достижения в изучении патофизиологии ИТП, дана оценка текущих терапевтических стратегий и методов прогнозирования ответа на терапию.

Ключевые слова: идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, иммунная тромбоцитопения**Для цитирования:** Захаров С.Г. Иммунная тромбоцитопения: обзор литературы. Онкогематология 2024;19(3):34–44. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-34-44>

Immune thrombocytopenia: literature review

S.G. Zakharov*M.F. Vladimirskiy Moscow Regional Research Clinical Institute; 61/2 Shchepkina St., Moscow 129110, Russia***Contacts:** Sergey Gennadievich Zakharov hematologymoniki@mail.ru

Immune thrombocytopenia (ITP) is an autoimmune disease characterized by a decrease in platelet count, which often leads to bleeding. Evidence suggests that low platelet counts in ITP are the result of multiple factors, including impaired thrombocytopoiesis and changes in the immune response leading to platelet destruction. ITP is a heterogeneous disease with a course that is difficult to predict. In a significant number of cases, ITP becomes chronic, requiring long-term maintenance treatment, which leads to an increased risk of hemorrhagic complications and a decrease in quality of life. A deeper understanding of the etiology and pathogenesis of this disease makes it possible to identify potential therapeutic targets for the development of new effective treatments. This review summarizes recent advances in understanding the ITP pathophysiology, evaluating current therapeutic strategies and methods for predicting therapy response.

Keywords: idiopathic thrombocytopenic purpura, immune thrombocytopenia**For citation:** Zakharov S.G. Immune thrombocytopenia: literature review. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2024; 19(3):34–44. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-34-44>

Введение

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, или иммунная тромбоцитопения (ИТП), – иммуноопосредованное приобретенное заболевание взрослых и детей, которое характеризуется транзиторным или устойчивым изолированным снижением числа тромбоцитов и повышенным риском кровотечения [1–4].

В последние годы отмечается рост заболеваемости ИТП. В России заболеваемость среди взрослых в период

с 2003 по 2024 г. возросла с 4,2 до 6,4 случая на 100 тыс. населения в год (ежегодное процентное изменение 4,3 %), при этом наибольший рост заболеваемости зафиксирован среди женщин в возрастной группе 30–39 лет (ежегодное процентное изменение 8,7 %).

Иммунная тромбоцитопения и качество жизни

Иммунная тромбоцитопения не только повышает риск кровотечений, но и ухудшает качество жизни,

при этом основными симптомами выступают чрезмерная усталость, изменение настроения, апатия, плохой сон, частая смена настроения. При наблюдении за пациентами с ИТП установлено влияние заболевания на качество жизни. Так, 85 % больных ИТП жалуются на недостаток энергии, 77 % отмечают сниженную способность заниматься физическими упражнениями, а 75 % сообщают, что ИТП ограничивает их способность выполнять рутинные операции. По мнению 80 % врачей, симптомы ИТП приводят к ухудшению качества жизни пациента, при этом 66 % отметили, что причиной этого является именно усталость. По причине ИТП 49 % пациентов уже сократили или серьезно рассматривали возможность сокращения своего рабочего времени, а 29 % – возможность увольнения, что делает ИТП серьезной социальной проблемой.

Иммунная тромбоцитопения в Московской области

В Московской области с диагнозом ИТП наблюдаются более 500 больных, 390 из которых получают дорогостоящее лечение – агонисты тромбоцетиновых рецепторов, что, несомненно, оказывает финансовую нагрузку на регион и требует высоких затрат на терапию данной группы больных. Следовательно, разработка новых методов диагностики, мониторинга и лечения может внести весомый вклад в улучшение фармакоэкономической и социальной составляющей здравоохранения, а также будет способствовать внедрению персонализированного подхода к терапии и реабилитации пациентов с ИТП.

Таким образом, учитывая рост заболеваемости ИТП, прежде всего среди молодого трудоспособного населения, а также тот факт, что примерно у 17–50 % пациентов с первичной ИТП заболевание переходит в хроническую форму, требующую длительной поддерживающей терапии, актуальность изучения данной патологии и разработка эффективных и безопасных методов ее диагностики и лечения не вызывают сомнений.

Патофизиология иммунной тромбоцитопении

Один из важнейших этапов патофизиологического развития ИТП – потеря иммунологической толерантности к антигенам собственных тромбоцитов [5]. Результаты многих исследований показали, что при ИТП нарушение регуляции Т-клеточного ответа приводит к нарушению баланса Т-хелперов (Th1/Th2) [6, 7] и, как результат, к ускоренной пролиферации и гиперактивности цитотоксических Т-лимфоцитов. На этом фоне развивается усиленное разрушение тромбоцитов в сочетании с повышенной выживаемостью В-лимфоцитов, что способствует большей выработке аутоантител и ускорению клиренса тромбоцитов [8]. Аутоантитела опсонизируют тромбоциты, способствуя усилению фагоцитоза, апоптоза, активации комплемента и нарушению мегакариопоэза и тромбоцитопоэза [9, 10].

Fc-опосредованный механизм гибели тромбоцитов

Хотя разрушение тромбоцитов в селезенке в первую очередь включает механизмы, зависящие от Fc-фрагментов иммуноглобулинов (Ig), также описаны новые механизмы, не зависящие от Fc-опосредованной гибели клеток [11–13]. В одном из исследований показано, что аутоантитела могут индуцировать модификацию гликанов на поверхностных гликопротеинах тромбоцитов. При дальнейшем распознавании рецепторами Эшвелла–Морелла, которые экспрессируются на гепатоцитах, эта модификация приводит к ускоренному клиренсу тромбоцитов в печени [14]. Доказано также, что Т-клетки CD8⁺ у пациентов с ИТП вызывают фагоцитоз тромбоцитов гепатоцитами [15]. Это может объяснить потенциальный механизм неэффективности спленэктомии у некоторых пациентов с ИТП. В ретроспективном исследовании с участием 61 пациента с ИТП было показано, что десИАлирование тромбоцитов и последующее уменьшение их количества в ответ на лечение препаратами 1-й линии не зависело от какого-либо Fc-опосредованного механизма [16].

В исследовании М.Е. Quach и соавт. показано, что у пациентов с ИТП, у которых отсутствовал ответ на терапию, с большей частотой вырабатывались аутоантитела против лигандсвязывающего домена GPIIb/IX [17]. Это специфическое связывание приводит к активации GPIIb/IX посредством перекрестного связывания рецепторов тромбоцитов, раскрытия механосенсорного домена и разрушения тромбоцитов, что является дополнительным доказательством Fc-независимого механизма.

Недавно было продемонстрировано, что новые эффекторные функции аутоантител при ИТП модулируют заболевание и могут влиять на клинический исход у пациентов. Показано, что подгруппа аутоантител индуцирует отщепление остатков сиаловой кислоты от поверхности тромбоцитов и мегакариоцитов. Кроме того, обнаружено, что десИАлирование, опосредованное аутоантителами, препятствует взаимодействию белка клетки с внеклеточным матриксом и, следовательно, приводит к нарушению адгезии тромбоцитов и дифференцировки мегакариоцитов [18]. Путем ингибирования сиалидазы данный механизм теоретически может быть использован в качестве лечебного подхода в сочетании с другими методами лечения для повышения числа тромбоцитов у некоторых пациентов, имеющих резистентность к другим методам лечения.

Апоптоз и жизненный цикл тромбоцитов

Достоверно известно, что внутренний путь апоптоза играет важную роль в жизненном цикле тромбоцитов. Многие исследовательские группы продемонстрировали роль ИТП-зависимых аутоантител в регуляции апоптоза тромбоцитов и задействованных путей. Существует достаточно доказательств того, что различные маркеры апоптоза, включая воздействие

фосфатидилсерина, деполяризацию митохондриального трансмембранного потенциала, экспрессию белка семейства Bcl-2, активацию каспазы 3 и каспазы 9, в значительной степени участвуют в апоптозе тромбоцитов при ИТП [19, 20].

Известно, что микроРНК также могут играть роль в патогенезе ИТП путем индуцирования иммунного дисбаланса популяций лимфоцитов Treg/Th17 через дисрегуляцию клеточного пути NR4A3/Foxp3 [21]. Помимо этого, также показано, что активация клеточного пути PD-1/PD-L1 ауторегуляторным белком sPD-L1 может нивелировать дисбаланс иммунных клеток Th1/Th2 и Treg/Th17 у пациентов с ИТП [22]. Одновременно с этим установлено, что дисбаланс клеток Th1/Th2 может быть связан с нарушением регуляции плазматоидных и миелоидных дендритных клеток [23].

Кроме того, выявлено, что введение Ig успешно снижает апоптоз тромбоцитов как у взрослых, так и у детей [24, 25]. При этом апоптотические тромбоциты не были обнаружены у пациентов с ИТП, имеющих антитела к GPIa/IIa, и были найдены только у тех, кто имел антитела к GPIIb/IIIa и GPIb [26]. Это указывает на потенциальную роль специфичности аутоантител.

Антитромбоцитарные антитела

Аутоантитела, продуцируемые во время ИТП, влияют не только на выживаемость тромбоцитов, но и на их образование из мегакариоцитов [8]. Показано, что аутоантитела связываются с мегакариоцитами и препятствуют их созреванию, что приводит к снижению образования тромбоцитов [27, 28]. *In vitro* выявлено, что аутоантитела ингибируют продуцирование тромбоцитов, нарушая мегакариоцитопоез и созревание тромбоцитов (тромбоцитопоез) [29, 30]. Однако роль апоптоза мегакариоцитов в патофизиологии ИТП еще предстоит изучить. Более ранние и недавние исследования механизма апоптоза в патогенезе ИТП дали противоречивые результаты. Так, показано, что лечение свежезамороженной плазмой при ИТП, скорее, приводит к уменьшению апоптоза мегакариоцитов [31]. Кроветворные стволовые клетки, выделенные из здоровой пуповинной крови, совместно культивировали с плазмой пациентов с ИТП, что приводило к снижению апоптоза, уменьшению экспрессии лиганда, индуцирующего апоптоз и связанного с фактором некроза опухоли (TRAIL), и увеличению экспрессии антиапоптотического белка Bcl-xL в дифференцированных мегакариоцитах [32]. С другой стороны, в более раннем исследовании *in vivo* установлено, что мегакариоциты на самом деле подвергаются усиленному апоптозу в присутствии аутоантител [33]. По данным исследования аспиринов костного мозга пациентов с ИТП обнаружено, что усиление апоптоза связано с фрагментацией ядер, конденсацией хроматина и активацией каспазы 3. Это в дальнейшем приводит

к фагоцитозу полиплоидных клеток резидентными макрофагами в костном мозге [33]. В другом недавнем исследовании показано, что снижение апоптоза мегакариоцитов происходит в образцах костного мозга, полученных от пациентов с ИТП. У этих пациентов апоптоз мегакариоцитов был снижен по сравнению с контрольной группой. Аналогично апоптоз мегакариоцитов был снижен у пациентов с ИТП и миелодиспластическим синдромом. Эти результаты предполагают связь апоптоза мегакариоцитов с выработкой тромбоцитов [34].

Роль митохондрий в патогенезе иммунной тромбоцитопении

Некоторые исследователи также отмечают роль митохондрий в патогенезе ИТП. В исследовании Y. Ноу и соавт. обнаружено, что функциональная активность клеток-супрессоров миелоидного происхождения (MDSC) у пациентов, у которых не получен ответ на терапию высокими дозами дексаметазона, была снижена, однако механизм и причины этого явления были до конца не ясны [35]. Лишь недавно в работе того же автора было установлено, что MDSC пациентов с ИТП имели более низкую экспрессию глюкокортикоидного рецептора (GR), который может транслоцироваться в митохондрии, чтобы регулировать транскрипцию митохондриальной ДНК и уровень окислительного фосфорилирования. Более того, экспрессия генов, кодируемых СРТ-1 и митохондриальной ДНК, была снижена в мышечных MDSC, обработанных GR-siRNA [36].

Роль Т-клеток в патогенезе иммунной тромбоцитопении

В недавнем исследовании было показано, что фолликулярные Т-хелперы (ТФХ) могут играть роль в развитии хронической формы ИТП. Абсолютное количество ТФХ, экспрессия цитокинов, ассоциированных с клетками CD4⁺, включая интерлейкины (IL) 2, 4, 10 и 21, и соответствующие уровни экспрессии регуляторных матричных РНК, включая Bcl-6, c-Maf, Blimp-1 и PD-1, до и после лечения внутривенным Ig (ВВИГ) и кортикостероидами определялись с помощью точной цитометрии, ELISA (иммуноферментный анализ) и количественной полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией соответственно. Частота ТФХ у пациентов была значительно выше по сравнению со здоровым контролем до лечения ($p < 0,05$). После лечения процент ТФХ значительно снизился у пациентов, у которых получен ответ на терапию ИТП ($p < 0,05$). Корреляционный анализ показал обратную зависимость количества ТФХ от количества тромбоцитов в периферической крови. Полученные данные показали, что циркулирующие ТФХ и цитокины, ассоциированные с клетками CD4, могут играть роль в развитии хронической ИТП. Это свидетельствует о том, что чрезмерная активация ТФХ может способствовать

иммунопатогенезу ИТП [37]. Более того, обнаружено, что повышенное количество ТФХ коррелирует с повышенным количеством дезаилированных тромбоцитов. Это говорит о том, что блокирование клеточных путей ТФХ может быть потенциальной терапевтической мишенью [38].

В исследовании Т. Hassan и соавт. сообщается о вкладе IL-27 в патогенез ИТП у детей. Так, у пациентов с ИТП уровень IL-27 был значительно выше, чем в контрольной группе (770,6 и 373,8 пг/мл соответственно). У пациентов с острой ИТП отмечался самый высокий уровень IL-27 среди групп, в то время как пациенты в ремиссии имели самый низкий уровень IL-27 (860,1 и 622,9 пг/мл соответственно) [39].

Клинические проявления

Заболеваемость ИТП составляет 1,6–5,3 случая на 100 тыс. населения в год, причем у женщин она встречается чаще, чем у мужчин [40–42]. В зависимости от продолжительности заболевания ИТП можно разделить на острую (<3 мес), персистирующую (3–12 мес) и хроническую (>12 мес). По сравнению с детьми у взрослых чаще развивается хроническая форма ИТП, в то время как только у 20–30 % детей сохраняется персистирующая тромбоцитопения в течение 12 мес [43, 44].

У большинства пациентов наблюдаются кровотечения, такие как петехии, экхимозы, кровоизлияния на слизистых оболочках рта и носа, урогенитальные кровотечения; у женщин – аномальные маточные кровотечения [45]. При первичном обследовании у некоторых пациентов, в том числе у 30–40 % пациентов с хронической ИТП, отсутствуют какие-либо симптомы кровотечения [46, 47].

Сильные кровотечения связаны с высоким уровнем смертности [48, 49]. Зарегистрированные показатели таких кровотечений варьируются в зависимости от изучаемой популяции. В недавнем обзоре литературы, включавшем 108 исследований с участием 10908 пациентов, взвешенная доля внутримозгового кровоизлияния составила 1 % ($p < 0,05$), а тяжелого кровотечения, не связанного с внутримозговым кровоизлиянием, – 15 % ($p < 0,05$) [50]. А. Forsythe и соавт. также сообщали о тяжелых кровотечениях, которые потребовали медикаментозной терапии (ВВИГ, кортикостероиды или трансфузии тромбоцитов) у 10,2 % взрослых пациентов с ИТП в течение 6 мес после начала терапии агонистами рецепторов тромбopoэтина [51]. При анализе реестра McMaster ITP D.M. Arnold и соавт. обнаружили, что у 56 % пациентов с ИТП отмечаются клинически значимые кровотечения в ходе заболевания, а у 2,2 % – внутримозговые кровоизлияния [52]. У пациентов с числом тромбоцитов $25–49 \times 10^9/\text{л}$ и $<25 \times 10^9/\text{л}$ частота кровотечений была в 2,4 и 4,5 раза выше соответственно [47]. Кроме того, кровотечение, требующее обращения за медицинской помощью в течение 1 года до постановки ди-

агноза ИТП, было связано с трехкратным увеличением частоты последующих кровотечений [47]. Обнаружено, что применение нестероидных противовоспалительных препаратов связано с любым кровотечением (отношение шансов 4,8; 95 % доверительный интервал 1,1–20,7), а применение антикоагулянтов – с сильным кровотечением (отношение шансов 4,3; 95 % доверительный интервал 1,3–14,1) [53]. В большой когорте пациентов Т. Nato и соавт. обнаружили, что старший возраст (>60 лет), количество тромбоцитов $<10 \times 10^9/\text{л}$ и наличие гематурии связаны с повышенным риском внутримозговых кровоизлияний [54].

У пациентов с ИТП также часто встречается утомляемость, и ее влияние на их качество жизни, связанное со здоровьем, до недавнего времени недооценивалось [55]. Лечение, направленное на увеличение количества тромбоцитов, также снижает утомляемость [56, 57]. Однако рекомендуется использовать стратегии лечения, направленные непосредственно на борьбу с утомляемостью, для улучшения связанного со здоровьем качества жизни пациентов с ИТП [58]. Как это ни парадоксально, сообщается о повышенной частоте тромбоэмболических осложнений у пациентов с ИТП [59, 60]. Поэтому крайне важно, чтобы пациенты с проявлениями ИТП были осведомлены о риске таких осложнений. Их следует информировать о том, что ИТП может повышать риск не только кровотечения, но и венозной и артериальной тромбоэмболии. Более того, пациенты с риском развития эмболий различного генеза должны наблюдаться более тщательно [46]. Особо высокий риск тромбозов отмечен у пациентов после спленэктомии, у пациентов с резким повышением уровня тромбоцитов на фоне медикаментозной терапии, у пожилых пациентов и при наличии циркуляции антифосфолипидных антител или волчаночного антикоагулянта [61].

Повышенный уровень протромботических микрочастиц тромбоцитарного происхождения и активация комплемента на тромбоцитах, покрытых антителами, также способствуют развитию тромбоза при ИТП [62]. В дополнение к факторам, связанным с заболеваниями и состояниями с повышенным риском тромбообразования, терапия ИТП агонистами тромбopoэтиновых рецепторов и спленэктомия также могут увеличивать риск тромбоэмболических осложнений [63, 64]. Клиническое ведение пациентов с ИТП, которым требуется антикоагулянтная или антиагрегантная терапия из-за сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, – серьезная проблема. Таким пациентам может потребоваться более агрессивное лечение для достижения безопасного количества тромбоцитов ($>50 \times 10^9/\text{л}$) [46]. Общая смертность пациентов с ИТП несколько выше, чем в общей популяции, в основном из-за увеличения риска сердечно-сосудистых заболеваний, инфекций, кровотечений и смертности, связанной с гематологическими опухолями [65].

Диагностика

Обычно ИТП диагностируют у пациентов с изолированной тромбоцитопенией ($<100 \times 10^9/\text{л}$) после исключения других потенциальных причин ее возникновения. При диагностике ИТП обязательны физикальное обследование, оценка основных показателей общего анализа крови и микроскопия мазка крови (см. рис. 1). Однако, поскольку тромбоцитопения может быть многофакторным состоянием, выявить истинные ее причины действительно сложно, и лечащий врач должен обладать обширными знаниями о тромбоцитарных патологиях и состояниях, характеризующихся снижением тромбоцитов. Диагноз ИТП подтверждается путем обнаружения характерных тромбоцит-специфических антител в сыворотке пациента [66, 67]. Текущие руководства Американской ассоциации гематологов 2019 г. не содержат четких указаний по оценке антител у пациентов с ИТП, так как по-прежнему отсутствуют убедительные доказательства, подтверждающие их клиническую пользу, а отсутствие данных антител при обследовании не исключает диагноза ИТП [4]. Следует отметить, что, хотя гликопротеид-специфические тесты показали превосходную специфичность, из-за низкой чувствительности они часто могут давать отрицательные результаты, что необходимо учитывать при интерпретации и последующих рекомендациях. Другие потенциальные препятствия при внедрении тестирования на антитела в рамках обязательного режима диагностики ИТП – отсутствие опытного персонала, оборудования и других условий, а также проблема экономической эффективности.

Еще один возможный диагностический маркер ИТП – абсолютное количество лимфоцитов. Так, в исследовании J. Lu и соавт. показано, что количество клеток с профилями $CD3^+$, $CD3^+CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$ и $CD16^+CD56^+$ в группе наблюдения было ниже, чем в контрольной, а с профилями $CD3^+CD8^+$, $CD19^+$ наряду с абсолютным количеством лимфоцитов – выше [68].

Также в работе W. Wang и соавт. показано, что по сравнению с контрольной группой общее количество мегакариоцитов, промегакариоцитов, зернистых мегакариоцитов и «голых» мегакариоцитов, а также средний объем тромбоцитов и содержание крупных тромбоцитов в группе ИТП увеличились, в то время как доля тромбоцитпродуцирующих мегакариоцитов, общее количество тромбоцитов в объеме крови и тромбоцит уменьшились. Таким образом, комбинированный анализ числа мегакариоцитов костного мозга, доли мегакариоцитов в классификации на каждой стадии и классических параметров тромбоцитов может использоваться в качестве дополнительного метода диагностики ИТП [69].

Важную роль в диагностике ИТП могут играть и генетические маркеры. Их изучение может помочь в определении индивидуальных особенностей патогенеза заболевания, прогнозировании возможного от-

вета на терапию, а также в подборе персонализированного курса лечения. Однако на данный момент в современной литературе встречаются противоречивые данные о влиянии аллельных полиморфизмов на развитие заболевания. В недавнем исследовании выявлено, что полиморфизмы генов *TNF- α* AG, *TGF- β 1* TT, *IFN- γ* TT, *MBL* BB и *IL-1* RA связаны с более высокой вероятностью развития заболевания, тогда как генотипы *IFN- γ* AA и *MBL* AB могут играть роль при оценке эффективности терапии глюкокортикостероидами (ГКС) [70].

Терапия

Решение о начале терапии при впервые диагностированной ИТП зависит от нескольких факторов (см. рис. 1). Текущие руководства рекомендуют терапевтическое вмешательство у взрослых пациентов с ИТП при пороговом количестве тромбоцитов $20\text{--}30 \times 10^6/\text{л}$ [4]. Определить риск кровотечения могут помочь и другие факторы: возраст (например, >65 лет), предшествующие кровотечения, сопутствующие заболевания, связанные с высоким риском кровотечения (например, гипертония, цереброваскулярные заболевания), почечная или печеночная недостаточность, медикаментозное лечение антикоагулянтами и антиагрегантами, хирургические вмешательства и особенности образа жизни (например, занятия экстремальными видами спорта) [71]. Для данной популяции пациентов критическим может быть более высокое количество тромбоцитов. Как подчеркивается в действующих рекомендациях, решение о лечении ИТП должно приниматься по согласованию между лечащим врачом и пациентом. Пациент должен быть проинформирован о преимуществах и возможных побочных эффектах вариантов лечения. Следует учитывать, что некоторые побочные эффекты могут представлять больший риск для пациента, чем само заболевание [72].

Лечение ГКС наиболее часто используется при терапии 1-й линии у пациентов с ИТП [73]. Положительные эффекты ГКС включают снижение клиренса тромбоцитов ретикулоэндотелиальной системой [74, 75]. Количество тромбоцитов обычно увеличивается в течение нескольких дней после начала терапии [45]. Среди ГКС наиболее часто используются преднизолон и высокие дозы дексаметазона [76]. Американская ассоциация гематологов не рекомендует использовать ГКС дольше 6 нед [4]. С другой стороны, рассматривается более длительная терапия низкими дозами ГКС для поддержания количества тромбоцитов выше $30 \times 10^3/\text{мл}$, если был получен ответ на начальную стероидную терапию [77]. В ряде исследований продемонстрирован более быстрый ответ на дексаметазон по сравнению с преднизолоном, но общие показатели в долгосрочной перспективе через 6, 12 мес и позже существенно не различаются [76, 78].

Несмотря на высокую частоту раннего ответа, только у 20–40 % пациентов достигается устойчивый ответ

после прекращения приема ГКС [79, 80]. В качестве прогностического фактора L. Wang и соавт. измеряли уровни антитромбоцитарных антител у пациентов с ИТП, принимавших ГКС [76]. Они обнаружили, что наличие антител к GPIIb-IX может предполагать недостаточный первоначальный ответ на ГКС. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить роль антитромбоцитарных антител в прогнозировании ответа на ГКС. Крайне важно тщательно наблюдать за пациентами на предмет возможных побочных эффектов от приема ГКС, таких как артериальная гипертензия, гипергликемия, нарушения сна и настроения, язва желудка, миопатия, глаукома и остеопороз. Для предотвращения тяжелой токсичности прием ГКС следует снижать и прекращать у пациентов, у которых не получен ответ на лечение, либо при наличии противопоказаний, таких как беременность, сахарный диабет, активная инфекция и психические расстройства. Такие пациенты могут получать терапию другими препаратами 1-й линии – ВВИГ. Для увеличения частоты устойчивого ответа исследовалась комбинация дексаметазона с препаратами 3-й линии, такими как ритуксимаб. В недавнем метаанализе сравнивалась эффективность комбинации высоких доз дексаметазона и ритуксимаба с монотерапией дексаметазоном при ИТП [80]. Общая частота ответов через 3 мес и частота устойчивых ответов через 12 мес были значительно выше в группе комбинированной терапии, чем в группе пациентов, получавших монотерапию. Кроме того, частота нежелательных явлений при комбинированной терапии существенно не увеличилась [80].

В 1980-х гг. для лечения ИТП начали использовать ВВИГ. Их получают путем очистки из объединенной плазмы здоровых доноров, которая содержит поливалентный IgG (80–95 % и более) и незначительное количество IgA и IgM [81]. Считается, что ВВИГ ингибирует Fc-опосредованный фагоцитоз тромбоцитов, покрытых антителами, ретикулоэндотелиальной системой [82]. Количество тромбоцитов обычно увеличивается в течение 48 ч после применения ВВИГ [83]. Предпочтительная схема лечения – 1 г/кг/сут, которую следует повторять в течение 2 дней подряд [2]. Более низкая доза 0,2–0,4 г/кг/сут может использоваться в течение 4–5 дней [84]. В метаанализе 13 рандомизированных исследований было установлено, что низкодозовые схемы ВВИГ столь же эффективны, как и высокие дозы, при этом низкие дозы были связаны со значительно меньшим риском побочных эффектов [85]. В ограниченном количестве рандомизированных контролируемых исследований сравнивали эффективность ВВИГ и ГКС в качестве терапии 1-й линии при ИТП у взрослых [86]. В. Godeau и соавт. продемонстрировали, что ВВИГ увеличивает количество тромбоцитов у взрослых с недавно диагностированной ИТП более эффективно, чем высокие дозы метилпреднизолона (частота ответа 79 % против 60 %) [87]. В не-

большом исследовании взрослые пациенты с ИТП получали терапию преднизолоном (1 мг/кг/сут; $n = 17$), высокими дозами ВВИГ (400 мг/кг/сут с 1-го по 5-й день; $n = 13$) или их комбинацией ($n = 13$). Гематологический ответ ($>50 \times 10^9/\text{л}$) был достигнут у 82, 54 и 92 % пациентов соответственно [87].

Может существовать взаимосвязь между наличием антитромбоцитарных антител и реакцией на ВВИГ. J. Peng и соавт. обнаружили, что частота ответа у пациентов без антител к GPIIb-IX была значительно выше, а наличие антител к GPIIb/IIIa не влияло на ответ на лечение [88]. Однако в другом исследовании выявить значимую взаимосвязь между наличием антител и отсутствием ответа на ВВИГ не удалось [89]. Наиболее частые побочные эффекты ВВИГ включают головную боль, лихорадку и рвоту [90]. Тяжелые побочные эффекты, такие как острая почечная недостаточность, асептический менингит и тромботические явления, встречаются редко [91]. Однако, по мнению исследователей, ВВИГ дорог в производстве, а его количество напрямую зависит от объема доступного биоматериала [92]. В ретроспективном анализе A. Safarou и соавт. между группой детей, получавших терапию ВВИГ, и группой ГКС не выявлено статистически значимых различий в эффективности и частоте появления побочных эффектов, что говорит о предпочтительности использования менее затратного вида лекарственной терапии [93].

Для пациентов с установленным диагнозом ИТП, у которых не получен ответ на терапию препаратами 1-й линии, показано использование терапии препаратами 2-й линии – агонистами тромбопоэтиновых рецепторов: ромиплостимом, элтромбопагом, аватромбопагом. Эффективность и безопасность этих препаратов были изучены и показаны в многоцентровых клинических исследованиях и подтверждены в многолетней рутинной клинической практике.

Спленэктомия при ИТП – надежный метод терапии, использующийся уже много лет [94]. Ее эффективность, по различным данным, может достигать 80 % [95, 96]. Однако следует учитывать возможные риски хирургического вмешательства, особенно при наличии у пациента дополнительных рисков кровотечения из-за сопутствующих заболеваний. Помимо этого, сохраняется группа пациентов, у которых не наблюдается ответ и на спленэктомию. Частота отсутствия ответа, по разным оценкам, составляет около 30 % [97]. В случае неэффективности оперативного вмешательства возможно применение ритуксимаба – моноклонального антитела к CD20 или других вариантов терапии иммуносупрессии [98, 99].

Инфекционные возбудители, провоцирующие тромбоцитопению, были зарегистрированы при различных инфекциях, таких как вирус иммунодефицита человека, *Helicobacter pylori*, вирус гепатита С и COVID-19. Помимо этого, инфекционные агенты, выявленные у взрослых пациентов с ИТП, исследованы

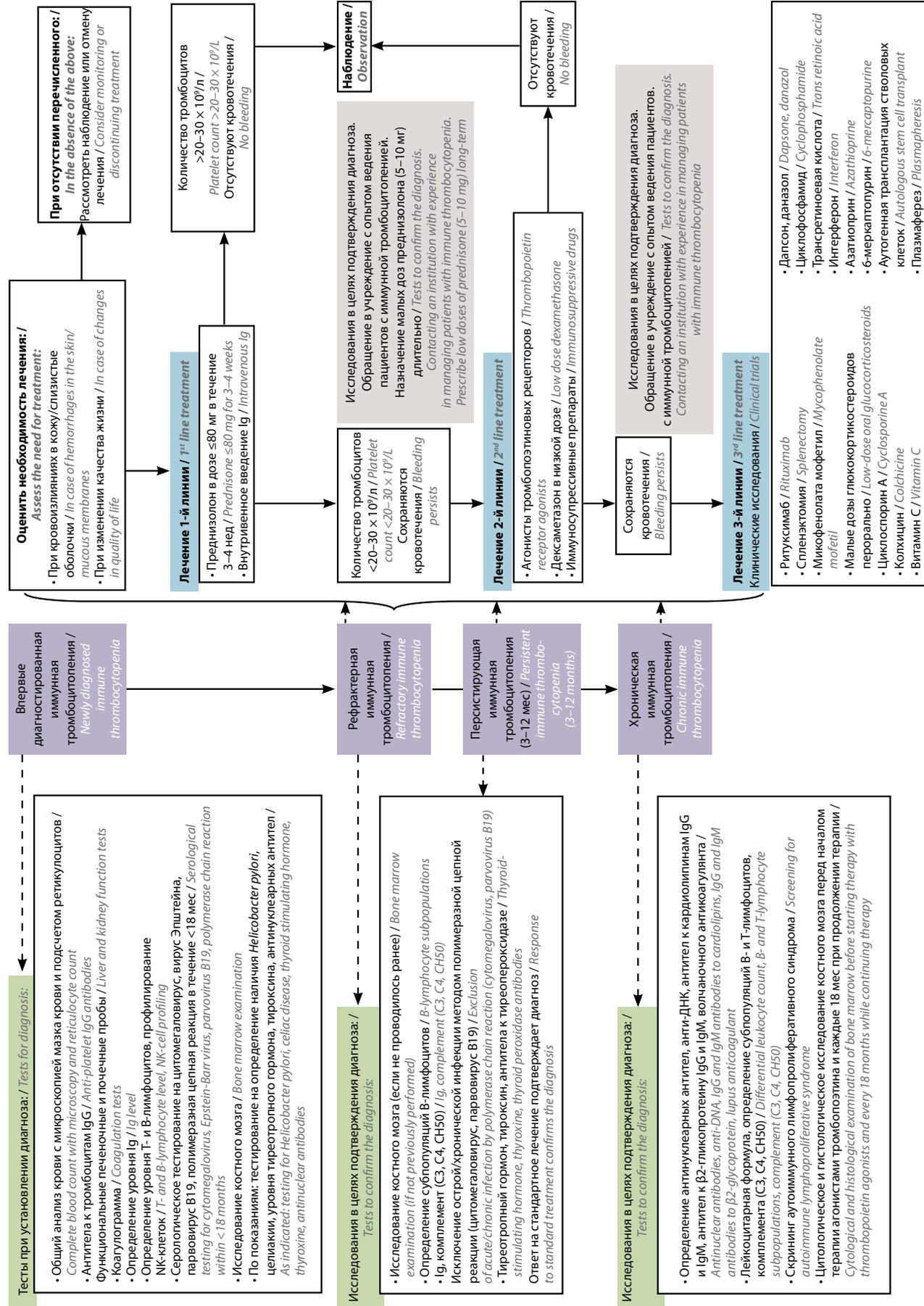


Рис. 1. Схема диагностики и лечения иммунной тромбоцитопении. Ig – иммуноглобулин
Fig. 1. Algorithm for diagnosis and treatment of immune thrombocytopenia. Ig – immunoglobulin

гораздо меньше из-за ограниченных методологий обнаружения. Особый интерес в данном случае представляют новые методы обнаружения и постановки диагноза ИТП. В исследовании при участии 75 пациентов с впервые диагностированной ИТП определяли возбудителей с помощью метагеномного секвенирования нового поколения. Липиды плазмы измеряли жидкостной хромато-масс-спектрометрией. Т-клетки CD4⁺ и CD8⁺ анализировали с использованием проточной цитометрии. Митохондриальные активные формы кислорода и потенциал митохондриальной мембраны измеряли с помощью проточной цитометрии. Положительные плазменные патогены были обнаружены у 7 пациентов с ИТП. У 5 (71,4 %) из них не было ответа после терапии 1-й линии кортикостероидами. Количество Treg значительно увеличивалось у пациентов с положительным патогеном по сравнению с пациентами с отрицательным патогеном и здоровым контролем. Потенциал митохондриальной мембраны Th17 и Treg был снижен у больных ИТП с положительным и отрицательным патогеном по сравнению с контрольной группой [100].

В недавних исследованиях было показано, что экспрессия некоторых ИЛ может быть потенциальным биомаркером эффективности терапии ИТП. В частности, концентрация ИЛ-35 в плазме положительно коррелировала с количеством тромбоцитов. После приема высоких доз дексаметазона уровни ИЛ-12p70, -23, -27, -17A и интерферона гамма в плазме пациентов с ИТП были значительно ниже, чем до лечения, а уровни ИЛ-4, -10 и -35 — выше [101]. В исследовании N. Okamoto и соавт. также показано, что повышенная концентрация ИЛ-17 может говорить о связи макрофагов с развитием ИТП [102].

Рефрактерная иммунная тромбоцитопения

Несмотря на разнообразие методов лечения, существует небольшая группа пациентов с хронической ИТП, у которых не отмечается ответ на терапию. Это означает, что их организм не отвечает ни на препараты, подавляющие иммунитет, ни на стимуляторы тромбоцитопоэза.

У пациентов с рефрактерной ИТП также наблюдается низкая эффективность спленэктомии. Поэтому требуются новые подходы к диагностике и лечению этого заболевания.

Лечение рефрактерной ИТП — серьезная задача в повседневной клинической практике. Понимание клинического спектра и молекулярных механизмов, лежащих в основе ИТП, а также опыт применения препаратов, воздействующих на иммунную дисрегуляцию, могут открыть новые возможности для лечения данного заболевания [103–107].

Заключение

Иммунная тромбоцитопения — заболевание с растущей распространенностью и высоким социальным значением. Исследование патогенеза ИТП выявляет все новые звенья, в связи с чем растет количество инструментов прогнозирования течения заболевания и повышается эффективность терапии. За последние пару десятилетий в ведении ИТП наметился прорыв, и большое количество препаратов находятся в процессе клинических испытаний или расширяют базу данных и возможности широкого применения в реальной клинической практике. Актуальные исследования в области современной иммунологии и генетики представляют большой интерес, но сохраняется значимое пространство для проведения дальнейших работ в определении этиологии, патогенеза этого заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Vrbensky J. The Characterization of CD8⁺ T cells as a potential mechanism of disease in immune thrombocytopenia. PhD thesis, Hamilton, Ontario, Canada: McMaster University, 2022.
- Neunert C., Lim W., Crowther M. et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011;117(16):4190–207. DOI: 10.1182/blood-2010-08-302984
- Moulis G., Palmaro A., Montastruc J.L. et al. Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France. *Blood* 2014;124(22):3308–15. DOI: 10.1182/blood-2014-05-578336
- Neunert C., Terrell D.R., Arnold D.M. et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia [published correction appears in *Blood Adv* 2020;4(2):252]. *Blood Adv* 2019;3(23):3829–66. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000966
- Bakchoul T., Sachs U.J. Platelet destruction in immune thrombocytopenia. Understanding the mechanisms. *Hamostaseologie* 2016;36(3):187–94. DOI: 10.5482/HAMO-14-09-0043
- Zhao Z., Yang L., Yang G. et al. Contributions of T lymphocyte abnormalities to therapeutic outcomes in newly diagnosed patients with immune thrombocytopenia. *PLoS One* 2015;10(5):e0126601. DOI: 10.1371/journal.pone.0126601
- Ji X., Zhang L., Peng J., Hou M. T cell immune abnormalities in immune thrombocytopenia. *J Hematol Oncol* 2014;7:72. DOI: 10.1186/s13045-014-0072-6
- Marini I., Bakchoul T. Pathophysiology of autoimmune thrombocytopenia: current insight with a focus on thrombopoiesis. *Hamostaseologie* 2019;39(3):227–37. DOI: 10.1055/s-0039-1678732
- Zhang F., Chu X., Wang L. et al. Cell-mediated lysis of autologous platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol* 2006;76(5):427–31. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2005.00622.x
- Bakchoul T., Walek K., Krautwurst A. et al. Glycosylation of autoantibodies: insights into the mechanisms of immune thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 2013;110(6):1259–66. DOI: 10.1160/TH13-04-0294
- Vrbensky J.R., Nazy I., Clare R. et al. T cell-mediated autoimmunity in immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol* 2022;108(1):18–27. DOI: 10.1111/ejh.13705
- Nieswandt B., Bergmeier W., Schulte V. et al. Expression and function of the mouse collagen receptor glycoprotein VI

- is strictly dependent on its association with the FcRgamma chain. *J Biol Chem* 2000;275(31):23998–4002. DOI: 10.1074/jbc.M003803200
13. Webster M.L., Sayeh E., Crow M. et al. Relative efficacy of intravenous immunoglobulin G in ameliorating thrombocytopenia induced by antiplatelet GPIIb/IIIa versus GPIIalpha antibodies. *Blood* 2006;108(3):943–6. DOI: 10.1182/blood-2005-06-009761
 14. Li J., van der Wal D.E., Zhu G. et al. Desialylation is a mechanism of Fc-independent platelet clearance and a therapeutic target in immune thrombocytopenia. *Nat Commun* 2015;6:7737. DOI: 10.1038/ncomms8737
 15. Qiu J., Liu X., Li X. et al. CD8(+) T cells induce platelet clearance in the liver via platelet desialylation in immune thrombocytopenia. *Sci Rep* 2016;6:27445. DOI: 10.1038/srep27445
 16. Tao L., Zeng Q., Li J. et al. Platelet desialylation correlates with efficacy of first-line therapies for immune thrombocytopenia. *J Hematol Oncol* 2017;10(1):46. DOI: 10.1186/s13045-017-0413-3
 17. Quach M.E., Dragovich M.A., Chen W. et al. Fc-independent immune thrombocytopenia via mechanomolecular signaling in platelets. *Blood* 2018;131(7):787–96. DOI: 10.1182/blood-2017-05-784975
 18. Marini I., Zlamal J., Faul C. et al. Autoantibody-mediated desialylation impairs human thrombopoiesis and platelet lifespan. *Haematologica* 2021;106(1):196–207. DOI: 10.3324/haematol.2019.236117
 19. Mason K.D., Carpinelli M.R., Fletcher J.I. et al. Programmed anuclear cell death delimits platelet life span. *Cell* 2007;128(6):1173–86. DOI: 10.1016/j.cell.2007.01.037
 20. Van der Wal D.E., Gitz E., Du V.X. et al. Arachidonic acid depletion extends survival of cold-stored platelets by interfering with the [glycoprotein Iba-14-3-3 ζ] association. *Haematologica* 2012;97(10):1514–22. DOI: 10.3324/haematol.2011.059956
 21. Li J.Q., Tian J.M., Fan X.R. et al. miR-106b-5p induces immune imbalance of Treg/Th17 in immune thrombocytopenic purpura through NR4A3/Foxp3 pathway [published correction appears in *Cell Cycle* 2020;19(15):1994–5]. *Cell Cycle* 2020;19(11):1265–74. DOI: 10.1080/15384101.2020.1746485
 22. Wu D., Liu Y., Pang N. et al. PD-1/PD-L1 pathway activation restores the imbalance of Th1/Th2 and Treg/Th17 cells subtypes in immune thrombocytopenic purpura patients. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(43):e17608. DOI: 10.1097/MD.00000000000017608
 23. Li Q., Liu Y., Wang X. et al. Regulation of Th1/Th2 and Th17/Treg by pDC/mDC imbalance in primary immune thrombocytopenia. *Exp Biol Med (Maywood)* 2021;246(15):1688–97. DOI: 10.1177/15353702211009787
 24. Alvarez Román M.T., Fernández Bello I., Arias-Salgado E.G. et al. Effects of thrombopoietin receptor agonists on procoagulant state in patients with immune thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 2014;112(1):65–72. DOI: 10.1160/TH13-10-0873
 25. Winkler J., Kroiss S., Rand M.L. et al. Platelet apoptosis in paediatric immune thrombocytopenia is ameliorated by intravenous immunoglobulin. *Br J Haematol* 2012;156(4):508–15. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2011.08973.x
 26. Goette N.P., Glembotsky A.C., Lev P.R. et al. Platelet apoptosis in adult immune thrombocytopenia: insights into the mechanism of damage triggered by auto-antibodies. *PLoS One* 2016;11(8):e0160563. DOI: 10.1371/journal.pone.0160563
 27. McMillan R., Luiken G.A., Levy R. et al. Antibody against megakaryocytes in idiopathic thrombocytopenic purpura. *JAMA* 1978;239(23):2460–2. DOI: 10.1001/jama.239.23.2460
 28. Takahashi R., Sekine N., Nakatake T. Influence of monoclonal antiplatelet glycoprotein antibodies on *in vitro* human megakaryocyte colony formation and proplatelet formation. *Blood* 1999;93(6):1951–8.
 29. Zeng D.F., Chen F., Wang S. et al. Autoantibody against integrin $\alpha_v\beta_3$ contributes to thrombocytopenia by blocking the migration and adhesion of megakaryocytes. *J Thromb Haemost* 2018;16(9):1843–56. DOI: 10.1111/jth.14214
 30. McMillan R., Wang L., Tomer A. et al. Suppression of *in vitro* megakaryocyte production by antiplatelet autoantibodies from adult patients with chronic ITP. *Blood* 2004;103(4):1364–9. DOI: 10.1182/blood-2003-08-2672
 31. Yang L., Wang L., Zhao C.H. et al. Contributions of TRAIL-mediated megakaryocyte apoptosis to impaired megakaryocyte and platelet production in immune thrombocytopenia. *Blood* 2010;116(20):4307–16. DOI: 10.1182/blood-2010-02-267435
 32. Radley J.M., Haller C.J. Fate of senescent megakaryocytes in the bone marrow. *Br J Haematol* 1983;53(2):277–87. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1983.tb02022.x
 33. Houwerzijl E.J., Blom N.R., van der Want J.J. et al. Ultrastructural study shows morphologic features of apoptosis and para-apoptosis in megakaryocytes from patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2004;103(2):500–6. DOI: 10.1182/blood-2003-01-0275
 34. Vrbenky J.R., Nazy I., Toltl L.J. et al. Megakaryocyte apoptosis in immune thrombocytopenia. *Platelets* 2018;29(7):729–32. DOI: 10.1080/09537104.2018.1475637
 35. Hou Y., Feng Q., Xu M. et al. High-dose dexamethasone corrects impaired myeloid-derived suppressor cell function via Ets1 in immune thrombocytopenia. *Blood* 2016;127(12):1587–97. DOI: 10.1182/blood-2015-10-674531
 36. Hou Y., Xie J., Wang S. et al. Glucocorticoid receptor modulates myeloid-derived suppressor cell function via mitochondrial metabolism in immune thrombocytopenia. *Cell Mol Immunol* 2022;19(7):764–76. DOI: 10.1038/s41423-022-00859-0
 37. Dai L., He L., Wang Z. et al. Altered circulating T follicular helper cells in patients with chronic immune thrombocytopenia. *Exp Ther Med* 2018;16(3):2471–7. DOI: 10.3892/etm.2018.6508
 38. Chen Y., Luo L., Zheng Y. et al. Association of platelet desialylation and circulating follicular helper T cells in patients with thrombocytopenia. *Front Immunol* 2022;13:810620. DOI: 10.3389/fimmu.2022.810620
 39. Hassan T., Abdel Rahman D., Raafat N. et al. Contribution of interleukin 27 serum level to pathogenesis and prognosis in children with immune thrombocytopenia. *Medicine (Baltimore)* 2022;101(25):e29504. DOI: 10.1097/MD.00000000000029504
 40. Neylon A.J., Saunders P.W., Howard M.R. et al. Clinically significant newly presenting autoimmune thrombocytopenic purpura in adults: a prospective study of a population-based cohort of 245 patients. *Br J Haematol* 2003;122(6):966–74. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2003.04547.x
 41. Lee J.Y., Lee J.H., Lee H. et al. Epidemiology and management of primary immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in Korea. *Thromb Res* 2017;155:86–91. DOI: 10.1016/j.thromres.2017.05.010
 42. Schoonen W.M., Kucera G., Coalson J. et al. Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database [published correction appears in *Br J Haematol* 2009;147(1):157]. *Br J Haematol* 2009;145(2):235–44. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.07615.x
 43. Kühne T., Buchanan G.R., Zimmerman S. et al. A prospective comparative study of 2540 infants and children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) from the Intercontinental Childhood ITP Study Group. *J Pediatr* 2003;143(5):605–8. DOI: 10.1067/s0022-3476(03)00535-3
 44. Imbach P., Kühne T., Müller D. et al. Childhood ITP: 12 months follow-up data from the prospective registry I of the Intercontinental Childhood ITP Study Group (ICIS). *Pediatr Blood Cancer* 2006;46(3):351–6. DOI: 10.1002/pbc.20453
 45. Jaime-Pérez J.C., Aguilar-Calderón P., Jiménez-Castillo R.A. et al. Treatment outcomes and chronicity predictors for primary immune thrombocytopenia: 10-year data from an academic center. *Ann Hematol* 2020;99(11):2513–20. DOI: 10.1007/s00277-020-04257-2
 46. Matzdorff A., Meyer O., Ostermann H. et al. Immune thrombocytopenia – current diagnostics and therapy: recommendations of a Joint Working Group of DGHO, GHO, SGH, GPOH and DGTI. *Oncol Res Treat* 2018;41(Suppl 5):1–30. DOI: 10.1159/000492187

47. Adelborg K., Kristensen N.R., Nørgaard M. et al. Cardiovascular and bleeding outcomes in a population-based cohort of patients with chronic immune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2019;17(6):912–24. DOI: 10.1111/jth.14446
48. Mithoowani S., Cervi A., Shah N. et al. Management of major bleeds in patients with immune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2020;18(7):1783–90. DOI: 10.1111/jth.14809
49. Cohen Y.C., Djulbegovic B., Shamai-Lubovitz O., Mozes B. The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts. *Arch Intern Med* 2000;160(11):1630–8. DOI: 10.1001/archinte.160.11.1630
50. Neunert C., Noroozi N., Norman G. et al. Severe bleeding events in adults and children with primary immune thrombocytopenia: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2015;13(3):457–64. DOI: 10.1111/jth.12813
51. Forsythe A., Schneider J., Pham T. et al. Real-world evidence on clinical outcomes in immune thrombocytopenia treated with thrombopoietin receptor agonists. *J Comp Eff Res* 2020;9(7):447–57. DOI: 10.2217/ceer-2019-0177
52. Arnold D.M., Nazy I., Clare R. et al. Misdiagnosis of primary immune thrombocytopenia and frequency of bleeding: lessons from the McMaster ITP Registry. *Blood Adv* 2017;1(25):2414–20. DOI: 10.1182/bloodadvances.2017010942
53. Piel-Julian M.L., Mahévas M., Germain J. et al. Risk factors for bleeding, including platelet count threshold, in newly diagnosed immune thrombocytopenia adults. *J Thromb Haemost* 2018;16(9):1830–42. DOI: 10.1111/jth.14227
54. Hato T., Shimada N., Kurata Y. et al. Risk factors for skin, mucosal, and organ bleeding in adults with primary ITP: a nationwide study in Japan. *Blood Adv* 2020;4(8):1648–55. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020001446
55. Newton J.L., Reese J.A., Watson S.I. et al. Fatigue in adult patients with primary immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol* 2011;86(5):420–9. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2011.01587.x
56. Kuter D.J., Mathias S.D., Rummel M. et al. Health-related quality of life in nonsplenectomized immune thrombocytopenia patients receiving romiplostim or medical standard of care. *Am J Hematol* 2012;87(5):558–61. DOI: 10.1002/ajh.23163
57. Blatt J., Weston B., Gold S. Fatigue as marker of thrombocytopenia in childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Hematol Oncol* 2010;27(1):65–7. DOI: 10.3109/08880010903426767
58. Hill Q.A., Newland A.C. Fatigue in immune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2015;170(2):141–9. DOI: 10.1111/bjh.13385
59. Severinsen M.T., Engebjerg M.C., Farkas D.K. et al. Risk of venous thromboembolism in patients with primary chronic immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study. *Br J Haematol* 2011;152(3):360–2. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2010.08418.x
60. Doobaree I.U., Nandigam R., Bennett D. et al. Thromboembolism in adults with primary immune thrombocytopenia: a systematic literature review and meta-analysis. *Eur J Haematol* 2016;97(4):321–30. DOI: 10.1111/ejh.12777
61. Moulis G., Audemard-Vérger A., Arnaud L. et al. Risk of thrombosis in patients with primary immune thrombocytopenia and antiphospholipid antibodies: a systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2016;15(3):203–9. DOI: 10.1016/j.autrev.2015.11.001
62. Peerschke E.I., Yin W., Ghebrehiwet B. Complement activation on platelets: implications for vascular inflammation and thrombosis. *Mol Immunol* 2010;47(13):2170–5. DOI: 10.1016/j.molimm.2010.05.009
63. Kuter D.J., Bussel J.B., Newland A. et al. Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: safety and efficacy. *Br J Haematol* 2013;161(3):411–23. DOI: 10.1111/bjh.12260
64. Rodeghiero F., Stasi R., Giagounidis A. et al. Long-term safety and tolerability of romiplostim in patients with primary immune thrombocytopenia: a pooled analysis of 13 clinical trials. *Eur J Haematol* 2013;91(5):423–36. DOI: 10.1111/ejh.12181
65. Frederiksen H., Maegbaek M.L., Nørgaard M. Twenty-year mortality of adult patients with primary immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study. *Br J Haematol* 2014;166(2):260–7. DOI: 10.1111/bjh.12869
66. Vollenberg R., Jouni R., Norris P.A.A. et al. Glycoprotein V is a relevant immune target in patients with immune thrombocytopenia. *Haematologica* 2019;104(6):1237–43. DOI: 10.3324/haematol.2018.211086
67. Kiefel V., Freitag E., Kroll H. et al. Platelet autoantibodies (IgG, IgM, IgA) against glycoproteins IIb/IIIa and Ib/IX in patients with thrombocytopenia. *Ann Hematol* 1996;72(4):280–5. DOI: 10.1007/s002770050173
68. Lu J., Sun L., Wu X. et al. Diagnostic value of peripheral blood lymphocytes for primary immune thrombocytopenia. *Contrast Media Mol Imaging* 2022;2022:9833941. DOI: 10.1155/2022/9833941
69. Wang W., Tao S., Zhang X. et al. The value of combined detection of megakaryocyte and platelet parameters for the diagnosis of primary immune thrombocytopenia. *Clin Appl Thromb Hemost* 2022;28:10760296221106779. DOI: 10.1177/10760296221106779
70. Pehlivan M., Okan V., Sever T. et al. Investigation of TNF-alpha, TGF-beta 1, IL-10, IL-6, IFN-gamma, MBL, GPIIb/IIIa, and IL1A gene polymorphisms in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Platelets* 2011;22(8):588–95. DOI: 10.3109/09537104.2011.577255
71. Page L.K., Psaila B., Provan D. et al. The immune thrombocytopenic purpura (ITP) bleeding score: assessment of bleeding in patients with ITP. *Br J Haematol* 2007;138(2):245–8. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2007.06635.x
72. Palau J., Jarque I., Sanz M.A. Long-term management of chronic immune thrombocytopenic purpura in adults. *Int J Gen Med* 2010;3:305–11. DOI: 10.2147/IJGM.S4722
73. McGrath L.J., Kilpatrick K., Overman R.A. et al. Treatment patterns among adults with primary immune thrombocytopenia diagnosed in hematology clinics in the United States. *Clin Epidemiol* 2020;12:435–45. DOI: 10.2147/CLEP.S229266
74. Branhög I., Weinfeld A. Platelet survival and platelet production in idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) before and during treatment with corticosteroids. *Scand J Haematol* 1974;12(1):69–79. DOI: 10.1111/j.1600-0609.1974.tb00182.x
75. Gernsheimer T., Stratton J., Ballem P.J., Slichter S.J. Mechanisms of response to treatment in autoimmune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1989;320(15):974–80. DOI: 10.1056/NEJM198904133201505
76. Wang L., Xu L., Hao H. et al. First line treatment of adult patients with primary immune thrombocytopenia: a real-world study. *Platelets* 2020;31(1):55–61. DOI: 10.1080/09537104.2019.1572875
77. Provan D., Arnold D.M., Bussel J.B. et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv* 2019;3(22):3780–817. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000812
78. Mithoowani S., Gregory-Miller K., Goy J. et al. High-dose dexamethasone compared with prednisone for previously untreated primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol* 2016;3(10):e489–96. DOI: 10.1016/S2352-3026(16)30109-0
79. Frederiksen H., Ghanima W. Response of first line treatment with corticosteroids in a population-based cohort of adults with primary immune thrombocytopenia. *Eur J Intern Med* 2017;37:e23–5. DOI: 10.1016/j.ejim.2016.09.001
80. Wang J., Li Y., Wang C. et al. Efficacy and safety of the combination treatment of rituximab and dexamethasone for adults with primary immune thrombocytopenia (ITP): a meta-analysis. *Biomed Res Int* 2018;2018:1316096. DOI: 10.1155/2018/1316096
81. Imbach P. Treatment of immune thrombocytopenia with intravenous immunoglobulin and insights for other diseases. A historical review. *Swiss Med Wkly* 2012;142:w13593. DOI: 10.4414/smww.2012.13593
82. Lazarus A.H., Crow A.R. Mechanism of action of IVIG and anti-D in ITP. *Transfus Apher Sci* 2003;28(3):249–55. DOI: 10.1016/S1473-0502(03)00043-0
83. Beck C.E., Nathan P.C., Parkin P.C. et al. Corticosteroids versus intravenous immune globulin for the treatment of acute immune

- thrombocytopenic purpura in children: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr* 2005;147(4):521–7. DOI: 10.1016/j.jpeds.2005.04.032
84. Zhou Z., Qiao Z., Li H. et al. Different dosages of intravenous immunoglobulin (IVIg) in treating immune thrombocytopenia with long-term follow-up of three years: results of a prospective study including 167 cases. *Autoimmunity* 2016;49(1):50–7. DOI: 10.3109/08916934.2015.1104671
85. Qin Y.H., Zhou T.B., Su L.N. et al. The efficacy of different dose intravenous immunoglobulin in treating acute idiopathic thrombocytopenic purpura: a meta-analysis of 13 randomized controlled trials. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2010;21(8):713–21. DOI: 10.1097/MBC.0b013e3283401490
86. Jacobs P., Wood L., Novitzky N. Intravenous gammaglobulin has no advantages over oral corticosteroids as primary therapy for adults with immune thrombocytopenia: a prospective randomized clinical trial. *Am J Med* 1994;97(1):55–9. DOI: 10.1016/0002-9343(94)90048-5
87. Godeau B., Chevret S., Varet B. et al. Intravenous immunoglobulin or high-dose methylprednisolone, with or without oral prednisone, for adults with untreated severe autoimmune thrombocytopenic purpura: a randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002;359(9300):23–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)07275-6
88. Peng J., Ma S.H., Liu J. et al. Association of autoantibody specificity and response to intravenous immunoglobulin G therapy in immune thrombocytopenia: a multicenter cohort study. *J Thromb Haemost* 2014;12(4):497–504. DOI: 10.1111/jth.12524
89. Al-Samkari H., Rosovsky R.P., Karp Leaf R.S. et al. A modern reassessment of glycoprotein-specific direct platelet autoantibody testing in immune thrombocytopenia. *Blood Adv* 2020;4(1):9–18. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000868
90. Dash C.H., Gillanders K.R., Stratford Bobbitt M.E. et al. Safety and efficacy of Gammalex[®] in idiopathic thrombocytopenic purpura (ClinicalTrials.gov-NCT00504075). *PLoS One* 2014;9(6):e96600. DOI: 10.1371/journal.pone.0096600
91. Bonilla F.A. Intravenous immunoglobulin: adverse reactions and management. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122(6):1238–9. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.08.033
92. Almizraq R.J., Branch D.R. Efficacy and mechanism of intravenous immunoglobulin treatment for immune thrombocytopenia in adults. *Ann Blood* 2021;6:2. DOI: 10.21037/aob-20-87
93. Safapour A., Alghasi A., Abolneshadian F. Recurrence rate in patients with acute immune thrombocytopenic purpura in Ahvaz, southwest of Iran: corticosteroids *versus* intravenous immunoglobulin. *J Prev Epidemiol* 2021;6(1):e03. DOI: 10.34172/jpe.2021.03
94. Yoshida Y. Historical review. The light and shadow of Paul Kaznelson: his life and contribution to hematology. *Ann Hematol* 2008;87(11):877–9. DOI: 10.1007/s00277-008-0553-1
95. Kojouri K., Vesely S.K., Terrell D.R., George J.N. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood* 2004;104(9):2623–34. DOI: 10.1182/blood-2004-03-1168
96. Park Y.H., Yi H.G., Kim C.S. et al. Clinical outcome and predictive factors in the response to splenectomy in elderly patients with primary immune thrombocytopenia: a multicenter retrospective study. *Acta Haematol* 2016;135(3):162–71. DOI: 10.1159/000442703
97. Kristinsson S.Y., Gridley G., Hoover R.N. et al. Long-term risks after splenectomy among 8,149 cancer-free American veterans: a cohort study with up to 27 years follow-up. *Haematologica* 2014;99(2):392–8. DOI: 10.3324/haematol.2013.092460
98. Cooper N., Evangelista M.L., Amadori S., Stasi R. Should rituximab be used before or after splenectomy in patients with immune thrombocytopenic purpura? *Curr Opin Hematol* 2007;14(6):642–6. DOI: 10.1097/MOH.0b013e3282c8ca50
99. Bussell J.B., Kuter D.J., Pullarkat V. et al. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP [published correction appears in *Blood* 2009;113(19):4822]. *Blood* 2009;113(10):2161–71. DOI: 10.1182/blood-2008-04-150078
100. Zhan Y., Cao J., Ji L. et al. Impaired mitochondria of Tregs decreases OXPHOS-derived ATP in primary immune thrombocytopenia with positive plasma pathogens detected by metagenomic sequencing. *Exp Hematol Oncol* 2022;11(1):48. DOI: 10.1186/s40164-022-00304-y
101. Zhu J.J., Shan N.N. Immunomodulatory cytokine interleukin-35 and immune thrombocytopenia. *J Int Med Res* 2020;48(12):300060520976477. DOI: 10.1177/0300060520976477
102. Okamoto N., Homma M., Kawaguchi Y. et al. Increased expression of interleukin-17 is associated with macrophages in chronic immune thrombocytopenia. *Int J Clin Exp Pathol* 2018;11(5):2419–29.
103. McKenzie C.G., Guo L., Freedman J., Semple J.W. Cellular immune dysfunction in immune thrombocytopenia (ITP). *Br J Haematol* 2013;163(1):10–23. DOI: 10.1111/bjh.12480
104. Shulman N.R., Marder V.J., Weinrach R.S. Similarities between known antiplatelet antibodies and the factor responsible for thrombocytopenia in idiopathic purpura. Physiologic, serologic and isotopic studies. *Ann N Y Acad Sci* 1965;124(2):499–542. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1965.tb18984.x
105. Rank A., Weigert O., Ostermann H. Management of chronic immune thrombocytopenic purpura: targeting insufficient megakaryopoiesis as a novel therapeutic principle. *Biologics* 2010;4:139–45. DOI: 10.2147/btt.s3436
106. Cines D.B., Liebman H.A. The immune thrombocytopenia syndrome: a disorder of diverse pathogenesis and clinical presentation. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009;23(6):1155–61. DOI: 10.1016/j.hoc.2009.09.003
107. D'Orazio J.A., Neely J., Farhoudi N. ITP in children: pathophysiology and current treatment approaches. *J Pediatr Hematol Oncol* 2013;35(1):1–13. DOI: 10.1097/MPH.0b013e32818271f457

ORCID автора / ORCID of authorС.Г. Захаров / S.G. Zakharov: <https://orcid.org/0000-0003-2847-4374>**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.**Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.**Funding.** The work was performed without external funding.**Статья поступила:** 13.05.2024. **Принята к публикации:** 19.06.2024. **Опубликована онлайн:** 04.09.2024.**Article submitted:** 13.05.2024. **Accepted for publication:** 19.06.2024. **Published online:** 04.09.2024.