

**ИММУННАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ У ВЗРОСЛЫХ: СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ
ПАТОГЕНЕЗА, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ**

Бегалиева Рахат Махсетбаевна - врач гематолог, Республиканский многопрофильный
медицинский центр им. Халмурадова. Республика Каракалпакстан, г. Нукус

Эл. Почта: begaliyeva78@inbox.ru

Аннотация: Иммунная тромбоцитопения у взрослых представляет собой гетерогенное аутоиммунное заболевание, при котором ускоренное периферическое разрушение тромбоцитов сочетается с иммунным повреждением мегакариоцитов и недостаточным образованием новых тромбоцитов. В статье обобщены данные об антителозависимом и Т-клеточном повреждении, десалировании, диагностической верификации заболевания и современных вариантах лечения.

Цель исследования: Систематизация современных представлений о патогенезе, диагностических подходах и лечении иммунной тромбоцитопении у взрослых с акцентом на персонализацию терапии.

Материалы и методы: Проведен целенаправленный поиск и анализ научных публикаций, отобранных по соответствию теме патогенеза, диагностики и лечения иммунной тромбоцитопении у взрослых. Поиск научной литературы проводился в международных базах данных PubMed, Scopus, Web of Science и Google Scholar.

Результаты: Обобщены иммунные механизмы заболевания, критерии исключающей диагностики и последовательность терапии.

Заключение: По данным рассмотренных авторов, ведение взрослых пациентов с ИТП должно учитывать выраженность кровоточивости, сопутствующие факторы, переносимость и результат предшествующей терапии. Расширение знаний о патогенезе формирует основу для применения таргетных средств.

Ключевые слова: иммунная тромбоцитопения; тромбоциты; аутоантитела; десалирование; мегакариоциты; диагностика; глюкокортикостероиды; агонисты рецептора тромбопоэтина; ритуксимаб; фостаматиниб.

Annotatsiya: Kattalarda immun trombositopeniya trombositlarning periferik qonda tez parchalanishi megakariositlarning immun shikastlanishi va yangi trombositlar hosil bo'lishining yetarli emasligi bilan birga kechadigan geterogen autoimmun kasallik hisoblanadi. Maqolada antitanaga bog'liq va T-hujayrali shikastlanish, desializatsiya, kasallikni diagnostik tasdiqlash hamda zamonaviy davolash usullariga oid ma'lumotlar umumlashtirilgan.

Tadqiqot maqsadi: Kattalarda immun trombositopeniyaning patogenezi, diagnostik yondashuvlari va davolash usullari haqidagi zamonaviy qarashlarni terapiyani individuallashtirishga alohida e'tibor qaratgan holda tizimlashtirish.

Materiallar va usullar: Kattalarda immun trombositopeniyaning patogenezi, diagnostikasi va davolashiga oid mavzuga muvofiq ilmiy nashrlarni maqsadli izlash va tahlil qilish amalga oshirildi. Ilmiy adabiyotlar PubMed, Scopus, Web of Science va Google Scholar xalqaro ma'lumotlar bazalarida izlandi.

Natijalar: Kasallikning immun mexanizmlari, istisno qilishga asoslangan diagnostika mezonlari va davolashning izchil bosqichlari umumlashtirildi.

Xulosa: Ko'rib chiqilgan mualliflar ma'lumotlariga ko'ra, immun trombositopeniyasi bo'lgan katta yoshli bemorlarni davolashda qon ketish darajasi, hamroh omillar, davolashning o'zlashtirilishi va avvalgi terapiya natijalari hisobga olinishi lozim. Kasallik patogenezi haqidagi bilimlarning kengayishi target preparatlarni qo'llash uchun ilmiy asos yaratadi.

Kalit so'zlar: immun trombositopeniya; trombositlar; autoantitanalar; desializatsiya; megakariositlar; diagnostika; glyukokortikosteroidlar; trombopoetin retseptori agonistlari; rituksimab; fostamatinib.

Abstract: Immune thrombocytopenia in adults is a heterogeneous autoimmune disorder in which accelerated peripheral platelet destruction is accompanied by immune-mediated megakaryocyte injury and insufficient production of new platelets. This article summarizes current evidence on antibody-mediated and T-cell-mediated damage, desialylation, diagnostic verification of the disease, and contemporary treatment options.

Objective: To systematize current concepts of the pathogenesis, diagnostic approaches, and treatment of immune thrombocytopenia in adults, with particular emphasis on individualized therapy.

Materials and methods: A targeted search and analysis of scientific publications were performed. The publications were selected according to their relevance to the pathogenesis, diagnosis, and treatment of immune thrombocytopenia in adults. The literature search was conducted in the international databases PubMed, Scopus, Web of Science, and Google Scholar.

Results: The immune mechanisms of the disease, the criteria for diagnosis by exclusion, and the sequence of therapeutic interventions were summarized.

Conclusion: According to the reviewed studies, the management of adults with immune thrombocytopenia should take into account the severity of bleeding, associated clinical factors, treatment tolerability, and the outcomes of previous therapy. Expanding knowledge of the disease pathogenesis provides a basis for the use of targeted therapeutic agents.

Keywords: immune thrombocytopenia; platelets; autoantibodies; desialylation; megakaryocytes; diagnosis; glucocorticosteroids; thrombopoietin receptor agonists; rituximab; fostamatinib.

Введение. Иммунная тромбоцитопения (ИТП) — приобретенное иммуноопосредованное заболевание, основным лабораторным критерием которого является изолированное уменьшение количества тромбоцитов ниже $100 \times 10^9/\text{л}$ при отсутствии других очевидных причин тромбоцитопении. В современной терминологии ИТП уже не рассматривается исключительно как «идиопатическая пурпура»: геморрагические проявления могут отсутствовать даже при значительном снижении числа тромбоцитов, тогда как патогенез заболевания во многих случаях получает обоснованное объяснение. Согласно классификации Международной рабочей группы, выделяют впервые диагностированную ИТП, персистирующую форму, продолжающуюся от 3 до 12 месяцев, и хроническую ИТП, сохраняющуюся свыше одного года [18]. Подобное разграничение имеет не только классификационную ценность. Оно определяет временные ориентиры при выборе лечебной тактики, прогнозировании спонтанного ответа и рассмотрении целесообразности инвазивных вмешательств.

Традиционно ИТП подразделяют на первичную и вторичную. Для первичной формы характерно развитие изолированной тромбоцитопении при отсутствии установленного заболевания, которое могло бы обусловить иммунное разрушение тромбоцитов. Вторичная ИТП, напротив, ассоциируется с инфекционными заболеваниями, системными аутоиммунными процессами, иммунодефицитными состояниями, лимфопролиферативной патологией либо применением отдельных лекарственных препаратов. Вместе с тем такое разделение в определенной мере условно: иммунологические механизмы различных форм могут перекрываться, а первоначально расцененная как «первичная» ИТП при длительном наблюдении иногда становится ранним проявлением системного заболевания. По этой причине ИТП сохраняет статус диагноза исключения и требует повторной клинической оценки при нетипичном

течении, изменениях гемограммы или утрате ранее достигнутого ответа на терапию [1, 12]. Эпидемиологические показатели зависят от возраста, пола, диагностических критериев и особенностей регистра, однако у взрослых заболеваемость обычно оценивается в несколько случаев на 100 тыс. населения в год. В молодом и среднем возрасте ИТП чаще выявляется у женщин, тогда как среди пожилых пациентов гендерное различие сглаживается или меняет направление. Для взрослой популяции особенно характерна склонность к затяжному течению: в ряде когорт хроническая форма формируется у значительной части больных, иногда — до трех четвертей впервые диагностированных пациентов [1, 12]. Сообщается, что первичная ИТП приобретает хроническое течение приблизительно у 75% взрослых пациентов. С.Г. Захаров подтверждает, что заболевание существенно влияет на качество жизни: 85% пациентов отмечали недостаток энергии, 77% — снижение способности к физическим нагрузкам, а 75% — ограничения при выполнении повседневных действий. Эти данные отражают клиническое значение ИТП, не ограничивающееся только геморрагическими проявлениями [1, 12].

В целом ИТП рассматривают как гетерогенное заболевание, развитие которого обусловлено одновременным ускорением разрушения тромбоцитов и недостаточной компенсацией их потери за счет образования новых клеток. В патогенезе участвуют антитромбоцитарные аутоантитела, Fcγ-рецептор-зависимый фагоцитоз, система комплемента, десиалирование, цитотоксические Т-лимфоциты и иммунное повреждение мегакариоцитов. S. Audia и соавт. также связывают формирование ИТП с сочетанным воздействием гуморальных и клеточных механизмов [1, 3, 12].

Патогенетические механизмы развития иммунной тромбоцитопении. Одним из ключевых звеньев патофизиологии ИТП считают нарушение иммунологической толерантности к антигенам собственных тромбоцитов.

Как отмечают X. Ji и соавт. [7], в нормальных условиях центральные и периферические механизмы иммунного контроля ограничивают выживание аутореактивных В- и Т-клеточных клонов. При ИТП эффективность такого контроля снижается: нарушается соотношение эффекторных и регуляторных лимфоцитов, возрастает активность антигенпрезентирующих клеток и формируется цитокиновое окружение, поддерживающее аутоиммунную реакцию. Дисбаланс Th1/Th2 и Th17/Treg, снижение количества либо функциональной активности регуляторных Т-клеток, наряду с активацией фолликулярных Т-хелперов, создают предпосылки для длительной стимуляции В-клеточного звена. A. Mititelu и соавт. подтверждают, что нарушения функций В- и Т-клеток способствуют устойчивому образованию патологических аутоантител и развитию аномальных клеточных реакций [7, 12].

Согласно данным S. Audia и соавт., наиболее подробно изучены IgG-аутоантитела, направленные против мембранных гликопротеинов тромбоцитов [3]. В большинстве случаев их мишенями становятся комплексы GPIIb/IIIa и GPIb/IX/V, несколько реже — GPIa/IIa, GPVI и другие антигены. Связываясь с тромбоцитом, антитело опсонизирует его поверхность, после чего Fc-фрагмент иммуноглобулина распознается активирующими Fcγ-рецепторами макрофагов селезенки и запускает фагоцитоз клетки. Этим механизмом объясняется быстрый эффект вмешательств, подавляющих активность макрофагов или блокирующих взаимодействие с Fc-рецепторами, а также исторически высокая эффективность спленэктомии. Однако функции селезенки не ограничиваются ролью своеобразного «фильтра». Именно в ней антигены поглощенных тромбоцитов представляются CD4+ Т-лимфоцитам, тогда как фолликулярные Т-хелперы посредством оси CD40/CD154 и интерлейкина-21 активируют аутореактивные В-клетки, которые впоследствии дифференцируются в плазматические клетки. В результате возникает

замкнутый патогенетический цикл: разрушение тромбоцитов одновременно поддерживает последующее образование аутоантител [3, 12]. Эффекторная активность макрофагов определяется балансом активирующих и ингибирующих Fcγ-рецепторов. При ИТП сдвиг в сторону активирующих сигналов увеличивает фагоцитарную способность моноцитов и тканевых макрофагов. Внутриклеточная передача сигнала от Fcγ-рецептора во многом зависит от тирозинкиназы селезенки Syk. Практическое значение этого звена стало очевидным после появления фостаматиниба: подавление Syk препятствует поглощению опсонизированных тромбоцитов, не требуя полного истощения В-клеточной популяции. Тем самым патогенетическая модель была подтверждена терапевтически — блокирование одного из этапов фагоцитоза способно повышать число тромбоцитов даже у больных с длительным и многократно леченным заболеванием [4].

А. Najaoui и соавт. [13] выявили, что активация комплемента на поверхности тромбоцитов является частым явлением при ИТП. А. Mititelu и соавт., обобщая эти данные, указывают на участие комплемента приблизительно в 50–60% случаев. После опсонизации на поверхности тромбоцитов откладывается C3b, который усиливает их распознавание и фагоцитоз макрофагами через комплемент-рецептор CR1. Более выраженная активация описана при антителах к GPIIb/IIIa по сравнению с антителами к GPIb/IX [12, 13].

Особое значение имеет Fc-независимый путь удаления тромбоцитов, запускаемый их десиалированием. Сиаловые кислоты, расположенные на терминальных участках гликанов, препятствуют преждевременному распознаванию циркулирующих тромбоцитов печенью. Некоторые антитела, главным образом направленные против GPIb/IX, вызывают перемещение нейраминидазы-1 к клеточной мембране с последующим отщеплением сиаловых остатков. После десиалирования тромбоциты распознаются рецептором Эшвелла–Морелла, экспрессируемым гепатоцитами, и быстро удаляются из кровотока. В экспериментальной работе J. Li и соавт. установлено, что десиалирование представляет собой самостоятельный механизм клиренса тромбоцитов и потенциальную терапевтическую мишень [8].

Х. Ji и соавт. обращают особое внимание на роль Т-клеточных нарушений в патогенезе ИТП [7]. CD8+ цитотоксические Т-лимфоциты могут непосредственно повреждать тромбоциты, иницируя их лизис, апоптоз и десиалирование. Вероятно, контактная цитотоксичность приобретает наибольшее значение в селезенке и костном мозге, где эффекторные клетки тесно взаимодействуют с тромбоцитами и мегакариоцитами. У больных, у которых антитромбоцитарные антитела не выявляются, клеточный механизм может преобладать, что позволяет объяснить отрицательные результаты серологических исследований при убедительной клинической картине заболевания. Наряду с этим недостаточная активность Treg снижает подавление аутореактивных клонов, тогда как доминирование Th1- и Th17-ответов способствует сохранению продукции провоспалительных цитокинов [1, 7, 12].

В-клеточное звено представлено несколькими популяциями, различающимися по своим функциональным характеристикам. Аутореактивные В-клетки не только являются предшественниками плазматических клеток, но и участвуют в презентации антигена Т-лимфоцитам. Короткоживущие плазматические клетки относительно чувствительны к лечебным воздействиям, сокращающим пул CD20+ В-клеток. В то же время зрелые долгоживущие плазматические клетки не экспрессируют CD20 и способны продолжать выработку антител после применения ритуксимаба. По-видимому, именно этим обусловлены случаи, при которых первоначальный ответ на анти-CD20-терапию впоследствии сменяется рецидивом. Кроме того, в селезенке и костном мозге могут

возникать автономные ниши, обеспечивающие выживание плазматических клеток; их сохранение способствует поддержанию хронической ИТП даже после сокращения числа циркулирующих В-лимфоцитов [9]. Важнейшее изменение современной концепции состоит в признании недостаточного образования тромбоцитов. R. McMillan и соавт. [10] в эксперименте *in vitro* показали, что антитромбоцитарные аутоантитела пациентов с хронической ИТП подавляют образование мегакариоцитов и продукцию тромбоцитов. С.Г. Захаров отмечает, что аутоантитела связываются с мегакариоцитами и препятствуют их созреванию. А. Mititelu и соавт. дополняют эти данные сведениями о морфологических и функциональных изменениях мегакариоцитов, снижении образования протромбоцитов и возможном апоптозе клеток [1, 10, 12].

Тромбопоэтин (ТРО), синтезируемый главным образом печенью, регулирует пролиферацию и дифференцировку мегакариоцитарных предшественников через рецептор *c-Mpl* и сигнальные пути JAK/STAT. При гипопродуктивных тромбоцитопениях концентрация ТРО закономерно возрастает, поскольку уменьшается его связывание тромбоцитами и мегакариоцитами. При ИТП ситуация иная: продукция тромбоцитов нередко близка к нормальной, но их срок жизни резко укорочен, поэтому масса клеток, способных связывать и утилизировать ТРО, сохраняется. Уровень эндогенного гормона оказывается недостаточным относительно выраженности тромбоцитопении. Этот относительный дефицит стал основанием для использования агонистов рецептора ТРО, которые не устраняют аутоиммунный процесс напрямую, но сдвигают баланс в пользу образования тромбоцитов [12].

Патогенез ИТП, таким образом, не укладывается в линейную схему «антитело — селезенка — тромбоцитопения». У одного пациента преобладает Fcγ-зависимый фагоцитоз, у другого — десиалирование и печеночный клиренс, у третьего — Т-клеточная цитотоксичность или выраженное подавление мегакариопоэза. Эти механизмы могут сосуществовать и изменяться под влиянием лечения. Глюкокортикостероиды одновременно воздействуют на макрофаги, В- и Т-клетки; внутривенный иммуноглобулин конкурирует за Fc-рецепторы и влияет на комплемент; ритуксимаб уменьшает В-клеточные предшественники плазматических клеток; фостаматиниб блокирует Syk-сигнал; агонисты рецептора ТРО усиливают продукцию. Следовательно, отсутствие ответа на один препарат не опровергает диагноз, а скорее указывает на иной доминирующий патогенетический контур [1, 12].

Отдельного внимания заслуживает парадоксальное сочетание кровоточивости и тромботического риска. Тромбоцитопения не гарантирует защиту от венозных и артериальных тромбозов. Вклад вносят возраст, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, антифосфолипидные антитела, спленэктомия, быстрое увеличение числа тромбоцитов, терапия агонистами рецептора ТРО и циркуляция протромботических тромбоцитарных микрочастиц. Активированный комплемент также способен усиливать сосудистое воспаление. Поэтому патогенетически обоснованное лечение должно преследовать не максимальный, а достаточный гемостатический уровень тромбоцитов, особенно у пациентов с исходно высоким риском тромбоза [1].

Диагностическая верификация ИТП и оценка геморрагического риска.

Диагноз ИТП устанавливают при изолированном снижении количества тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$ после исключения псевдотромбоцитопении, врожденных и приобретенных неиммунных нарушений, а также вторичных иммунных форм. Специфического лабораторного теста, способного самостоятельно подтвердить заболевание, в настоящее время не существует. В связи с этим диагностический поиск выстраивается поэтапно: первоначально следует удостовериться в истинности тромбоцитопении, затем определить, носит ли она изолированный характер, и лишь

после этого оценить наличие клинических либо лабораторных признаков иной патологии. Международный консенсус и рекомендации ASH рассматривают подобную последовательность как базовый принцип обследования пациентов [15, 17].

На первом этапе выполняют повторный общий анализ крови с обязательной микроскопией мазка периферической крови. Агрегация тромбоцитов в пробирке с ЭДТА способна приводить к ложному занижению их количества, поэтому при сомнительном результате исследование повторяют с использованием другого антикоагулянта и ручного подсчета. Для типичного течения ИТП характерно сохранение нормального уровня гемоглобина и количества лейкоцитов, если отсутствуют кровопотеря, дефицит железа, сопутствующий инфекционный процесс или терапия, воздействующая на другие ростки кроветворения. В мазке периферической крови нередко выявляются крупные молодые тромбоциты, свидетельствующие об ускоренном клеточном обороте. Вместе с тем обнаружение бластов, выраженной дисплазии, шистоцитов, стойкой нейтропении или макроцитоза требует пересмотра первоначальной диагностической гипотезы. При сборе анамнеза уточняют время возникновения геморрагических проявлений, перенесенные инфекции и вакцинации, наличие беременности, прием лекарственных препаратов и биологически активных добавок, употребление алкоголя, а также семейный анамнез аутоиммунных и онкогематологических заболеваний. Особое внимание уделяют применению гепарина, хинина и хинидина, сульфаниламидов, противосудорожных средств, отдельных антибиотиков и других препаратов, способных индуцировать иммунную тромбоцитопению. Физикальное обследование при этом не ограничивается выявлением петехий и экхимозов. Лимфаденопатия, выраженная спленомегалия, лихорадка, снижение массы тела, артрит, кожные проявления системной патологии или неврологическая симптоматика нехарактерны для неосложненной первичной ИТП и служат основанием для углубленного диагностического поиска.

Минимальный объем лабораторного обследования, наряду с гемограммой и исследованием мазка крови, как правило, предусматривает оценку функции печени и почек, определение показателей гемолиза при анемии, проведение коагуляционных тестов по клиническим показаниям, а также серологическое тестирование на ВИЧ и вирус гепатита С. Взаимосвязь ИТП с инфекцией *Helicobacter pylori* имеет региональные особенности; вследствие этого обследование и последующая эрадикационная терапия наиболее обоснованы в популяциях с высокой распространенностью инфекции либо при наличии диспепсических жалоб. При подозрении на системную красную волчанку, антифосфолипидный синдром, аутоиммунную патологию щитовидной железы или иммунодефицит перечень исследований расширяют. Задача такого поиска заключается не в формальном отнесении ИТП к вторичной форме, а в выявлении заболевания, лечение которого может повлиять как на выраженность тромбоцитопении, так и на общий прогноз пациента [17].

Так, Н. Al-Samkari и соавт. при современной переоценке гликопротеин-специфического тестирования подтвердили высокую специфичность прямых тестов при ограниченной чувствительности [2].

Исследователи С. Neunert и соавт. в рекомендациях ASH 2019 года не относят обязательное исследование антитромбоцитарных антител к стандартному обследованию каждого пациента [14].

В то же время, А. Mititelu и соавт. указывают, что диагностическая оценка должна исключать неиммунные причины тромбоцитопении и вторичную ИТП. К возможным вторичным ассоциациям авторы относят хронические инфекции, аутоиммунные и иммунодефицитные состояния, лимфопролиферативные заболевания и отдельные лекарственные воздействия. В представленном ими алгоритме при первом рецидиве

предусмотрено повторное исключение редких вариантов вторичной тромбоцитопении, а отсутствие ответа на лечение служит основанием для дополнительного обследования [12].

Исследование костного мозга не относится к базовым критериям подтверждения ИТП, однако может применяться в рамках расширенного диагностического поиска. В представленном алгоритме оно предусмотрено на отдельных этапах обследования, в том числе при отсутствии ранее выполненного исследования. Дополнительное значение может иметь анализ общего количества и степени зрелости мегакариоцитов: при ИТП описано увеличение числа мегакариоцитов, промегакариоцитов, зернистых и «голых» форм при одновременном уменьшении доли клеток, непосредственно образующих тромбоциты. Вместе с тем полученные морфологические показатели должны оцениваться в совокупности с клиническими данными и параметрами периферической крови. Цитологическое и гистологическое исследование костного мозга также рассматривается перед назначением агонистов рецепторов тромбопоэтина [1].

Клинические проявления ИТП включают петехии, экхимозы, кровоизлияния в слизистые оболочки рта и носа, урогенитальные и аномальные маточные кровотечения. Отмечается, что при первичном обследовании симптомы кровотечения отсутствуют у части пациентов, в том числе у 30–40% больных хронической ИТП. Утомляемость также рассматривается как частое проявление, влияющее на повседневную активность и качество жизни [1].

С. Neunert и соавт. в систематическом обзоре тяжелых кровотечений установили, что внутричерепные кровоизлияния развиваются приблизительно у 1% пациентов, а тяжелые кровотечения другой локализации — примерно у 15%. А. Mititelu и соавт. также подчеркивают, что тяжелые кровотечения встречаются у меньшей части пациентов и не определяются только абсолютным числом тромбоцитов [12, 15].

Для стандартизации клинической картины предложены шкалы кровоточивости, разработанные L.K. Page и соавт. [16]. Шкала Page, или ITP Bleeding Scale, оценивает кровотечения в различных анатомических зонах по анамнезу и данным осмотра, разделяя отсутствие, умеренную и выраженную геморрагию. А. Mititelu и соавт. сообщают, что ITP Bleeding Scale включает 11 позиций, оцениваемых от 0 — отсутствия кровотечения — до 2 — выраженного кровотечения. По анамнезу учитываются кожные, оральные, носовые, желудочно-кишечные, мочевые, гинекологические, легочные, внутричерепные и субконъюнктивальные кровотечения; кожные и оральные проявления дополнительно оцениваются при физикальном обследовании [12, 16].

Диагностическое заключение должно содержать не только название заболевания. Практически полезно указать фазу ИТП, предполагаемую первичную или вторичную природу, выраженность кровоточивости, факторы риска тяжелой геморрагии и тромбоза, предшествующее лечение и характер ответа. Ответом обычно считают достижение гемостатически безопасного уровня, а не обязательное восстановление референсного диапазона. При наблюдении важна повторная проверка диагноза: появление анемии без очевидной кровопотери, лейкопении, моноклонального белка, прогрессирующей спленомегалии или конституциональных симптомов должно инициировать новый поиск.

Полученные результаты позволяют констатировать, что диагностика ИТП — это управляемый процесс исключения, а не одноразовый набор анализов. Рациональный объем обследования предотвращает две противоположные ошибки: недооценку опасного альтернативного заболевания и чрезмерное тестирование типичного пациента. Консенсусные документы подчеркивают, что клиническая достоверность диагноза повышается со временем, особенно если наблюдается ожидаемая динамика и ответ на

патогенетическую терапию [14, 17]. Вместе с тем сам факт ответа на глюкокортикостероиды или внутривенный иммуноглобулин не является абсолютным доказательством ИТП, поскольку временное повышение тромбоцитов возможно и при некоторых вторичных состояниях.

Современная терапевтическая стратегия при ИТП у взрослых. Основная цель лечения взрослого пациента с ИТП заключается в предупреждении клинически значимых кровотечений и поддержании приемлемого качества жизни при минимально возможной токсичности терапии. Достижение нормального количества тромбоцитов при этом не рассматривается как обязательный результат. У взрослых без геморрагических проявлений, при уровне тромбоцитов около $30 \times 10^9/\text{л}$ или выше, отсутствии факторов повышенного риска и возможности регулярного наблюдения предпочтение обычно отдают выжидательной тактике. Даже при более выраженной тромбоцитопении решение о начале лечения не должно приниматься исключительно на основании лабораторного показателя. Необходимо учитывать интенсивность и характер кровоточивости, возраст пациента, сопутствующие заболевания, потребность в антикоагулянтной терапии, особенности профессиональной деятельности и физической нагрузки, планируемые вмешательства, а также индивидуальные предпочтения. В рекомендациях ASH особое внимание уделяется совместному принятию решений, поскольку нежелательные последствия продолжительного лечения в отдельных случаях могут превышать потенциальный риск, связанный с самой тромбоцитопенией [14].

Исследователи С.Г. Захаров и А. Mititelu и соавт. называют глюкокортикостероиды основой первой линии лечения впервые диагностированной ИТП. А. Mititelu и соавт. связывают их действие со снижением клиренса тромбоцитов, увеличением их продукции, подавлением активности макрофагов, В- и Т-лимфоцитов и дендритных клеток, а также с влиянием на сосудистую стенку. Авторы сообщают о первоначальном ответе приблизительно у 75% пациентов, однако у большинства больных при снижении дозы или отмене препарата возникает рецидив [1, 12].

S. Mithoowani и соавт. сравнили высокие дозы дексаметазона с преднизолоном у ранее не леченных пациентов [11]. По данным метаанализа, дексаметазон обеспечивал более быстрый ранний ответ, но преимущества по частоте ответа через 6 месяцев выявлено не было. Выбор зависит от сопутствующих заболеваний, переносимости, необходимости быстрого эффекта и возможности контролировать осложнения [11].

C. Neunert и соавт. в рекомендациях ASH не поддерживают продолжение терапии глюкокортикостероидами свыше 6 недель. С.Г. Захаров связывает ограничение длительности лечения с риском артериальной гипертензии, гипергликемии, нарушений сна и настроения, язвенного поражения желудочно-кишечного тракта, миопатии, глаукомы и остеопороза. Автор указывает на необходимость снижения дозы и отмены препарата при отсутствии ответа или выраженной токсичности [1, 14].

Внутривенный иммуноглобулин применяется в качестве одного из вариантов терапии первой линии, в том числе при противопоказаниях к применению глюкокортикостероидов или необходимости их отмены вследствие отсутствия терапевтического ответа. Основным предполагаемым механизмом действия ВВИГ считается ингибирование Fc-опосредованного фагоцитоза покрытых антителами тромбоцитов клетками ретикулоэндотелиальной системы. Увеличение количества тромбоцитов обычно наблюдается в течение 48 ч после введения препарата. Рекомендуемая схема предусматривает введение 1 г/кг/сут в течение двух последовательных дней; альтернативно могут использоваться дозы 0,2–0,4 г/кг/сут на протяжении 4–5 дней. В отдельных исследованиях отмечена возможная связь между наличием антител к GPIb-IX и сниженной частотой ответа на ВВИГ, однако полученные

результаты остаются противоречивыми. К наиболее частым нежелательным явлениям относятся головная боль, лихорадка и рвота, тогда как острая почечная недостаточность, асептический менингит и тромботические осложнения наблюдаются редко. Применение ВВИГ ограничивается высокой стоимостью производства и зависимостью доступности препарата от объема донорского биоматериала [1].

С.Г. Захаров связывает действие ВВИГ прежде всего с ингибированием Fc-опосредованного фагоцитоза покрытых антителами тромбоцитов и указывает на повышение их количества в течение 48 часов. А. Mititelu и соавт. дополняют описание насыщением неонатального Fc-рецептора, подавлением активирующих Fc γ -рецепторов, влиянием на цитотоксические Т-клетки и комплемент. Оба обзора отмечают непродолжительность ответа. С.Г. Захаров перечисляет головную боль, лихорадку и рвоту как частые нежелательные явления, а острую почечную недостаточность, асептический менингит и тромбозы — как редкие тяжелые осложнения [1, 12].

С.Г. Захаров, анализируя возможную связь специфичности антитромбоцитарных антител с ответом на ВВИГ, приводит неодинаковые результаты исследований. В одной работе частота ответа была выше у пациентов без антител к GPIIb/IX, тогда как наличие антител к GPIIb/IIIa не влияло на эффективность лечения. В другой работе значимой связи между наличием антител и отсутствием ответа на ВВИГ выявлено не было. Автор не рассматривает специфичность антител как надежный самостоятельный критерий выбора терапии и указывает на необходимость дальнейшего изучения данного вопроса [1].

При угрожающем жизни кровотечении терапия должна быть комбинированной и начата без ожидания полного диагностического завершения. Обычно используют ВВИГ совместно с высокими дозами ГКС; трансфузия тромбоцитов проводится на фоне иммуносупрессивного лечения, поскольку перелитые клетки также быстро разрушаются. Дополнительно обеспечивают местный или хирургический гемостаз, корректируют анемию и отменяют препараты, ухудшающие функцию тромбоцитов или коагуляцию. При внутричерепном кровоизлиянии важны контроль артериального давления и тесное взаимодействие гематолога, реаниматолога, невролога и нейрохирурга. В такой ситуации целевой уровень тромбоцитов выше обычного «безопасного» порога, а приоритетом становится немедленное прекращение кровотечения, а не соблюдение последовательности линий терапии [15].

N. Vianelli и соавт. сообщают, что ответ на агонисты рецептора тромбопоэтина (TPO-RA) достигается приблизительно у 70–80% пациентов и сохраняется у 50–60% продолжающих лечение [19].

W. Ghanima и соавт. подтверждают, что препараты активируют рецептор тромбопоэтина на мегакариocyтах и усиливают продукцию тромбоцитов [6]. Однако терапия TPO-RA требует регулярной коррекции дозы: задача состоит в поддержании гемостатического диапазона, а не в достижении максимально возможного числа тромбоцитов. При элтромбопаге необходимо учитывать взаимодействие с поливалентными катионами пищи и лекарств, а также контролировать печеночные показатели; аватромбопаг имеет меньше пищевых ограничений. Для всего класса обсуждаются тромботические осложнения и увеличение ретикулиновых волокон костного мозга, хотя клинически значимый фиброз встречается редко и часто обратим. У некоторых пациентов после длительного стабильного ответа препарат удается постепенно отменить без немедленного рецидива, что косвенно указывает на иммуномодулирующее влияние усиленного тромбоцитопоэза. Однако заранее определить кандидатов на ремиссию без лечения пока невозможно [6].

А. Mititelu и соавт. описывают различия между препаратами класса ТРО-РА. Ромиплостим представляет собой пептидный агонист и преимущественно стимулирует зрелые предшественники. Элтромбопаг является малой молекулой, связывающейся с трансмембранным участком рецептора и действующей на более ранних стадиях дифференцировки мегакариоцитов. Аватромбопаг также связывается с трансмембранной областью рецептора и усиливает внутриклеточную передачу сигнала [6, 12].

Ритуксимаб — химерное моноклональное антитело к CD20 — уменьшает количество зрелых В-лимфоцитов и тем самым ограничивает пополнение пула аутоантител-продуцирующих плазматических клеток. Е. Lucchini и соавт. рассматривают ритуксимаб как моноклональное антитело к CD20. А. Mititelu и соавт. указывают, что препарат вызывает гибель CD20-положительных В-лимфоцитов посредством антителозависимой клеточной цитотоксичности и комплемент-зависимого лизиса. По данным Е. Lucchini и соавт., начальный ответ наблюдается приблизительно у 60% пациентов; через год он сохраняется у 40–60%, а через 5 лет — примерно у 20–30% [9, 12].

Место ритуксимаба относительно ТРО-РА определяется ценностями пациента и клиническим контекстом. Пациент, стремящийся избежать постоянной терапии и готовый принять вероятность рецидива, может предпочесть анти-CD20-подход. При необходимости быстро получить предсказуемый рост тромбоцитов чаще выбирают ТРО-РА. Ритуксимаб менее привлекателен при активной или рецидивирующей инфекции, выраженном иммунодефиците и необходимости вакцинации в ближайшее время. Кроме того, отсутствие CD20 на долгоживущих плазматических клетках объясняет как первичную резистентность, так и поздние рецидивы; повторные курсы допустимы, но суммарный иммунологический риск должен оцениваться индивидуально [9].

Фостаматиниб воздействует на иной участок патогенеза. J. Bussel и соавт. оценили фостаматиниб в двух рандомизированных исследованиях III фазы у взрослых с персистирующей и хронической ИТП. Действие препарата объясняется подавлением тирозинкиназы селезенки Syk, участвующей в передаче сигнала от Fcγ-рецепторов макрофагов, что уменьшает фагоцитоз опсонизированных тромбоцитов. В обзоре приведены частота общего ответа около 43% и устойчивого ответа около 18%; наиболее частыми нежелательными реакциями названы диарея, артериальная гипертензия и тошнота [4, 12].

Спленэктомия остается наиболее вероятным способом добиться длительной ремиссии без лекарственной поддержки. Она устраняет основной участок Fc-зависимого разрушения тромбоцитов и значимую нишу взаимодействия антигенпрезентирующих клеток, Т-хелперов и аутореактивных В-клеток. S. Chaturvedi и соавт. [5] характеризуют спленэктомию как сохраняющий значение метод лечения ИТП. С. Neunert и соавт. и D. Provan и соавт. рекомендуют по возможности откладывать операцию не менее чем на 12 месяцев после начала заболевания. N. Vianelli и соавт. при длительном наблюдении сообщили о сохранении ответа у 78% пациентов через 10 лет и у 68% через 20 лет. А. Mititelu и соавт. связывают эффект операции с удалением основного места Fc-зависимого разрушения тромбоцитов и поддержания аутоиммунного ответа [5, 12, 14, 17, 20].

Перед операцией пациент должен быть вакцинирован против пневмококка, менингококка и *Haemophilus influenzae* типа b. В работе S. Chaturvedi и соавт. обращают внимание на риск инфекционных и тромботических осложнений после спленэктомии. С.Г. Захаров также сообщает о повышенном риске тромбозов у оперированных пациентов. А. Mititelu и соавт. связывают отсутствие ответа с продолжающимся удалением тромбоцитов в печени или костном мозге и сохранением аутореактивных плазматических клеток. Авторы отмечают отсутствие надежного предоперационного

предиктора, хотя более молодой возраст в отдельных исследованиях чаще соответствовал благоприятному ответу [1, 5, 12].

C. Neunert и соавт. и D. Provan и соавт. не предлагают единой жесткой последовательности препаратов после первой линии. В рассмотренных рекомендациях учитываются предшествующий ответ, продолжительность заболевания, риск кровотечения, сопутствующие болезни, токсичность, необходимость антитромботической терапии, планируемые вмешательства и предпочтения пациента. A. Mititelu и соавт. формулируют общую цель как поддержание гемостатически достаточного числа тромбоцитов при минимизации токсичности лечения [14, 12, 17].

Новые терапевтические направления непосредственно вытекают из расширенной модели патогенеза. Ингибиторы неонатального Fc-рецептора ускоряют выведение патологического IgG; ингибиторы тирозинкиназы Брутона одновременно воздействуют на В-клеточную сигнализацию и Fc-рецепторные функции макрофагов; блокада классического пути комплемента уменьшает С3-опосредованный клиренс; ингибирование нейраминидазы теоретически ограничивает десИАлирование. Изучаются также средства, направленные на плазматические клетки, взаимодействие CD40/CD154 и восстановление Т-клеточной толерантности. Пока большинство таких подходов не заменяет стандартные линии, но они подтверждают движение от эмпирической иммуносупрессии к терапии, ориентированной на конкретный механизм [12].

Персонализация лечения требует сопоставления не только эффективности, но и организационных особенностей. Для одного пациента ежедневный прием таблеток проще еженедельных инъекций; для другого решающим становится отсутствие пищевых ограничений или возможность беременности. При планируемой длительной антикоагуляции может потребоваться более высокий и стабильный уровень тромбоцитов, чем при отсутствии сосудистых факторов риска. У пожилого пациента особенно важны инфекционная безопасность, контроль артериального давления и оценка тромбоза; у молодого — репродуктивные планы, профессия и перспектива многолетней терапии. Качество жизни, утомляемость и тревога должны оцениваться наряду с анализом крови, поскольку «лабораторный ответ» без улучшения самочувствия не всегда означает оптимальный результат [1].

Мониторинг зависит от выбранного препарата. На фоне ГКС контролируют глюкозу, давление, психические и инфекционные осложнения; при TPO-RA — динамику тромбоцитов, функцию печени и признаки тромбоза; при ритуксимабе — статус вируса гепатита В, иммуноглобулины и инфекции; при фостаматинибе — давление, диарею и трансаминазы. После спленэктомии сохраняется пожизненная профилактическая настороженность. Любое резкое повышение числа тромбоцитов требует корректировки дозы, поскольку избыточный ответ не улучшает гемостаз пропорционально, но может повысить тромботический риск. В конечном счете успешная терапия ИТП — это устойчивый клинический контроль при минимальном бремени лечения, а не максимальная цифра в гемограмме.

Заключение. Иммунная тромбоцитопения у взрослых является гетерогенным аутоиммунным синдромом, в котором периферическое разрушение тромбоцитов сочетается с недостаточной компенсацией тромбоцитопоэза. Аутоантитела, Fcγ-рецептор-зависимый фагоцитоз, комплемент, десИАлирование, цитотоксические Т-клетки, дисфункция регуляторных лимфоцитов и повреждение мегакариоцитов не образуют строго последовательную цепь; они перекрываются и имеют различный удельный вес у конкретного пациента. Именно эта вариабельность объясняет, почему единый препарат не обеспечивает стойкого ответа у всех больных, а отрицательный тест на антитромбоцитарные антитела не исключает диагноз.

Диагностика ИТП остается клинической и исключающей. Ее надежность определяется подтверждением истинной изолированной тромбоцитопении, внимательной оценкой мазка, поиском вторичных причин и повторным пересмотром диагноза при атипичном течении. Тяжесть заболевания нельзя определять только числом тромбоцитов: индивидуальный геморрагический фенотип, возраст, сопутствующая патология, прием антитромботических средств и предшествующие кровотечения обладают самостоятельным прогностическим значением. Стандартизированная оценка кровоточивости делает наблюдение более воспроизводимым и помогает избежать как недостаточного, так и чрезмерного лечения.

Терапевтическая стратегия сместилась от длительной неспецифической иммуносупрессии к ограниченным курсам первой линии и выбору последующего механизма. ГКС и ВВИГ сохраняют значение для быстрого контроля, но не должны превращаться в хроническую токсичную поддержку. ТРО-РА обеспечивают высокую вероятность ответа без глобального подавления иммунитета; ритуксимаб дает шанс на период без постоянного лечения; фостаматиниб адресует *Syk*-зависимый фагоцитоз; спленэктомия остается наиболее надежным вариантом долговременной ремиссии у тщательно отобранных пациентов. Новые препараты, направленные на *FcRn*, *ВТК*, комплемент и десалирование, продолжают переводить патогенетические знания в клинические решения.

Следовательно, современное ведение ИТП должно быть персонализированным и динамичным. Оптимальный выбор определяется не формальной «линией» препарата, а сочетанием риска кровотечения и тромбоза, предполагаемого ведущего механизма, сопутствующих заболеваний, образа жизни и предпочтений пациента. Перспективным направлением остается поиск доступных биомаркеров, способных заранее различать *Fc*-зависимое разрушение, печеночный клиренс, *T*-клеточную цитотоксичность и недостаточность тромбоцитопоэза. До появления таких маркеров наиболее обоснованным остается последовательный клинико-патогенетический подход с регулярной оценкой эффективности, токсичности и качества жизни.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Захаров, С. Г. Иммунная тромбоцитопения: обзор литературы // Онкогематология. — 2024. — № 3. — URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/immunnaya-trombotsitopeniya-obzor-literatury>
2. Al-Samkari, H. et al. A modern reassessment of glycoprotein-specific direct platelet autoantibody testing in immune thrombocytopenia // Blood Advances. — 2020. — Vol. 4, no. 1. — P. 9–18. — DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000868.
3. Audia, S. et al. Pathogenesis of immune thrombocytopenia // Autoimmunity Reviews. — 2017. — Vol. 16, no. 6. — P. 620–632. — DOI: 10.1016/j.autrev.2017.04.012.
4. Bussel, J. et al. Fostamatinib for the treatment of adult persistent and chronic immune thrombocytopenia: results of two phase 3, randomized, placebo-controlled trials // American Journal of Hematology. — 2018. — Vol. 93, no. 7. — P. 921–930. — DOI: 10.1002/ajh.25125.
5. Chaturvedi, S. et al. Splenectomy for immune thrombocytopenia: down but not out // Blood. — 2018. — Vol. 131, no. 11. — P. 1172–1182. — DOI: 10.1182/blood-2017-09-742353.
6. Ghanima, W. et al. Thrombopoietin receptor agonists: ten years later // Haematologica. — 2019. — Vol. 104, no. 6. — P. 1112–1123. — DOI: 10.3324/haematol.2018.212845.
7. Ji, X. et al. T cell immune abnormalities in immune thrombocytopenia // Journal of Hematology & Oncology. — 2014. — Vol. 7. — Art. 72. — DOI: 10.1186/s13045-014-0072-6.

8. Li, J. et al. Desialylation is a mechanism of Fc-independent platelet clearance and a therapeutic target in immune thrombocytopenia // *Nature Communications*. — 2015. — Vol. 6. — Art. 7737. — DOI: 10.1038/ncomms8737.
9. Lucchini, E. et al. Rituximab in the treatment of immune thrombocytopenia: what is the role of this agent in 2019? // *Haematologica*. — 2019. — Vol. 104, no. 6. — P. 1124–1135. — DOI: 10.3324/haematol.2019.218883.
10. McMillan, R. et al. Suppression of in vitro megakaryocyte production by antiplatelet autoantibodies from adult patients with chronic ITP // *Blood*. — 2004. — Vol. 103, no. 4. — P. 1364–1369. — DOI: 10.1182/blood-2003-08-2672.
11. Mithoowani, S. et al. High-dose dexamethasone compared with prednisone for previously untreated primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis // *The Lancet Haematology*. — 2016. — Vol. 3, no. 10. — P. e489–e496. — DOI: 10.1016/S2352-3026(16)30109-0.
12. Mititelu, A. et al. Current understanding of immune thrombocytopenia: a review of pathogenesis and treatment options // *International Journal of Molecular Sciences*. — 2024. — Vol. 25, no. 4. — Art. 2163. — DOI: 10.3390/ijms25042163.
13. Najaoui, A. et al. Autoantibody-mediated complement activation on platelets is a common finding in patients with immune thrombocytopenic purpura (ITP) // *European Journal of Haematology*. — 2012. — Vol. 88, no. 2. — P. 167–174. — DOI: 10.1111/j.1600-0609.2011.01718.x.
14. Neunert, C. et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia // *Blood Advances*. — 2019. — Vol. 3, no. 23. — P. 3829–3866. — DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000966.
15. Neunert, C. et al. Severe bleeding events in adults and children with primary immune thrombocytopenia: a systematic review // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. — 2015. — Vol. 13, no. 3. — P. 457–464. — DOI: 10.1111/jth.12813.
16. Page, L. K. et al. The immune thrombocytopenic purpura (ITP) bleeding score: assessment of bleeding in patients with ITP // *British Journal of Haematology*. — 2007. — Vol. 138, no. 2. — P. 245–248. — DOI: 10.1111/j.1365-2141.2007.06635.x.
17. Provan, D. et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia // *Blood Advances*. — 2019. — Vol. 3, no. 22. — P. 3780–3817. — DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000812.
18. Rodeghiero, F. 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. — Vol. 113, no. 11. — P. 2386–2393. — DOI: 10.1182/blood-2008-07-162503.
19. Vianelli, N. et al. Refractory primary immune thrombocytopenia (ITP): current clinical challenges and therapeutic perspectives // *Annals of Hematology*. — 2022. — Vol. 101, no. 5. — P. 963–978. — DOI: 10.1007/s00277-022-04786-y.
20. Vianelli, N. et al. Splenectomy as a curative treatment for immune thrombocytopenia: a retrospective analysis of 233 patients with a minimum follow-up of 10 years // *Haematologica*. — 2013. — Vol. 98, no. 6. — P. 875–880. — DOI: 10.3324/haematol.2012.075648.