

Авдеева Т.И., Колосков А.В.

## ИДИОПАТИЧЕСКАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКАЯ ПУРПУРА

ФГБОУ ВО «Северно-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 191015, Санкт-Петербург, Россия

*В обзоре представлено современное понимание патофизиологии и механизмов, приводящих к тромбоцитопении, и развивающихся методов лечения идиопатической тромбоцитопенической пурпуры.*

**Ключевые слова:** иммунная тромбоцитопения; функция тромбоцитов; лечение идиопатической тромбоцитопенической пурпуры; тромбоциты.

**Для цитирования:** Авдеева Т.И., Колосков А.В. Иммунная тромбоцитопеническая пурпура. *Клиническая медицина*. 2024;102(4):309–314. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-4-309-314>

**Для корреспонденции:** Авдеева Татьяна Игоревна — e-mail: [avdeeva.tanya@bk.ru](mailto:avdeeva.tanya@bk.ru)

**Tatyana I. Avdeeva, Andrey V. Koloskov**

### IDIOPATHIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

*The review presents a modern understanding of the pathophysiology and mechanisms leading to thrombocytopenia, as well as emerging treatment methods for.*

**Key words:** immune thrombocytopenia; platelet function; idiopathic thrombocytopenic purpura treatment; platelets.

**For citation:** Avdeeva T.I., Koloskov A.V. Idiopathic thrombocytopenic purpura. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(4):309–314. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-4-309-314>

**For correspondence:** Tatyana I. Avdeeva — e-mail: [avdeeva.tanya@bk.ru](mailto:avdeeva.tanya@bk.ru)

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

Received 18.10.2023

Accepted 19.12.2023

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) — это аутоиммунное заболевание, обусловленное выработкой антител к структурам мембраны тромбоцитов и их предшественников — мегакариоцитов, что вызывает не только повышенную деструкцию тромбоцитов, но и неадекватный тромбоцитопоез, характеризующийся изолированной тромбоцитопенией ниже  $100 \times 10^9/\text{л}$  и наличием/отсутствием геморрагического синдрома различной степени выраженности [1]. Заболеваемость ИТП в мире, в том числе и в РФ, достаточно не изучена. Среди взрослого населения, по данным ВОЗ, в мире она варьируется от 1,6 до 3,9 случая на 100 000 человеко-лет [2]. Механизмы, приводящие к низкому количеству тромбоцитов при ИТП, являются многофакторными, включающими как повышенное разрушение периферических тромбоцитов, так и снижение продукции тромбоцитов [3].

### Клинические проявления

Кровотечение является основной причиной заболеваемости и смертности у взрослых пациентов с ИТП. У большинства пациентов наблюдаются симптомы, такие как петехии, пурпура, кровоизлияния в слизистые оболочки рта и носа, урогенитальные кровотечения или усиленные менструальные кровотечения. Типичные петехии плоские и не пальпируются. Любая пальпируемая пурпура скорее указывает на васкулитическую пурпуру.

Также нетипичными для ИТП являются обширные гематомы (небольшая площадь — экхимоз, большая площадь — суггилляции) и кровоизлияния в суставы; они чаще встречаются при нарушениях свертываемости плазмы (например, при гемофилии А и В). 20–30% всех взрослых пациентов с впервые диагностированной ИТП вообще не имеют симптомов кровотечения. При хронической ИТП доля пациентов без каких-либо симптомов кровотечения составляет 30–40% [4]. Некоторых пациентов можно отличить по легкой спленомегалии, антитромбоцитарным антителам и увеличению мегакариоцитов костного мозга. Кроме того, серологические и молекулярные исследования продемонстрировали, что некоторые пациенты имеют уникальные профили цитокинов или аномальные регуляторные Т-клетки [5]. Эти клинические и базовые исследования показывают, что ИТП является гетерогенным заболеванием с различными подгруппами пациентов [6]. Способность образования агрегатов тромбоцитов при нормальном гемостазе требует наличия относительно высокого количества тромбоцитов в крови. Было проведено формализованное путем определения нормальных референтных диапазонов, что предполагает наличие тромбоцитопении при их определенном снижении. Согласно общепринятому определению, это составляет  $< 150 \times 10^9/\text{л}$ . Процесс гемостаза не затрагивает здоровых людей до тех пор, пока количество тромбоцитов не снизится ниже  $30 \times 10^9/\text{л}$ .

Нежелательные кровотечения, возникающие после травм, или операция, могут быть результатом патологической тромбоцитопении. Тяжесть нарушения свертываемости крови может различаться у разных людей. Спонтанные кровотечения наблюдаются при еще более низком количестве тромбоцитов  $< 10 \times 10^9/\text{л}$ . С другой стороны, в случае генетической или иммунной тромбоцитопении неблагоприятная активация или дисфункция тромбоцитов может привести к кровотечениям и/или тромбозам, даже если количество тромбоцитов значительно превышает  $30 \times 10^9/\text{л}$ . При иммуноопосредованной тромбоцитопении тромбоциты могут патологически активироваться или разрушаться по путям, отличным от нормального гемостаза [7]. По сравнению с пациентами с ИТП с нормальным количеством тромбоцитов у пациентов с количеством тромбоцитов от  $25$  до  $49 \times 10^9/\text{л}$  и  $< 25 \times 10^9/\text{л}$  частота кровотечений увеличилась в 2,4 и 4,5 раза соответственно. Утомляемость часто встречается у пациентов с ИТП, и ее влияние на качество жизни пациентов до недавнего времени недооценивалось. Это распространенный признак хронических заболеваний, и значительное число взрослых и детей с ИТП страдают от усталости [8].

### Патогенез

Тромбоциты — это в большом количестве циркулирующие безъядерные клетки крови, которые образуются из зрелых мегакариоцитов, преимущественно в костном мозге. Тромбопоэтин, синтезируемый в печени, выступает в качестве центрального регулятора продукции тромбоцитов, стимулируя рецепторы MPL мегакариоцитов. В физиологических условиях продолжительность жизни образовавшихся тромбоцитов составляет примерно 7–10 дней, но при патологических состояниях это время может быть значительно сокращено, например из-за активации тромбоцитов или усиленного разрушения тромбоцитов [7].

Помимо своей роли в гемостазе, тромбоциты считаются также ключевым игроком в сохранении функций и целостности эндотелия. Тромбоциты постоянно поддерживают барьерную функцию покоящегося эндотелия и после воспаления путем инфильтрации лейкоцитов; они предотвращают или заживляют повреждения сосудов. Эти сосудистые защитные действия тромбоцитов не зависят от их способности останавливать кровотечения [9].

Конститутивное высвобождение проангиогенных цитокинов и факторов роста из тромбоцитов поддерживает целостность сосудов. Эти молекулы связываются со специфическими рецепторами на поверхности эндотелиальных клеток (ECS). Когда количество тромбоцитов резко снижается, происходит молекулярная разборка соседних межклеточных эндотелиальных соединений, что приводит к хрупкости сосудов и склонности к кровотечениям [9].

Дисфункция эндотелиальных клеток (ECD) — это синдром, индуцируемый различными внутренними и внешними факторами, которые приводят к нарушению

барьерной функции сосудистого эндотелия; в дополнение к его нарушенным антитромбогенным свойствам; ангиогенной компетентности; пролиферативной способности, нарушенной регуляции тонуса гладкой мускулатуры сосудов и миграционным свойствам; нарушенным синтетическим функциям и сопротивлению нейтрофилов и моноцитов в результате диапедеза [9].

Тромбоцитопения сама по себе связана с ECD, о чем свидетельствует спонтанная утечка крови по микрососудам. Антитела к тромбоцитам могут вступать в перекрестную реакцию с антигенами ЕС и вызывать дальнейшее повреждение эндотелия, что может усилить кровотечение [7].

Патогенез низкого количества тромбоцитов или тромбоцитопении может быть обусловлен либо низкой продукцией тромбоцитов, либо высоким удалением тромбоцитов из периферического кровообращения [7].

ИТП может возникать также при инфекционных заболеваниях (например, при вирусе иммунодефицита человека), злокачественных опухолях (например, аденокарциноме и лимфоме), а также при общем вариабельном иммунодефиците и аутоиммунных заболеваниях (например, системная красная волчанка, аутоиммунный гепатит и заболевание щитовидной железы). При этих заболеваниях вырабатываются антитромбоцитарные антитела, что приводит к разрушению тромбоцитов. Такие лекарственные препараты, как ацетазолamid, аспирин, аминосалициловая кислота, карбамазепин, цефалотин, дигитоксин, фенитоин, мепробамат, метилдопа, хинидин, рифампицин и сульфаметазин, также могут вызывать ИТП [10].

Экспонируемый тромбоцитами CD40L (CD154) может стимулировать активацию аутореактивных В-лимфоцитов при ИТП, индуцируя выработку аутоантител. Доказанная продукция аутоантител, в частности класса иммуноглобулинов G (IgG), считается патогенетическим признаком ИТП. С другой стороны, неспособность обнаружить такие антитела не исключает ИТП. Несколько механизмов способствуют развитию ИТП, включая цитотоксическое опосредованное Т-клетками разрушение тромбоцитов и ингибирование мегакариоцитов, образование микротромбов вследствие активации тромбоцитов аутоантителами, фагоцитоз антителоопсонизированных тромбоцитов, усиленное десалилирование тромбоцитов и апоптоз, а также активацию комплемента [7].

Селезенка является важным местом выработки аутоантител. Секвестрация антитромбоцитарных IgG-антител происходит в красной пульпе селезенки, где происходит удаление сенсибилизированных тромбоцитов путем фагоцитоза. Исследования показали, что удаление радиоактивно меченных IgG-сенсибилизированных тромбоцитов происходит за несколько часов по сравнению с нормальным периодом полураспада тромбоцитов, составляющим от 8 до 9 дней. При ИТП, вызванном лекарственным средством, препарат поглощает мембрану тромбоцитарных клеток. Иммунная система вырабатывает антитела к целевому лекарственно-тромбоцитар-

ному комплексу, что приводит к удалению сенсibilизированных тромбоцитов фагоцитами, находящимися в селезенке и печени. Активация системы комплемента классическим путем является другим эффекторным механизмом повреждения клеток тромбоцитов [10].

Одним из важнейших этапов патофизиологии ИТП является потеря иммунологической толерантности к аутоантигенам на собственных тромбоцитах пациента. В ряде исследований показано, что при ИТП дисрегуляция Т-клеточного ответа приводит к дисбалансу Т-хелперных клеток (Th1/Th2), в результате чего увеличивается количество и повышается активность цитотоксических Т-клеток. Повышение активности цитотоксических Т-клеток сочетается с увеличением выживаемости В-клеток, что приводит к усиленному разрушению тромбоцитов. Следовательно, повышенная выживаемость В-клеток способствует большей выработке аутоантител, что приводит к ускорению выведения тромбоцитов. Аутоантитела опсонизируют тромбоциты, приводя к усиленному фагоцитозу, апоптозу, активации комплемента и нарушению тромбопоэза. Аутоантитела, вырабатываемые во время ИТП, влияют не только на выживаемость тромбоцитов, но и на образование тромбоцитов мегакариоцитами. Было показано, что аутоантитела связываются и препятствуют созреванию мегакариоцитов, что приводит к снижению образования тромбоцитов. Было продемонстрировано *in vitro*, что аутоантитела ингибируют выработку тромбоцитов, нарушая мегакариопоэз и созревание [11].

P-селектин, или гранулированный мембранный белок 140 (GMP140), представляет собой адгезивный гликопротеин, который экспрессируется на поверхности тромбоцитов, способствуя адгезии тромбоцитов к лейкоцитам. Аутоантитела против P-селектина могут влиять на функции тромбоцитов и эндотелиальных клеток. P-селектин является маркером активации тромбоцитов, который опосредует накопление тромбоцитов. Сообщалось, что аутоантитела к P-селектину приводят к разрушению тромбоцитов и нарушают функцию тромбоцитов. Иммуное разрушение тромбоцитов может быть усилено анти-P-селектином на мембране тромбоцитов. Таким образом, было обнаружено, что аутоантитела к P-селектину связаны с низким количеством тромбоцитов [12].

## Классификация

Международная рабочая группа по ИТП определяет ИТП в соответствии со следующими клиническими факторами. К ним относятся следующие:

- впервые диагностированная ИТП возникает в первые 3 мес. после установки диагноза;
- персистирующая ИТП длится 3–12 мес.;
- хроническая ИТП длится более 12 мес.;
- рефрактерная ИТП — это неудача после спленэктомии.

ИТП можно разделить на две классификации: острую и хроническую. Острая форма проявляется в детском возрасте, поражает представителей обоих полов и может

предшествовать вирусной инфекции. Хроническая форма поражает лиц в возрасте от 20 до 50 лет; соотношение женщин и мужчин 3:1, и ей обычно не предшествует вирусная инфекция. Считается, что преобладание женщин имеет некоторую связь с повышенной распространенностью аутоиммунных заболеваний у женщин. Она может сопровождаться эпизодами кровотечения в течение месяцев или лет; в течение этого времени количество тромбоцитов близко к норме. [10]

## Диагностика

Диагноз ИТП обычно устанавливается после исключения других возможных причин тромбоцитопении. Диагноз устанавливается пациентам со сниженным количеством тромбоцитов ( $<150 \times 10^9/\text{л}$ ) при отсутствии признаков основного заболевания в анамнезе, которое может привести к тромбоцитопении, включая физикальный осмотр, оценку показателей крови и визуальный осмотр мазков крови [13]. История болезни пациента должна включать вопросы, касающиеся дифференциальной диагностики тромбоцитопении, такой как злоупотребление наркотиками и этанолом, диета, инфекции, заболевания печени (цирроз или портальная гипертензия), аутоиммунные заболевания и первичные гематологические нарушения, такие как миелодиспластический синдром (МДС), лейкомия, лимфома, миелофиброз, апластическая анемия и т.д. Исследование костного мозга имеет ограниченную полезность для диагностики ИТП. Ранее это считалось обычным у пациентов с ИТП старше 60 лет, чтобы исключить МДС. Однако это больше не рекомендуется, поскольку длительное наблюдение не выявило увеличения частоты МДС. Более того, в слепом исследовании, в котором сравнивались образцы костного мозга у 32 пациентов с ИТП и 51 контрольной группы, не страдающей тромбоцитопенией, опытные патологи не смогли идентифицировать пациентов с ИТП по сравнению с контролем, что позволяет предположить, что ИТП является морфологически гетерогенным заболеванием. В настоящее время обследование костного мозга не требуется регулярно, но может быть полезным пациентам с системными симптомами (повышение температуры тела, ночная потливость, снижение веса), аномальными признаками (такими как спленомегалия), аномальными результатами в мазке периферической крови или с другими необъяснимыми цитопениями, навещающими на мысль о другом диагнозе. Это также может быть выполнено пациентам, показатели которых не поддаются лечению, перед переключением на новое лечение или перед спленэктомией [14].

Подтверждение ИТП достигается путем выявления характерных аутоантител, специфичных к тромбоцитам, свободных в сыворотке крови пациента или связанных с собственными тромбоцитами [13]. Связанные аутоантитела против эритроцитов GPIb и P<sub>2b</sub>/IIIa могут быть обнаружены у 60–80% пациентов. Важны только связанные антитела, в то время как свободные антитела не очень чувствительны [4]. Положительный результат теста на этом этапе создает прочную основу для дальнейших

диагностических процедур и открывает пути для начала лечения [13]. Однако, у пациентов с персистирующей или хронической ИТП и атипичными проявлениями выявление антител к тромбоцитам иногда может помочь подтвердить диагноз ИТП или исключить другие дифференциальные диагнозы [4].

## Лечение

Текущее лечение ИТП не является строго регламентированным. Терапия первой линии обычно состоит из стероидов (высоких доз дексаметазона или преднизолона) или внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ), или даже комбинации того и другого для определенных пациентов. Лечение второй линии включает в себя агонисты рецепторов тромбопоэтина (ТРО-РАs) и ритуксимаб, спленэктомия откладывается до  $\geq 1$  года с момента установки диагноза. Дополнительные препараты второй линии включают фостаматиниб и иммунодепрессанты (например, азатиоприн, циклоспорин, микофенолат мофетил и другие) [15].

ИТП считается доброкачественным расстройством с примерно на 60% более высоким уровнем смертности, чем субъекты сравнения с соответствующим полом и возрастом без ИТП. Этот повышенный риск смерти в основном сосредоточен у пациентов в возрасте 60 лет и старше. Однако смертельное кровотечение возникает только при тяжелой тромбоцитопении, и специфическая терапия может не потребоваться, если количество тромбоцитов не составляет  $< 20 \times 10^9/\text{л}$  или имеется обширное кровотечение. Еще одним важным аспектом, который следует учитывать, является то, что для некоторых пациентов заболеваемость, связанная с побочными эффектами лечения, может превышать проблемы, вызванные ИТП. При лечении пациентов с ИТП необходимо обращать внимание на возраст пациента, тяжесть заболевания и предполагаемый анамнез. Согласно текущим рекомендациям, лечение ИТП подходит для пациентов с симптомами и для пациентов со значительным риском кровотечения. Если клиническая картина не является опасным для жизни кровотечением, кортикостероиды считаются стандартным начальным лечением. В настоящее время во многих странах принято начинать лечение с перорального приема преднизолона или преднизолона в разовой или раздельной дозе от 1 до 2 мг/кг в сутки. Около двух третей пациентов достигают полного или частичного ответа на лечение «стандартными» дозами кортикостероидов, ответ достигается на первой неделе лечения. Однако только 10–15% пациентов с ИТП, получающих преднизолон, достигают длительной ремиссии. Не рандомизированные исследования показали, что пульс-терапия высокими дозами перорального дексаметазона (40 мг/сут в течение 4 дней) переносится лучше и дает более высокие показатели ремиссии по сравнению с исследованиями, в которых использовались стандартные дозы [5].

Анти-Р-селектин-положительные пациенты имеют более низкий ответ на лечение стероидами, в то время как анти-GP IIb/IIIa-положительные пациенты, как пра-

вило, имеют лучший ответ на лечение. Таким образом, обнаружение антител к Р-селектину может быть потенциальным методом выявления пациентов, которые менее чувствительны к стероидной терапии [12].

Внутривенные иммуноглобулины обычно рекомендуются пациентам с критическим кровотечением и тем, кто не реагирует на кортикостероиды или кому кортикостероиды противопоказаны. Было использовано несколько схем для ВВИГ с сопоставимыми клиническими исходами. Стандартная доза составляет 1 г/кг в сутки в течение 1–2 дней. ВВИГ эффективно повышает количество тромбоцитов до  $50 \times 10^9/\text{л}$  и более примерно у 80% пациентов. У половины пациентов нормализовалось количество тромбоцитов ( $> 100 \times 10^9/\text{л}$ ). Количество тромбоцитов увеличивается через 1 день и достигает максимальных значений в течение 1 нед. после лечения. Несмотря на это, ответ обычно носит кратковременный характер и длится всего 3–4 нед., после чего количество тромбоцитов снижается до прежнего уровня. Поэтому терапия ВВИГ подходит для быстрого увеличения количества тромбоцитов у пациентов с угрожающими для жизни кровотечениями и может комбинироваться со стероидами и переливанием тромбоцитов [5].

Простой альтернативой ВВИГ является анти-D- иммуноглобулин (Anti-RhD). Anti-RhD состоит из IgG, селективно полученных из плазмы крови доноров, иммунизированных антигеном Resus D. Anti-RhD Ig взаимодействуют с Rh<sup>+</sup> эритроцитами, эти эритроциты, покрытые антителами, конкурентно ингибируют разрушение тромбоцитов, покрытых антителами, связывая и занимая Fc-рецепторы на фагоцитах селезенки. Поэтому, Anti-RhD эффективны только у резус-положительных пациентов с интактной селезенкой. Рекомендуется однократное внутривенное введение препаратов в дозе 50–75 мкг/кг. [13] Anti-RhD в дозе 75 мкг/кг по сравнению со стандартной дозировкой 50 мкг/кг значительно быстрее и на более продолжительный срок увеличивает количество тромбоцитов. Частота ответа (определяемая как увеличение количества тромбоцитов  $\geq 20 \times 10^9/\text{л}$ ), на внутривенное введение Anti-RhD в дозе 50 мкг/кг в самой большой из опубликованных на сегодняшний день серий (156 пациентов) составило 78%. Увеличение количества тромбоцитов ( $95 \pm 114 \times 10^9/\text{л}$ ) наблюдался через 72 ч и длился более 21 дня у 50% респондентов. Кроме того, реакции тромбоцитов, происходящие в течение 24 ч, сопоставимы с теми, о которых сообщалось при ВВИГ. Подкожное Anti-RhD было опробовано у нескольких пациентов, страдающих хронической ИТП [5]. Побочные эффекты включают легкие инфузионные реакции, такие как головная боль, тошнота, озноб, лихорадка и гемолиз легкой и средней степени тяжести. Однако также сообщалось об угрожающих жизни эпизодах тяжелого внутрисосудистого гемолиза и диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови после введения Anti-RhD Ig [14].

Агонисты рецепторов тромбопоэтина (ТРО-РАs), ритуксимаб и фостаматиниб являются основными вариантами лечения второй линии, что подтверждается надеж-

ными доказательствами. Ранее спленэктомия считалась хирургической терапией второй линии. Они различаются по способу введения, продолжительности лечения и профилю токсичности [14].

Ритуксимаб представляет собой моноклональное антитело против CD20, которое истощает CD20+ В-клетки и напрямую снижает выработку антитромбоцитарных антител. Ритуксимаб достигает значительно более высокой частоты полного ответа через 6 мес. по сравнению с глюкокортикоидами или плацебо у пациентов с ИТП без спленэктомии (46,8% против 32,5%). Во избежание побочных эффектов, связанных с лечением, рекомендована терапия низкими дозами ритуксимаба. В систематическом обзоре было показано, что у пациентов с ИТП получивших ритуксимаб в низких дозах (100 мг или 100 мг/м<sup>2</sup> в неделю в течение 4 нед.), а не в стандартной дозе (375 мг/м<sup>2</sup> в неделю в течение 4 нед.), частота ответов составила 63%, а частота полных ответов — 44%. Профиль эффективности и безопасности низкодозного ритуксимаба был удовлетворительным. В продолжительном дальнейшем исследовании (медиана наблюдения 6 лет) средняя продолжительность ответа была больше (17 месяцев против 11 мес.), а частота спленэктомии была ниже (17,2% против 26,4%) у пациентов, получавших ритуксимаб. Однако у 70% пациентов, получавших ритуксимаб, произошел рецидив в течение двух лет после ответа. Ритуксимаб не следует назначать пациентам с активной или HBV инфекцией в анамнезе из-за риска развития фульминантного гепатита, и следует рассмотреть другие варианты лечения. Сообщалось о повышенной восприимчивости к инфекциям после лечения ритуксимабом. Таким образом, ритуксимаб менее эффективен и имеет больше осложнений, чем ТРО-RAs, поэтому его не следует использовать в качестве первой линии лечения и используют только при наличии хороших доказательств ремиссии [13].

Фостаматиниб является перорально биодоступным низкомолекулярным ингибитором селезеночной тирозинкиназы. Уменьшает разрушение тромбоцитов путем ингибирования FcγR-опосредованной передачи сигнала и предотвращения перестройки цитоскелета, необходимой для фагоцитоза макрофагами тромбоцитов, покрытых аутоантителами. Он был одобрен FDA в апреле 2018 г. для лечения хронической ИТП у взрослых. В международном консенсусном отчете он рассматривается как альтернатива последующей медикаментозной терапии с надежными доказательствами, благодаря высококачественным доказательствам эффективности и безопасности. Начальная доза фостаматиниба составляет 100 мг перорально два раза в день, которая может быть увеличена до 150 мг два раза в день, если количество тромбоцитов не увеличилось по крайней мере до 50×10<sup>9</sup>/л через месяц. Применение фостаматиниба связано с низкой частотой артериальных и венозных тромбозов. Было показано, что фармакологическое ингибирование селезеночной тирозинкиназы предотвращает артериальный тромбоз и ограничивает прогрессирование инфаркта при остром инсульте на мышинной модели [14].

На протяжении десятилетий спленэктомия считалась лечением второй линии у взрослых с ИТП, не реагирующих на начальную терапию кортикостероидами. Однако в последнее время наличие эффективных фармакологических средств поставило под сомнение положение спленэктомии в схеме лечения. Установленные критерии спленэктомии включают в себя тяжелую тромбоцитопению (< 10–20 × 10<sup>9</sup>/л), высокий риск кровотечения при количестве тромбоцитов менее 30 × 10<sup>9</sup>/л или потребность непрерывной терапии глюкокортикоидами для поддержания безопасного количества тромбоцитов [5]. Осложнения, связанные со спленэктомией, включают послеоперационные кровотечения, бактериальные инфекции, сепсис, а также ишемическую болезнь сердца, инсульт и хроническую тромбоэмболическую легочную гипертензию. Ретроспективный анализ показал, что при спленэктомии отмечается самая высокая частота тромбозов глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии. По сравнению с открытой операцией, лапароскопическая спленэктомия характеризуется более низкой послеоперационной смертностью и заболеваемостью, а также более коротким сроком пребывания в стационаре. Кроме того, было показано, что непосредственный и постоянный риск венозной тромбоэмболии выше у пациентов с ИТП, перенесших спленэктомию, по сравнению с теми, кому она не проводилась [13].

## Заключение

ИТП представляет собой сложное и гетерогенное заболевание с неясной этиологией и нечетко определенной патофизиологией. Тромбоцитопения является результатом как повышенного разрушения тромбоцитов, так и снижения выработки тромбоцитов, что связано с множественными нарушениями иммунной системы при ИТП [16]. Расширение знаний о патогенезе ИТП и доступность новых лекарств, в частности ритуксимаба, ТРО-Ras и фостаматиниба, открывают сегодня новые терапевтические возможности, которые могут значительно улучшить клинический исход [17]. Индивидуальные планы лечения должны основываться на прогнозируемой или текущей тяжести кровотечения, клиническом течении и вероятности биологических маркеров ответа [18].

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Boylan B., Hong C., Vipul R., Cathy P., Michael S., Kenneth D.F. et al. Anti-GPVI-associated ITP: An acquired platelet disorder caused by autoantibody-mediated clearance of the GPVI/Fcγ-chain complex from the human platelet surface. *Blood*. 2004;104(5):1350–1355. DOI: 10.1182/blood-2004-03-0896
2. Меликян А. Л., Пустовая Е.И., Цветаева Н.В., Птушкин В.В., Грицаев С.В., Голенков А.К. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению первичной иммунной тромбоцитопении (идиопатической тромбоцитопенической пурпуры) у взрослых. *Гематология и трансфузиология*. 2017;60(1):44–56. [Melikyan A.L., Pustovaya E.I., Tsvetaeva N.V., Ptushkin V.V., Gritsaev S.V., Golenkov A.K. et al. National clinical recommendations for diagnosis and therapy of idiopathic

- thrombocytopenic purpura (primary immune thrombocytopenia) in adults. *Hematology and Transfusiology. Russian journal (Gematologiya i Trasfuziologiya)*. 2017;60(1):44–56. (in Russian)].
3. Grodzinski M., Goette N.P., Glembotsky A.C., Pietto M.C.B., Méndez-Huergo S.P., Pierdominici M.S., et al. Multiple concomitant mechanisms contribute to low platelet count in patients with immune thrombocytopenia. *Scientific Reports*. 2019;9(1):2208. DOI:10.1038/s41598-018-38086-1
  4. Matzdorff A., Meyer O., Ostermann H., Kiefel V., Eberl W., Kühne T. et al. Immune thrombocytopenia-current diagnostics and therapy: recommendations of a joint working group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH, and DGTI. *Oncology Research and Treatment*. 2018;41(Suppl. 5):1–30. DOI: 10.1159/000492187
  5. Stasi R. Pathophysiology and therapeutic options in primary immune thrombocytopenia. *Blood Transfusion*. 211;9(3):262. DOI: 10.2450/2010.0080-10
  6. Arnold D.M. Immune thrombocytopenia: getting back to basics. *American Journal of Hematology*. 2012;87(9):841. DOI: 10.1002/ajh.23287
  7. Sun S., Urbanus R.T., Ten Cate H., de Groot P.G., de Laat B., Heemskerck J.W.M. et al. Platelet activation mechanisms and consequences of immune thrombocytopenia. *Cells*. 2021;10(12):3386. DOI: 10.3390/cells10123386
  8. Efficace F., Mandelli F., Fazi P., Santoro C., Gaidano G., Cottone F. et al. Health-related quality of life and burden of fatigue in patients with primary immune thrombocytopenia by phase of disease. *American Journal of Hematology*. 2016;91(10):995–1001. DOI: 10.1002/ajh.24463
  9. Efat A., Shoeib S., Nazir A., Abdelmohsen E., Dawod A., Bedair H.M. et al. Endothelial activation and Immune Thrombocytopenia: an Engagement Waiting for consolidation. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2021;27:10760296211054514. DOI: 10.1177/10760296211054514
  10. Vaillant A.J., Gupta N. ITP-immune thrombocytopenic purpura. *Stat Pearls*. 2023.
  11. Mehic D., Machacek J., Schramm T., Buresch L., Kaider A., Eichelberger B. et al. Platelet function and soluble P-selectin in patients with primary immune thrombocytopenia. *Thrombosis Research*. 2023;223:102–110. DOI: 10.1016/j.thromres.2023.01.012
  12. Wang L., Wang D.D., Jiao R.Y., Liu C.X., Hou Y.Q., Qin H. et al. Association between P-Selectin autoantibody positive and response to steroid treatment in newly diagnosed immune thrombocytopenia patients. *Acta Haematologica*. 2022;145(5):499–504. DOI: 10.1159/000524535 DOI: 10.1002/ajh.24463
  13. Singh A., Uzun G., Bakchoul T. Primary immune thrombocytopenia: novel insights into pathophysiology and disease management. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(4):789. DOI: 10.3390/jcm10040789
  14. Anat G.G. Current approaches for the diagnosis and management of immune thrombocytopenia. *European Journal of Internal Medicine*. 2022;108 (2023):18–24. DOI: 10.1016/j.ejim.2022.11.022
  15. Miltiados O., Hou M., Bussel J.B. Identifying and treating refractory ITP: difficulty in diagnosis and role of combination treatment. *Blood. The Journal of the American Society of Hematology*. 2020;135(7):472–490. DOI: 10.1182/blood.2019003599
  16. Liu X., Hou Y., Hou M. How we treat primary immune thrombocytopenia in adults. *Journal of Hematology and Oncology*. 2023;16(1):1–20. DOI: 10.1186/s13045-023-01401-z
  17. Vianelli N., Auteri G., Buccisano F., Carrai V., Baldacci E., Clissa C. et al. Refractory primary immune thrombocytopenia (ITP): current clinical challenges and therapeutic perspectives. *Annals of Hematology*. 2022;101(5):963–978. DOI: 10.1007/s00277-022-04786-y
  18. Terrell D.R., Neunert C.E., Cooper N., Heitink-Pollé K.M., Kruse C., Imbach P. et al. Immune thrombocytopenia (ITP): current limitations in patient management. *Medicina*. 2020;56(12):667. DOI:10.3390/medicina56120667

Поступила 18.10.2023

Принята в печать 19.12.2023

**Информация об авторах**

*Колосков Андрей Викторович* — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой трансфузиологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-5249-4255

*Авдеева Татьяна Игоревна* — ординатор кафедры трансфузиологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, ORCID: 0009-0005-1188-6024

**Information about the authors**

*Andrey V. Koloskov* — Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Transfusiology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov of the Ministry of Health of Russia  
*Tatyana I. Avdeeva* — resident, Department of Transfusiology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov of the Ministry of Health of Russia