

В.Ю. Петров

## ВНУТРИВЕННЫЕ ИММУНОГЛОБУЛИНЫ — ПРЕПАРАТЫ ВЫБОРА В ТЕРАПИИ ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКОЙ ПУРПУРЫ У ДЕТЕЙ

Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ, Москва, РФ

В статье изложены современные представления об идиопатической тромбоцитопенической пурпуре (ИТП) детского возраста – вопросы этиопатогенеза, клинических проявлений и подходов к терапии. В разделе лечения ИТП акцент сделан на применении внутривенных иммуноглобулинов – обсуждаются как данные литературы, так и результаты собственных наблюдений (2683 ребенка различного возраста, страдающих ИТП, в период 2006–2015 гг.).

**Ключевые слова:** дети, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, внутривенные иммуноглобулины, глюкокортикоиды.

V.Y. Petrov

## INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULINS – THE DRUG OF CHOICE IN TREATMENT OF IMMUNE THROMBOCYTOPENIC PURPURA IN CHILDREN

Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russia

The article describes modern concepts of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) in childhood – etiology and pathogenesis questions, clinical manifestations and treatment strategies. Author emphasizes the use of intravenous immunoglobulin in ITP treatment, discusses literature data and results of their own observations (2683 children of different ages with ITP in 2006–2015).

**Keywords:** children, idiopathic thrombocytopenic purpura, intravenous immunoglobulins, glucocorticoids.

Первичная иммунная тромбоцитопения, ранее называемая идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП), является приобретенным аутоиммунным заболеванием, характеризующимся изолированной тромбоцитопенией.

У детей заболевание чаще начинается остро, обычно спустя 2–3 недели после перенесенной вирусной инфекции или иммунизации [1].

Заболевание одинаково часто встречается как у лиц мужского, так и женского пола. У детей, как правило, ИТП проявляется остро с выраженной клинической картиной (кожные геморрагии, кровотечения) на фоне значительной тромбоцитопении  $<30 \cdot 10^9/\text{л}$  [2].

Несмотря на то, что окончательно этиология ИТП до настоящего времени не установлена, за

последние годы был достигнут прогресс в понимании патогенеза развития ИТП. Представления о возникновении ИТП исключительно вследствие появления антитромбоцитарных антител (АТ), сопровождающегося повышенным разрушением тромбоцитов, были оспорены в ходе современных клинических и экспериментальных исследований. Выявлен более сложный механизм разрушения тромбоцитов с участием Т-лимфоцитов, которые играют существенную роль в этом процессе [3].

Проведенные Harrington в 1951 г. исследования впервые показали, что разрушение тромбоцитов при ИТП вызвано антитромбоцитарными АТ [4–6]. Обычно у большинства пациентов идентифицируются антитромбоцитарные АТ,

### Контактная информация:

Петров Виктор Юрьевич – д.м.н., зав. гематологическим отделением Морозовской ДГКБ ДЗМ  
Адрес: Россия, 119049, г. Москва, 4-й Добрынинский пер., 1/9  
Тел.: (495) 959-88-01,  
E-mail: petrovhemcentr@yandex.ru

Статья поступила 1.06.16,  
принята к печати 15.07.16.

### Contact Information:

Petrov Viktor Yurevich – MD., Head of Hematology Department, Morozov Children's City Clinical Hospital  
Address: Russia, 119049, Moscow, 4<sup>th</sup> Dobryninsky per., 1/9  
Tel.: (495) 959-88-01,  
E-mail: petrovhemcentr@yandex.ru

Received on Jun. 1, 2016,  
submitted for publication on Jul. 15, 2016.

направленные к гликопротеидам (GP) класса P<sub>b</sub>/IIIa и P<sub>b</sub>/IX [7, 8]. Однако необходимо отметить, что у 50% пациентов антитромбоцитарные АТ при ИТП не обнаруживаются, и, кроме того, выздоровление при ИТП может наблюдаться и, несмотря на наличие у пациентов повышенного уровня антитромбоцитарных АТ. В патогенезе ИТП также участвуют и Т-лимфоциты. Ряд исследований показал, что в процессе выработки антитромбоцитарных АТ В-лимфоцитами требуется помощь конкретных антигенов CD4+ Т-лимфоцитов (хелперов) [9–11]. Одним из доказательств участия Т-лимфоцитов является тот факт, что у больных хронической ИТП довольно часто отмечаются увеличение числа HLA DR+ Т-лимфоцитов, а также увеличение количества интерлейкина 2-рецепторов, увеличение соотношения Th1/Th2 и расширение моноклональных Т-лимфоцитов [12, 13]. Наконец, у пациентов с ИТП было установлено увеличение количества CD3+ Т-лимфоцитов, участвующих в клеточно-опосредованной цитотоксичности. Кроме того, у больных с активным течением ИТП было выявлено наличие цитотоксических Т-лимфоцитов против собственных тромбоцитов [14].

По нашим данным, основанным на наблюдении 388 детей с острой ИТП, у 92,6% пациентов отмечались повышение уровня CD3+ Т-лимфоцитов и уменьшение уровня CD4+ Т-лимфоцитов, а также увеличение CD19 В-лимфоцитов [2].

**Подавление иммунологической толерантности.** Появление антитромбоцитарных АТ и антитромбоцитарных цитотоксических Т-лимфоцитов является следствием потери антигенами иммунологической толерантности. Т-лимфоциты, опознав пептиды с помощью нативных GP<sub>Pb</sub>/IIIa при нормальном процессе, предотвращают проникновение их в тимус (негативный отбор), поскольку GP<sub>Pb</sub>/IIIa, как было показано, находятся на поверхности эпителиальных клеток и образуются из стромы тимуса в начале внутриутробной жизни. Вместе с тем, Fillion et al. показали, что аутоксичные Т-лимфоциты, направленные против GP<sub>Pb</sub>/IIIa, присутствуют в периферической крови всех здоровых лиц, это означает, что механизмы периферической толерантности имеют решающее значение для предотвращения активации аутоксичных Т-лимфоцитов. В ходе исследований по изучению механизмов иммунной защиты у пациентов с ИТП выявлены существенные моменты. Среди них – уменьшение количества CD4+CD25+ нормальных Т-лимфоцитов и нарушение их супрессивной активности по сравнению со здоровыми субъектами [15]. Кроме того, CD3+ Т-лимфоциты у пациентов с активным проявлением ИТП изменяют экспрессию генов, связанных с апоптозом, и в значительной степени более резистентны к кортикостероидной терапии по сравнению с обычными лимфоцитами [16].

Появление аутоАТ к тромбоцитам и их фагоцитоз считаются основным механизмом разрушения тромбоцитов при ИТП [17]. Как исследования *in vitro*, так и клинические исследования показали, что селезенка является основным местом образования аутоАТ к тромбоцитам, а также доминирующим органом, в котором происходит блокада Fc-рецепторов макрофагов IgG. В меньшей степени такая деактивация аутоАТ происходит в печени. Функционально имеется два различных класса Fc-рецепторов: активирующие и ингибирующие рецепторы, которые передают свои сигналы через иммунорецепторы-тирозинкиназы, соответственно активируя или ингибируя эти процессы. Клинические данные, наряду с информацией, полученной на моделях животных, свидетельствуют о том, что высокое сродство Fc $\gamma$ RI не играет существенную роль при ИТП [18]. С другой стороны, накопленные доказательства указывают на то, что рецепторы Fc $\gamma$ RIIA и Fc $\gamma$ RIIIa с низким уровнем сродства несут основную ответственность за удаление нагруженных АТ тромбоцитов [19].

Наличие АТ против GP P<sub>b</sub>/IX было связано с резистентностью к терапии внутривенными иммуноглобулинами (ВВИГ) как у моделей-мышей, так и в ретроспективной группе пациентов с ИТП. Эти результаты указывают на возможность прямой цитотоксичности и разрушение под этим влиянием тромбоцитов, а не только за счет АТ-зависимых Fc-рецепторов путем фагоцитоза макрофагов [20, 21].

Исследования *in vitro* представили доказательства о прямом цитотоксическом воздействии Т-лимфоцитов на тромбоциты [14]. Происходит ли подобное цитотоксическое действие Т-лимфоцитов по отношению к мегакариоцитам костного мозга в настоящее время остается неясным.

Данные ряда научных исследований аутологичных тромбоцитов с использованием меченого индия<sup>111</sup> показали значительную неоднородность тромбоцитов в кровотоке у пациентов с хронической ИТП. Несмотря на то, что продолжительность жизни тромбоцитов у большинства пациентов значительно снижалась, у некоторых исследуемых она лишь слегка уменьшалась. Кроме того, период обновления тромбоцитов часто был субнормальным, в целом только у 40% пациентов этот период сокращался [19]. На основании этого был сделан вывод, что антитромбоцитарные АТ оказывают влияние на созревание мегакариоцитов, что приводит к сокращению выработки тромбоцитов. *In vitro* исследования показали, что АТ, которые тропны к комплексу Gp<sub>Pb</sub>-IX-V, могут вызывать тромбоцитопению, препятствуя мегакариопозу и формированию протромбоцитов [22].

Исходя из приведенных выше механизмов возникновения ИТП, становится понятным и подход к терапии данного заболевания. Однако, несмотря на неоднократно проведенные рандо-

мизированные исследования, до сих пор не существует единого мнения по лечению ИТП, кроме того, у ряда пациентов побочные реакции от терапии могут превышать проблемы, вызванные самой ИТП [23]. При выборе терапии больным ИТП должны приниматься во внимание такие факторы, как возраст пациента, тяжесть заболевания, а также социальные условия больного.

В настоящее время все чаще применяется выжидательная тактика у пациентов с ИТП, даже имеющих риск кровотечений [24]. Что касается острой ИТП у детей, то, по нашему мнению, данный подход не оправдан, так как это может приводить как к осложнениям течения заболевания (появление угрожаемых жизни кровотечений и др.), так и к хронизации ИТП. Детям с выраженным геморрагическим синдромом (кожные геморрагии, кровотечения) и тромбоцитопенией менее  $30 \cdot 10^9/\text{л}$  показано назначение специфической терапии.

Стандартными препаратами первой линии для пациентов с ИТП являются ВВИГ и глюкокортикоиды (ГК).

Важным преимуществом ВВИГ в сравнении с ГК является его эффективность при использовании в urgentных ситуациях, развивающихся при ИТП.

ВВИГ – препарат нормального полиспецифического IgG, полученного из пула сывороток нескольких тысяч доноров, с таким же распределением по субклассам, как и в нормальной сыворотке, и периодом полувыведения около 3 недель. Механизм действия ВВИГ основан на подавлении активности антитромбоцитарных АТ. Положительный эффект иммуноглобулинов обусловлен блокадой Fc-рецепторов макрофагов, что уменьшает опсонизацию тромбоцитов и предотвращает их разрушение в кровеносном русле. Он также модулирует иммунный ответ путем усиления функции Т-клеток-супрессоров [2, 25, 26].

Современные препараты ВВИГ должны соответствовать требованиям ВОЗ, определенным в 1982 г.: минимум 1000 порций крови, минимум 90% IgG, нативный IgG (высокая активность Fc-фрагмента), нормальное деление IgG на подклассы, физиологичный период полураспада. Кроме того, ВВИГ должны иметь низкую антикомплементарную активность и двойную вирусинактивацию (чистый IgG).

Препараты ВВИГ должны отвечать следующим критериям: 1) обеспечение высокого уровня вирусной безопасности; 2) максимально сохраненная природная нативная структура иммуноглобулинов; 3) минимальное содержание полимеров, агрегированных частиц и активаторов прекалликреина. Важно обращать внимание на вспомогательные вещества в препарате ВВИГ: общеизвестно, что глицин признан лучшим и наиболее безопасным вспомогательным веществом, благодаря чему не только минимизируется возможность развития побочных эффектов, но и нет необходимости учитывать общую угле-

водную нагрузку на пациента, как это бывает в случаях применения в качестве стабилизатора мальтозы. Кроме того, известны аллергические реакции на мальтозу вплоть до развития анафилактикоидных реакций.

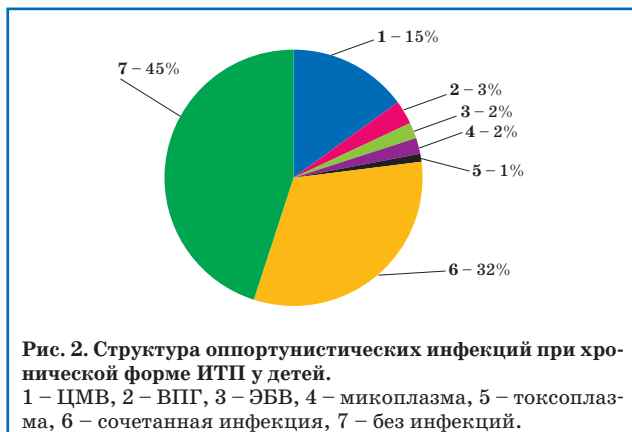
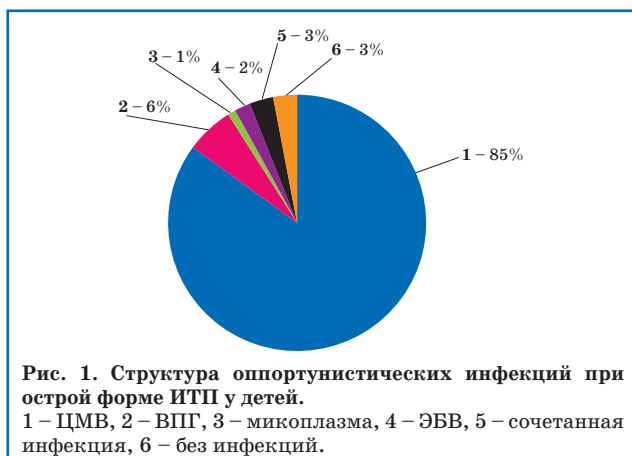
Из существующих в настоящее время препаратов ВВИГ всем критериям, предъявляемым к современным нормальным иммуноглобулинам человека, отвечает Интратект — иммуноглобулин человека нормальный последнего поколения, обладающий не только высокой иммунобиологической эффективностью, но и хорошей переносимостью. Интратект является единственным ВВИГ, в производстве которого впервые использована инновационная методика очищения белка — катионообменная хроматография, позволяющая, с одной стороны, максимально сохранить природную нативную структуру иммуноглобулинов, а с другой стороны, получить чистую фракцию антител IgG, свободную от полимеров, агрегированных частиц, активатора прекалликреина. Интратект выпускается в виде готового к применению изотонического раствора, не содержит сахара, в качестве вспомогательного вещества-стабилизатора содержит глицин, благодаря чему минимизирована возможность развития побочных эффектов после введения препарата.

Интратект до 37% обогащен фракцией IgG<sub>2</sub>, что по сравнению с другими ВВИГ повышает его противовирусную активность. Этот препарат содержит широкий спектр АТ к различным вирусам, в т.ч. к вирусам, относящимся к герпетической группе (вирус простого герпеса – ВПГ, цитомегаловирус – ЦМВ, Эпштейна–Барра вирус – ЭБВ и др.).

В настоящее время хорошо известно, что защита организма от инфекции в основном осуществляется иммунной системой. Важнейшей особенностью инфекционных агентов, как индукторов иммунного ответа, является их способность к размножению. Многие из них делятся в межклеточном пространстве, меньшее количество – внутри клеток хозяина. При внутриклеточной локализации микроорганизмы могут располагаться в цитоплазме, в цитоплазматических везикулах и на клеточной мембране.

Среди последних принято выделять, так называемые, оппортунистические инфекции. В эту группу входят такие микроорганизмы, как ВПГ, ЦМВ, ЭБВ, хламидии, микоплазма, токсоплазма и др. Наличие этих инфекционных агентов в организме человека усугубляет иммунодефицитные состояния и часто приводит к затяжному, хроническому течению ряда заболеваний.

Нами проведен анализ историй болезни 299 детей с впервые установленным диагнозом ИТП, находившихся на лечении в гематологическом отделении Морозовской ДГКБ [25]. Особый интерес представляли результаты исследования крови больных на оппортунистические (персистирующие) инфекции. Было отмечено, что у



детей с ИТП при наличии у них какого-либо возбудителя, входящего в группу оппортунистических инфекций, имела место тенденция к хроническому течению заболевания. Мы сравнили степень инфицированности у детей с острым и хроническим вариантами ИТП. Исследование проводилось всем больным в дебюте ИТП при поступлении в стационар.

Так, среди 162 детей с вариантом острой ИТП, включенных в наше исследование и обследованных на оппортунистические инфекции, различные персистирующие инфекции были выявлены только у 24 больных (14,8%), большей частью это были моноинфекции (рис. 1).

На рис. 1 видно, что у той части детей с острым вариантом течения ИТП, у которых были выявлены положительные титры к возбудителям латентной инфекции и у которых на фоне терапии был получен полный клинико-лабораторный эффект, чаще всего (в 6% случаев) выявлялось повышение титров IgG к ЦМВ в значениях, превышающих норму не более чем в 3 раза. Вдвое реже в группе этих больных отмечалось сочетание нескольких инфекций (у 3% пациентов).

Также нами были проанализированы результаты обследования крови на оппортунистические инфекции 137 детей, у которых течение ИТП приняло в дальнейшем хронический характер. Мы установили, что у 75 из 137 пациентов (54,7%) при обследовании были выявлены те или иные оппортунистические инфекции, что более чем в 3,5 раза чаще, чем у пациентов первой группы (рис. 2).

Как видно на рис. 2, у детей с ИТП, у которых на фоне терапии не была достигнута клинико-лабораторная ремиссия, при обследовании на оппортунистические инфекции в 11 раз чаще (у 32% детей), в отличие от первой группы, выявлялась сочетанная инфекция (ЦМВ, ВПГ, ЭБВ, хламидии и др.). На втором месте по частоте встречалась изолированная ЦМВ-инфекция (у 15% пациентов, тогда как в первой группе – у 6%). Значительно реже было отмечено наличие изолированного инфицирования ВПГ, ЭБВ, микоплазмой и токсоплазмой. У этих детей фиксировались высокие титры специфических IgG, превышавшие норму от 4 до 20 раз, а также повышение титров IgM к этим возбудителям в 2–3 раза, тогда как в первой группе пациентов нами было отмечено повышение титров только IgG, превышавших норму не более чем в 3 раза.

Основные данные обследования детей на оппортунистические инфекции с вариантами острой и хронической ИТП представлены в таблице.

Таким образом, полученные нами результаты проведенного исследования позволяют утверждать, что наличие в организме ребенка, страдающего ИТП, тех или иных маркеров оппортунистических инфекций, а чаще их сочетания в высоких титрах, может быть одним из факторов, приводящих к хроническому течению ИТП. Наиболее агрессивными являются возбудители из группы герпетических вирусов (ЦМВ, ЭБВ, ВПГ) в связи с их иммуносупрессивным действием на иммунную систему пациента.

Все вышеизложенное указывает на целесообразность использования препаратов ВВИГ, в частности Интраекта, в терапии ИТП у детей.

Применение ВВИГ позволяет быстро повысить уровень тромбоцитов в крови и тем самым снять угрозу такого опасного осложнения, как внутричерепное кровоизлияние. Эффект при применении ВВИГ достигается значительно быстрее (через 24–48 ч), чем при использовании ГК. Внутривенное введение больших доз иммуноглобулина при лечении больных ИТП успешно применяется в процессе подготовки к различным плановым операциям, в частности перед спленэктомией. В этих случаях назначают по 0,6 г/кг ежедневно в течение 3 дней, что приводит к росту числа тромбоцитов, после чего выполняется операция.

Существует несколько схем терапии ВВИГ. В обычной практике стандартная доза составляет от 1 до 2 г/кг/курс в течение 2–5 дней. По данным литературы, примерно у 80% пациентов при терапии ВВИГ достигается повышение уровня тромбоцитов более  $50 \cdot 10^9/\text{л}$ , из них более чем в половине случаев достигается полная ремиссия. Количество тромбоцитов повышается после первого дня терапии и, как правило, достигает максимального значения в течение первой недели после лечения. Однако такой эффект носит временный характер и сохраняется в течение не более 3–4 недель, после чего количество тром-

Таблица

## Данные клинико-лабораторного обследования на оппортунистические инфекции детей с ИТП

Показатели	Острая ИТП (n=162)	Хроническая ИТП (n=137)	Норма
Процент инфицированных	14,8	54,7	—
ЦМВ IgM, МЕ/мл IgG, МЕ/мл	1,32±0,14 25,7±5,63	2,17±0,54* 151,2±83,52*	до 1 до 15
ЭВВ IgM, МЕ/мл IgG, МЕ/мл	0,28±0,06 2,31±0,08	1,41±0,14* 4,55±0,61*	до 1 до 1
ВПГ IgM, МЕ/мл IgG, МЕ/мл	0,44±0,03 1,94±0,34	1,98±0,06* 3,04±0,17*	до 1 до 1
Микоплазма IgM, МЕ/мл IgG, МЕ/мл	12,46±0,65 19,31±0,22	15,38±0,12 45,7±3,47*	до 10 до 10
Токсоплазма IgM, МЕ/мл IgG, МЕ/мл	0,13±0,01 3,78±0,67	0,77±0,08* 7,31±0,58*	до 0,5 до 2

\*p&lt;0,05.

боцитов может снизиться до первоначального уровня [2, 25].

За период с 2005 по 2015 гг. нами наблюдались 2683 пациента с ИТП, в терапии у которых применялись как ГК, так и ВВИГ. Необходимо отметить, что в последние 5 лет в нашей практике препаратами выбора в первой линии терапии у детей с впервые выявленной ИТП являются ВВИГ. Ежегодно, начиная с 2010 г., для лечения ИТП нами используется до 60 л (3000 г) препаратов ВВИГ.

По результатам нашего исследования, терапия ВВИГ приводит к достижению клинико-гематологической ремиссии у 68% детей, страдающих ИТП. При этом клинико-лабораторный ответ на лечение не зависит от схемы введения препарата (1 или 2 г/кг/курс) и является индивидуальным для каждого пациента.

Согласно нашим результатам, максимальное количество тромбоцитов отмечается на 2–3-й день от момента введения ВВИГ, что соответствует литературным данным. Быстрый гемостатический эффект и повышение количества тромбоцитов на фоне введения ВВИГ указывают на необходимость его применения в терапии первой линии, особенно у пациентов с угрожающими жизни кровотечениями.

Наши результаты совпадают с данными других исследователей. Нами показано отсутствие связи рецидива ИТП с полом, возрастом и исходным уровнем тромбоцитов.

Нежелательные реакции при применении ВВИГ, проявляющиеся в виде лихорадки, тошноты, рвоты, были отмечены у 23% детей, получавших терапию ВВИГ. Эти данные совпадают с данными других авторов, указывающих на частоту развития побочных эффектов на фоне лечения ВВИГ приблизительно у 20% больных

[27]. Как показывают данные нашего исследования, указанные реакции не тяжелые и в большинстве случаев не требуют отмены терапии, но нуждаются в сопроводительной терапии (антипиретики и др.). По нашим наблюдениям при применении ВВИГ отсутствовали серьезные осложнения, требующие отмены препарата [25].

Таким образом, терапия ВВИГ является идеальной в случае необходимости быстрого повышения уровня тромбоцитов (при угрожающих жизни кровотечениях), а также может применяться в комплексе с ГС-терапией.

Другим вариантом первой линии терапии ИТП, как было отмечено ранее, являются ГС. Механизмы их действия при ИТП по-прежнему неясны, хотя, как известно, они уменьшают разрушение тромбоцитов, покрытых АТ, макрофагами; снижают выработку антитромбоцитарных АТ, а также укрепляют сосудистую стенку капилляров. На практике назначается преднизолон per os в дозе 2 мг/кг в день с учетом суточного ритма длительностью курса 3 недели с последующей постепенной отменой. Примерно 70% пациентов на фоне терапии ГК достигают полного или частичного ответа и в большинстве случаев в течение первой недели лечения [25].

Особый подход в плане терапии требуют пациенты с внутренними кровотечениями или выраженным кожным геморрагическим синдромом. Таким больным требуется госпитализация, с ограничением двигательного режима в связи с возможным усугублением кровотечений; следует избегать применения транквилизаторов, которые могут нарушать функцию тромбоцитов; проводить контроль АД и других необходимых показателей [2, 25]. Несмотря на отсутствие на сегодняшний день систематической оценки

эффективности различных схем терапии, всеми признается, что при ИТП в случае наличия угрожающих жизни кровотечений, лечебные мероприятия должны включать:

- ВВИГ в дозе 0,8–1 г/кг/сут, повторяется на следующий день, если количество тромбоцитов остается менее  $50 \cdot 10^9/\text{л}$ ;
- внутривенное введение метилпреднизолона в дозе 10 мг/кг/сут в течение 3 дней.

Показаниями к комбинированному применению ВВИГ и ГК являются:

- кровотечение из слизистых оболочек;
- обширные петехии, пурпура и экхимозы;
- симптомы и/или признаки внутренних кровотечений, в особенности внутричерепных.

Комбинированное применение этих препаратов приводит к более быстрому увеличению числа тромбоцитов, чем каждый препарат по отдельности.

### Заключение

Несмотря на то, что основные принципы патофизиологии развития ИТП известны уже более полувека, новые важные открытия были

сделаны сравнительно недавно. Понятия о патогенезе развития тромбоцитопении перешли от традиционных воззрений, что тромбоцитопения обусловлена выработкой аутоАТ к тромбоцитам, приводящих к их разрушению, к более сложным механизмам, при которых нарушение выработки тромбоцитов и их разрушение связаны также с Т-клеточным опосредованным воздействием. И эти процессы, как выяснилось, не менее важны и играют значительную роль в патофизиологии тромбоцитопении.

ИТП у детей часто является тяжелой, быстро прогрессирующей и трудно поддающейся лечению патологией. Стандартная терапия, включающая ГК, не всегда эффективна и нередко сопровождается выраженными побочными эффектами. Терапия ВВИГ является современной и безопасной альтернативой в лечении ИТП у детей. Несмотря на то, что затраты на лечение ВВИГ достаточно высоки, они окупаются возможностью достижения более выраженного лечебного эффекта в более короткие сроки, чем при применении, например, ГК и нередко бывают жизненно необходимыми.

### Литература

1. Петров В.Ю., Плахута Т.Г., Сосков Г.И. Вакциноиндуцированная острая тромбоцитопеническая пурпура у детей. Педиатрия. 2006; 6: 8–12.
2. Петров В.Ю., Сосков Г.И., Плахута Т.Г., Агеев Э.В. Современные представления о патофизиологии и терапии идиопатической тромбоцитопенической пурпуры. Педиатрия. 2009; 88 (4): 125–134.
3. Beardsley DS. ITP in the 21<sup>st</sup> century. Hematology (the Education Program of the American Society of Hematology). Sem. Hematol. 2006; 402–407.
4. Harrington WJ, Minnich V, Hollingsworth JW, et al. Demonstration of a thrombocytopenic factor in the blood of patients with thrombocytopenic purpura. J. Lab. Clin. Med. 1951; 38: 1–10.
5. Shulman NR, Marder VJ, Weinrach RS. Similarities between known antiplatelet antibodies and the factor responsible for thrombocytopenia in idiopathic purpura. Physiologic, serologic and isotopic studies. Ann. NY Acad. Sci. 1965; 124: 499–542.
6. van Leeuwen EF, vander Ven JT, Engelfriet CP, et al. Specificity of autoantibodies in autoimmune thrombocytopenia. Blood. 1982; 59: 23–26.
7. Mc Millan R, Wang L, Tani P. Prospective evaluation of the immunobead assay for the diagnosis adult chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP). J. Thromb. Haemost. 2003; 1: 485–491.
8. Brighton TA, Evans S, Castaldi P A, et al. Prospective evaluation of the clinical usefulness of an antigenspecific assay (MAIPA) in idiopathic thrombocytopenic purpura and other immune thrombocytopenias. Blood. 1996; 88: 194–201.
9. Semple JW. Immune pathophysiology of autoimmune thrombocytopenic purpura. Blood Rev. 2002; 16: 9–12.
10. Kuwana M, Kaburaki J, Ikeda Y. Autoreactive T cells to platelet GPIIb-IIIa in immune thrombocytopenic purpura. Role in production of anti-platelet autoantibody. J. Clin. Invest. 1998; 102: 1393–1402.
11. Kuwana M, Kaburaki J, Kitasato H, et al. Immuno-dominant epitopes on glycoprotein IIb-IIIa recognized by autoreactive T cells in patients with immune thrombocytopenic purpura. Blood. 2001; 98: 130–139.
12. Zhou B, Zhao H, Yang RC, et al. Multi-dysfunctional pathophysiology in ITP. Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2005; 54: 107–116.
13. Semple JW, Milev Y, Cosgrave D, et al. Differences in serum cytokine levels in acute and chronic autoimmune thrombocytopenic purpura: relationship to platelet phenotype and antiplatelet T-cell reactivity. Blood. 1996; 87: 4245–4254.
14. Olsson B, Andersson PO, Jernas M, et al. T-cell-mediated cytotoxicity toward platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Nature Med. 2003; 9: 1123–1124.
15. Liu B, Zhao H, Poon MC, et al. Abnormality of CD4(+) CD25(+) regulatory T cells in idiopathic thrombocytopenic purpura. Eur. J. Haematol. 2007; 78: 139–143.
16. Olsson B, Andersson PO, Jacobsson S, et al. Disturbed apoptosis of T-cells in patients with active idiopathic thrombocytopenic purpura. Thromb. Haemost. 2005; 93: 139–144.
17. Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. N. Engl. J. Med. 2002; 346: 995–1008.
18. Stasi R, Evangelista ML, Stipa L, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: current concepts in pathophysiology and management. Thrombosis and Haemostasis. 2008; 99 (1): 4–13.
19. Louwes H, Zeinali Lathori OA, Vellenga E, et al. Platelet kinetic studies in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Am. J. Med. 1999; 106: 430–434.
20. Webster ML, Sayeh E, Crow M, et al. Relative efficacy of intravenous immunoglobulin G in ameliorating thrombocytopenia induced by antiplatelet GPIIb/IIIa versus GPIIb/IIIa antibodies. Blood. 2006; 108: 943–946.
21. Go RS, Johnston KL, Bruden KC. The association between platelet autoantibody specificity and response to intravenous immunoglobulin G in the treatment of patients with immune thrombocytopenia. Haematologica. 2007; 92: 283–284.
22. Chang M, Nakagawa PA, Williams SA, et al. Immune thrombocytopenic purpura (ITP) plasma and purified ITP monoclonal autoantibodies inhibit megakaryocytopoiesis in vitro. Blood. 2003; 102: 887–895.
23. Portielje JE, Westendorp RG, Kluin-Nelemans HC, et al. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. Blood. 2001; 97: 2549–2554.
24. Bussel J. Treatment of immune thrombocytopenic purpura in adults. Sem. Hematol. 2006; 43: 3–10.
25. Петров В.Ю. Современные аспекты этиопатогенеза, клинического течения и терапии острой тромбоцитопенической пурпуры у детей: Автореф. дисс.... докт. мед. наук. М., 2005.
26. Lazarus AH, Crow AR. Mechanism of action of IVIG and anti-D in ITP. Transfus. Apher. Sci. 2003; 28: 249–255.
27. Kattamis AC, Shankar S, Cohen AR. Neurologic complications of treatment of childhood acute immune thrombocytopenic purpura with intravenously administered immunoglobulin G. J. Pediatr. 1997; 130: 281–283.