



<https://doi.org/10.34883/PI.2022.8.3.014>
УДК 616.155.291:612.017.]-053.2

Углова Т.А.

Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии
и иммунологии, Минск, Беларусь

Иммунная тромбоцитопения у детей: что мы знаем, что нам нужно знать

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 15.07.2022
Принята: 21.09.2022
Контакты: druglova@mail.ru

Резюме

Иммунная тромбоцитопения (ИТП) – это аутоиммунное заболевание, характеризующееся значительным снижением количества тромбоцитов вследствие их разрушения и нарушений тромбоцитопоеза. Наиболее типичными механизмами формирования клинической картины ИТП являются дисфункция первичного гемостаза и потеря иммунной толерантности как к тромбоцитам, так и к антигенам мегакариоцитов. Эта неоднородность в популяции пациентов и характеристиках затрудняет для клиницистов выбор подходящего терапевтического режима. Следовательно, жизненно важно понимать патологические механизмы, лежащие в основе заболевания, и учитывать различные факторы, включая возраст пациента, уровень тромбоцитов, сопутствующие заболевания и предпочтения пациента, прежде чем начинать терапию. В этом обзоре суммируются последние достижения в патофизиологии ИТП и дается всесторонний обзор текущих терапевтических стратегий, а также потенциальных будущих препаратов для лечения ИТП.

Ключевые слова: иммунная тромбоцитопения, тромбоциты, иммунная толерантность, мегакарицитопоез, лечение, агонисты тромбопоэтиновых рецепторов

Uglova T.

Republican Scientific and Practical Center of Children's Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Belarus

Immune Thrombocytopenia in Children: What We Know, What We Need to Know

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 15.07.2022

Accepted: 21.09.2022

Contacts: khoduleva@yandex.ru

Abstract

Immune thrombocytopenia (ITP) is an autoimmune disease characterized by a significant decrease in the number of platelets due to their destruction and thrombocytopoiesis disorders. The most frequent characteristics include dysfunction in primary haemostasis and loss of immune tolerance towards platelet as well as megakaryocyte antigens. This heterogeneity in patient population and characteristics make it challenging for the clinicians to choose appropriate therapeutic regimen. Therefore, it is vital to understand the pathomechanisms behind the disease and to consider various factors including patient age, platelet count levels, co-morbidities and patient preferences before initiating therapy. This review summarizes recent developments in the pathophysiology of ITP and provides a comprehensive overview of current therapeutic strategies as well as potential future drugs for the management of ITP.

Keywords: immune thrombocytopenia, platelets, immune tolerance, megakaryocytes, ITP treatment, thrombopoietin-receptor agonists

Иммунная тромбоцитопения (ИТП) представляет собой сложное и редкое ауто-иммунное заболевание крови, опосредованное антитромбоцитарными аутоантителами и антиген-специфическими Т-клетками, которые либо разрушают тромбоциты в периферической крови, в селезенке и печени, либо нарушают их продукцию в костном мозге, что приводит к снижению тромбоцитов и потенциальному повышенному риску кровотечений. ИТП может быть первичным состоянием при отсутствии других основных причин/нарушений и может быть вторичным, связанным или вызванным другими патологическими процессами, такими как инфекция, аутоиммунное заболевание, первичный иммунодефицит, злокачественное новообразование и т. п. В целом 80% случаев ИТП считаются первичными, вследствие нарушения иммунной толерантности, ведущего к аутоиммунному процессу, включающему как врожденный, так и адаптивный иммунный ответ.

Ежегодная заболеваемость детей ИТП составляет 1,9–6,4 на 100 000 детского населения [1]. Чаще всего заболевание у них скоротечно и может разрешиться спонтанно, в отличие от взрослых [2], но почти у 40% детей заболевание принимает хроническое течение. С точки зрения клинической картины, ответа на лечение, частоты и длительности ремиссии педиатрическая популяция пациентов с ИТП крайне неоднородна [3].



Несмотря на почти 300-летнюю историю, точные механизмы, лежащие в основе иммунного ответа хозяина, направленного против собственных тромбоцитов и приводящего к ИТП, все еще не до конца понятны. С января 2019 года по настоящее время по патофизиологии ИТП опубликовано около 50 работ, что свидетельствует о сложности, многогранности и неоднозначности патофизиологии этого заболевания. Исторические эксперименты, проведенные Харрингтоном и Хооллингсвортом в 1950 году, и последующие исследования подтвердили иммунологическую природу заболевания.

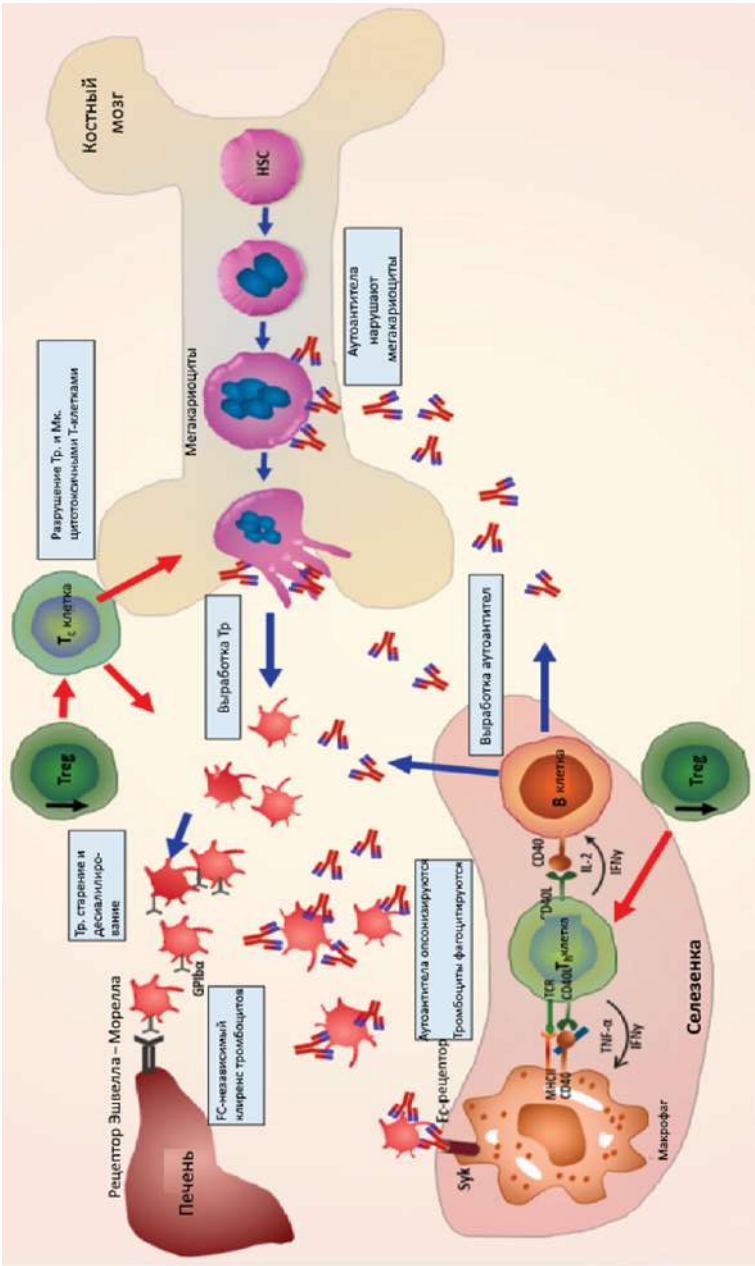
Интегративный взгляд на патогенез ИТП представлен на рисунке.

В настоящее время доказано, что ограниченные клоны В-клеток вырабатывают антитела к ограниченному антигенному репертуару – в основном к эпитопам GPIIb/IIIa (рецептор фибриногена), GPIb-IX (фактор Виллебранда). Опсонизация антител к гликопротеидам GPIIb/IIIa приводит к фагоцитозу тромбоцитов макрофагами селезенки посредством взаимодействия с гамма-рецепторами Fc (FcγR) и рецепторами комплемента. Важную роль в сигнальном пути IgG/FcγR играет тирозинкиназа селезенки (Syk), представляющая собой цитозольную нерецепторную протеинтирозинкиназу (PTK), которая экспрессируется в В-клетках, моноцитах, макрофагах, тучных клетках и нейтрофилах.

Активация классического пути комплемента участвует в опсонизации тромбоцитов, а также в их гибели за счет комплементзависимой цитотоксичности [4].

Разрушение тромбоцитов опосредуется и независимым от FcγR путем, включающим десиалирование тромбоцитов, которое способствует их связыванию с рецептором Эшвелла – Морелла и клиренсу в печени. На мышинной модели показано, что аутореактивные антитела против GPIb путем рекрутирования нейраминидазы-1 на мембране тромбоцитов запускают десиалирование тромбоцитов. Десиалированные тромбоциты распознаются рецепторами Эшвелла – Морелла гепатоцитов, что приводит к их удалению из кровотока и выработке тромбопоэтина (ТПО), основного фактора продукции тромбоцитов мегакариоцитами. Было показано, что осельтамивир, ингибитор нейраминидазы-1, уменьшает тромбоцитопению в этой модели [5]. Но у людей дихотомии между механизмами действия анти-GPIb/IX и анти-GPIIb/IIIa антител, вероятно, нет. Показано, что анти-GPIIb/IIIa антитела также вызывают десиалирование тромбоцитов у людей по механизму, требующему перекрестного связывания с FcγRIIA тромбоцитов, который не экспрессируется у мышей. Сложность усугубляется тем, что десиалирование, опосредованное антителами, может воздействовать на мегакариоциты и снижать образование протромбоцитов, причем это нарушение устраняется сиализацией [5]. В целом десиалирование, по-видимому, участвует как в разрушении, так и в продукции тромбоцитов и взаимосвязано с более низким количеством тромбоцитов и рефрактерностью к обычным методам лечения [5–7]. Могут ли ингибиторы сиализиды представлять интерес в качестве дополнительной терапии, еще предстоит подтвердить.

Аутоиммунный ответ развивается и в костном мозге с участием мегакариоцитов, экспрессирующих гликопротеиды, аналогичные тромбоцитарным, и распознаваемых антитромбоцитарными антителами. Вследствие этого мегакариоциты подвергаются комплементзависимому цитолизу и фагоцитозу макрофагами, экспрессирующими гамма-рецептор Fc (FcγR) [8]. Антитела могут вызывать апоптоз мегакариоцитов за счет активации PI3 K/Act [8]. В дополнение к этому анти GPIIb/IIIa и анти GPIb-IX антитела снижают продукцию и созревание мегакариоцитов.



Патогенез ИТП (адаптировано Kashiwagi H. et al. [4])
Pathogenesis of ITP (adapted by Kashiwagi H. et al. [4])
Графическое представление патофизиологии иммунной тромбоцитопении (ИТП), иллюстрирующее участие нескольких иммунных клеток. Нарушение регуляторных Т-клеток приводит к нарушению регуляции опосредованной Т-хелперами активации В-клеток, в свою очередь, в избытке продуцирующей аутоантитела, что приводит к опсонизации, фагоцитозу и активации комплемента, децелированию и, наконец, разрушению тромбоцитов. Аутоантитела дополнительно препятствуют созреванию мегакариоцитов (мегакариопоэз), а аутореактивные цитотоксические Т-клетки разрушают мегакариоциты и тромбоциты

Примечания: Тreg – Т-регуляторные клетки; Тс – Т-супрессоры; Тр – тромбоциты; Мк – мегакариоциты; В-клетка – В-лимфоциты; Syk – тирозинкиназа селезенки.



В настоящее время признано, что ИТП является преимущественно «заболеванием Т-лимфоцитов». Роль CD4⁺ лимфоцитов (Т-хелперов, Th) в развитии ИТП была известна в течение многих лет. Они распознают соответствующие пептидные антигены на антигенпрезентирующих клетках: дендритных (ДК), макрофагах, В-клетках, тромбоцитах, мегакариоцитах. Антигенпрезентирующая способность макрофагов первичного звена, ответственного за разрушение тромбоцитов, увеличивается вследствие их активации воспалительными цитокинами. Возникает ситуация, когда макрофаги не только разрушают опсонизированные антителами тромбоциты, но и представляют аутоантигены тромбоцитов аутореактивным Т-хелперным (Th) лимфоцитам.

ДК при ИТП стимулируют пролиферацию аутореактивных Т-клеток вследствие снижения числа плазмоцитоидных ДК и снижения интерферона-1 [9].

Как и при большинстве аутоиммунных заболеваний, у пациентов с ИТП выявлен дисбаланс между провоспалительным и противовоспалительным ответом с поляризацией Th в сторону Th1 [11] и Th17 [10, 11], что связано с количественным или функциональным [12] дефицитом регуляторных Т-клеток (Treg). Этот дефицит Treg способствует поддержанию аутоиммунного процесса, так как приводит к активации В-лимфоцитов и повышенному образованию антител. Количество Treg увеличивается в ответ на терапию ритуксимабом [13] или дексаметазоном [14]. Точно так же ответ на ритуксимаб связан с реверсированием поляризации Th1 [15].

Роль цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8⁺) и их способность лизировать тромбоциты при ИТП была установлена в начале 2000-х годов [16]. Увеличение количества CD8⁺ лимфоцитов выявлено у пациентов, которые не реагируют на терапию ритуксимабом, что свидетельствует о Т-клеточно-опосредованном, а не о В-клеточно-опосредованном у них заболевании [17].

Помимо периферического разрушения тромбоцитов, CD8⁺ лимфоциты непосредственно влияют и на мегакариоциты, вызывая их разрушение, что подтверждается более высоким рекрутированием CD⁺ клеток в костном мозге, обусловленным хемокином фракталкином, который связывается с CX3CR1, экспрессируемым цитотоксическими клетками.

У пациентов с ИТП уровни ТПО не соответствуют выраженности тромбоцитопении, что, в принципе, обусловлено его физиологической регуляцией. ТПО активирует мегакариоциты путем связывания с рецептором ТПО (сMpl), который также экспрессируется и тромбоцитами [18]. При ИТП пул тромбоцитов, попадающих в кровоток, увеличен, что позволяет связывать большее количество ТПО с тромбоцитами, которые впоследствии быстро разрушаются. Это приводит к более низким концентрациям ТПО у пациентов с ИТП по сравнению с пациентами с аналогичным количеством тромбоцитов, страдающими апластической анемией. Поэтому пациенты с ИТП являются кандидатами для лечения агонистами тромбопоэтиновых рецепторов.

Знание патогенеза ИТП является ключом к разработке новых и целенаправленных методов лечения.

Текущие методы лечения ИТП вместе с новыми, недавно лицензированными или находящимися на стадии изучения, обобщены в табл. 1.

За последние пять лет опубликованы основные региональные и международные руководства с обновленными рекомендациями по менеджменту ИТП у детей и взрослых [19–21]:

Таблица 1
Современные и новые методы лечения ИТП
Table 1
Modern and new methods of treatment of ITP

Терапия	Цель / механизм действия	Лекарственное средство	Стадия разработки
Стероиды	Широкое действие на иммунные клетки (макрофаги, Т- и В-клетки), ограничивающее разрушение тромбоцитов	Преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон	Лицензирован
Препараты иммуноглобулина для внутривенного введения	Сложное многогранное воздействие на иммунную систему: снижение деструкции тромбоцитов за счет блокады Fc-рецепторов, нормализация Т- и В-клеточных взаимодействий, модуляция состава В-лимфоцитов, угнетение активности комплемента, идиотипическое угнетение патологических антител		Лицензирован
Агонисты тромбопоэтиновых рецепторов	Увеличивают продукцию тромбоцитов	Ромиплостим, эльтромбопаг, аватромбопаг	Лицензирован
Иммуносупрессия	Ингибиторы Т- и В-клеток	Азатиоприн, микофенолат мофетил, циклофосфамид, винкристин	Использование офф-лейбл (не по прямому назначению)
Сук-ингибиторы	Уменьшение разрушения тромбоцитов за счет ингибирования фагоцитоза макрофагами	Фостаматиниб	Лицензирован в США и ЕС
ВТК-ингибиторы	Уменьшение разрушения тромбоцитов за счет ингибирования фагоцитоза макрофагами	Рилзаврутиниб	Фаза III NCT04562766
FcRn-блокатор	Увеличение клиренса антитромбоцитарных антител	Розаноликсизумаб	Фаза III NCT00718692
Ингибиторы нейраминидазы	Снижение десалирования тромбоцитов	Озельтамивир	Фаза II NCT01965626
C1s-ингибитор	Снижение комплементзависимой цитотоксичности	Сутимлимаб	Фаза II NCT04669600

- рабочая группа европейских гематологических обществ Германии, Австрии и Швейцарии обновила свои руководящие принципы в 2018 году на основе всех публикаций по ИТП у взрослых и детей до ноября 2017 г. [19];
- на основе критического анализа публикаций до июля 2018 года рабочая группа в составе 22 ведущих мировых экспертов в области ИТП разработала и опубликовала в 2019 году новые обновленные международные рекомендации по диагностике и лечению ИТП у взрослых и детей [10];
- Американское общество гематологов (ASH) опубликовало обновление руководящих принципов 2011 г. для ИТП, состоящее из 21 рекомендации, которые были подготовлены мультidisциплинарной группой из 17 экспертов на основе анализа опубликованных данных до мая 2017 года [21].



Понимание того, как применять эти руководства на практике, является проблемой, с которой сталкиваются все врачи. Как отмечается в самих руководствах, важно осознавать, что международные рекомендации не предназначены и не могут быть истолкованы как стандарт оказания медицинской помощи. Клиницисты должны принимать решения на основе клинических данных каждого отдельного пациента. Решения могут быть ограничены реалиями конкретного клинического учреждения и местными ресурсами, включая, помимо прочего, политику учреждения, временные ограничения или доступность лечения [21]. Международные руководящие принципы не могут быть в полной мере совершенными из-за редкости ИТП, недостаточности сравнительных данных и отсутствия новых данных для старых методов терапии. Помимо этого, многие рекомендации «основаны на очень низкой уверенности в свидетельстве эффективности» [20, 21].

Основные принципы менеджмента ИТП у детей

1. **Диагностика.** ИТП следует диагностировать только в том случае, если количество тромбоцитов неоднократно ниже $100 \times 10^9/\text{л}$. При первичном выявлении тромбоцитопении обязательно исследование мазка крови. Выявление изолированной тромбоцитопении при наличии нормальных параметров лейкоцитов и эритроцитов обычно достаточно для первоначального диагноза. Степень дальнейшего диагностического обследования зависит от тяжести и течения болезни. При стойкой ИТП обязательно исключить вторичную ИТП (первичные иммунодефициты, ВИЧ, системные заболевания соединительной ткани, аутоиммунные заболевания, врожденные и приобретенные заболевания, обусловленные костномозговой недостаточностью, вирусные инфекции и т. д.).
2. **Цель терапии.** Предупреждение риска геморрагических осложнений путем повышения числа тромбоцитов до безопасного уровня с использованием минимально токсических методов, т. е. лечение должно быть индивидуализировано для конкретного пациента, должно быть достаточным, чтобы предотвратить тяжелое кровотечение, но в то же время быть минимальным и способным оптимизировать качество жизни, связанное со здоровьем.

Решение о начале лечения следует принимать, основываясь не только на склонности к кровотечению и количестве тромбоцитов. Индивидуальные факторы (возраст пациента и сопутствующие заболевания, риск получения травмы, грамотность родителей и самого пациента в отношении здоровья, психосоциальные факторы, территориальная доступность амбулаторной и стационарной медицинской помощи) также надо принимать во внимание.

3. **Показания к госпитализации.** Руководящие принципы ASH 2019 поддерживают амбулаторное лечение детей с бессимптомным течением или геморрагическим синдромом 0–1-й степени независимо от количества тромбоцитов. Стационарное лечение необходимо детям с кровотечением из слизистых оболочек и с риском развития более серьезных или опасных для жизни кровотечений.

Госпитализация показана пациентам детского возраста при наличии риска развития серьезных или опасных для жизни кровотечений, при отдаленности проживания и отсутствии гарантии последующего ежедневного наблюдения до достижения гемостатического уровня тромбоцитов, при наличии социальных проблем, при изменении поведения, при сомнении в диагнозе.

4. Терапией первой линии у пациентов детского возраста являются глюкокортикоиды и препараты иммуноглобулина для внутривенного введения. Режимы глюкокортикоидной терапии различны и зависят от предпочтений врача. Отсутствуют рандомизированные проспективные клинические исследования по преимуществу какого-либо режима. Тенденция международной практики – короткие курсы глюкокортикоидов [20, 21].

Современная тактика в отношении дозы иммуноглобулина для внутривенного введения – 1 г/кг однократно, при необходимости повторение дозы. Режим введения 0,4 г/кг/сутки в течение 5 дней, указанный во многих инструкциях по применению препаратов иммуноглобулина, тоже имеет право на жизнь. При таком режиме реже возникают побочные явления, однако эффект наступает раньше при применении больших доз.

5. Вторая линия терапии включает применение агонистов тромбопоэтиновых рецепторов, ритуксимаба и спленэктомия. Агонисты тромбопоэтиновых рецепторов должны применяться у детей до применения ритуксимаба и спленэктомии, а ритуксимаб – до спленэктомии [20, 21].

В Республике Беларусь на сегодняшний день зарегистрированы два препарата агонистов тромбопоэтиновых рецепторов. Их характеристика представлена в табл. 2.

В рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях каждого из этих агентов у 70–95% пациентов с хронической ИТП, у которых была неэффективна терапия 1-й линии, повышался уровень тромбоцитов в течение 1–2 недель, а у 40–60% – сохранялся при постоянном лечении. Ретроспективные и проспективные когортные

Таблица 2
Характеристика препаратов агонистов тромбопоэтиновых рецепторов
Table 2
Characteristics of thrombopoietin receptor agonist drugs

Признак	Эльтромбопаг	Ромиплостим
Структура	Маленькая молекула	Пептид
Участок связывания	Трансмембранный и юкстамембранный домены рецептора тромбопоэтин	Трансмембранный и юкстамембранный домены рецептора тромбопоэтин
Действие через сигнальные пути	JAK2/STAT5 PI3K/Akt ERK	JAK2/STAT5 PI3K/Akt ERK STAT3
Эффект на мегакариocyты (МК)	Ранние МК (в том числе CD41-) поздние МК	Ранние МК (в том числе CD41-) поздние МК
Назначение	Перорально	Подкожно
Кратность приема	Ежедневно	Еженедельно
Связь с пищей	Да	Нет
Исследуемые показания	Первая линия терапии ИТП. Неонатальная тромбоцитопения. Предоперационная подготовка у пациентов с ИТП	Первая линия терапии ИТП. Химиоиндуцированная тромбоцитопения. Предоперационная подготовка у пациентов с ИТП. Периоперационная тромбоцитопения



исследования показали, что 30% пациентов сохраняют ответ после отмены терапии агонистами тромбопоэтиновых рецепторов [22].

Ритуксимаб является наиболее широко используемым иммуномодулятором у пациентов с ИТП. Метаанализ рандомизированных контролируемых испытаний показал значительно более высокую частоту полного ответа через 6 месяцев после терапии ритуксимабом, чем глюкокортикоидами. Ответ на ритуксимаб обычно наблюдается в течение 1–8 недель. У 50% пациентов ремиссия сохраняется более 2 лет [23].

Разрабатываемые новые стратегии терапии рефрактерных форм ИТП (табл. 1) лицензированы или проходят клинические испытания у только у взрослых. Будут ли они полезны в педиатрии, покажет время.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Иммунная тромбоцитопения – аутоиммунное заболевание с гетерогенным патофизиологическим механизмом, которым и объясняется разнообразие ответов на лечение. Это затрудняет стандартизацию терапевтических стратегий. Лечение ребенка с ИТП должно быть индивидуальным для каждого пациента, минимальным, способным предотвращать тяжелое кровотечение и оптимизировать качество жизни, связанное со здоровьем.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Yong M., Schoonen W.M., Li L., Kanas G., Coalson J., Mowat F., Fryzek J., Kaye J.A. (2010) Epidemiology of paediatric immune thrombocytopenia in the General Practice Research Database. *Br J Haematol.*, vol. 149 (6), pp. 855–864.
2. Despotovic J.M., Grimes A.B. (2018) Pediatric ITP: is it different from adult ITP? *Hematology*, no 1, pp. 405–411.
3. Terrell D.R., Beebe L.A., Vesely S.K., Neas B.R., Segal J.B., George J.N. (2010) The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: a critical review of published reports. *Am J Hematol.*, vol. 85, pp. 174–180.
4. Kashiwagi H., Tomiyama Y. (2013) Pathophysiology and management of primary immune thrombocytopenia. *Int. J. Hematol.*, vol. 98, pp. 24–33. doi: 10.1007/s12185-013-1370-4
5. Marini L., Zlamal J., Faul C. (2021) Autoantibody-mediated desialylation impairs human thrombopoiesis and platelet lifespan. *Haematologica*, vol. 106, pp. 196–207.
6. Tao L., Zeng Q., Li J. (2017) Platelet desialylation correlates with efficacy of first-line therapies for immune thrombocytopenia. *J Hematol Oncol*, vol. 10, p. 46.
7. Revilla N., Corral J., Micano A. (2019) Multirefractory primary immune thrombocytopenia; targeting the decreased sialic acid content. *Platelets*, vol. 30, pp. 743–751.
8. Kiefel V., Freitag E., Kroll H. (1996) Platelet autoantibodies (IgG, IgM, IgA) against glycoproteins IIb/IIIa and Ib/IX in patients with thrombocytopenia. *Ann Hematol.*, vol. 72, pp. 280–28.
9. Catani L., Sollazzo D., Trabanelli S. (2003) Decreased expression of indoleamine 2,3-dioxygenase 1 in dendritic cells contributes to impaired regulatory T cell development in immune thrombocytopenia. *Annals of Hematology*, vol. 92, pp. 67–78.
10. Semple J.W., Milev Y., Cosgrave D. (1996) Differences in serum cytokine levels in acute and chronic autoimmune thrombocytopenic purpura: relationship to platelet phenotype and antiplatelet T-cell reactivity. *Blood*, vol. 87, pp. 4245–4254.
11. Zhang J., Ma D., Zhu X. (2009) Elevated profile of Th17, Th1 and Tc1 cells in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Haematologica*, vol. 94, pp. 1326–1329.
12. Sakakura M., Wada H., Tawara I. (2007) Reduced Cd4+Cd25+ T cells in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Thromb Res.*, vol. 120, pp. 187–193.
13. Stasi R., Cooper N., Del Poeta G. (2008) Analysis of regulatory T-cell changes in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura receiving B cell-depleting therapy with rituximab. *Blood*, vol. 112, pp. 1147–1150.
14. Ling Y., Cao X., Yu Z. (2007) Circulating dendritic cells subsets and CD4+Foxp3+ regulatory T cells in adult patients with chronic ITP before and after treatment with high-dose dexamethasone. *Eur J Haematol.*, vol. 79, pp. 310–316.
15. Nishimoto T., Kuwana M. (2013) CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells in the pathophysiology of immune thrombocytopenia. *Semin Hematol.*, vol. 50 (suppl. 1), pp. 43–49.
16. Olsson B., Andersson P.O., Jernäs M. (2003) T-cell-mediated cytotoxicity toward platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Nat Med.*, vol. 9, pp. 1123–1124.
17. Audia S., Rossato M., Trad M. (2017) B cell depleting therapy regulates splenic and circulating T follicular helper cells in immune thrombocytopenia. *J Autoimmun.*, vol. 77, pp. 89–95.
18. Kuter D.J., Beeler D.L., Rosenberg R.D. (1994) The purification of megapoietin: a physiological regulator of megakaryocyte growth and platelet production. *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 91, pp. 11104–11108.

19. Matzdorff A., Meyer O., Ostermann H., Kiefel V., Eberl W., Kuhne T., Pabinger I., Rummel M. (2018) Immune thrombocytopenia - current diagnostics and therapy: recommendations of a Joint Working Group of DGHO, OGHO, SGH, GPOH, and DGTI. *Oncol Res.Treat.*, vol. 41 (Suppl 5), pp. 1–30. Available at: <https://doi.org/10.1159/000492187>
20. Provan D., Arnold D.M., Bussel J.B., Chong B.H., Cooper N., Gernsheimer T., Ghanima W., Godeau B., Gonzalez-Lopez T.J., Grainger J., Hou M., Kruse C., McDonald V., Michel M., Newland A.C., Pavord S., Rodeghiero F., Scully M., Tomiyama Y., Wong R.S., Zaja F., Kuter D.J. (2019) Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv.*, vol. 22, pp. 3780–3817.
21. Neunert C., Terrell D.R., Arnold D.M., Buchanan G., Cines D.B., Cooper N., Cuker A., Despotovic J.M., George J.N., Grace R.F., Kuhne T., Kuter D.J., Lim W., McCrae K.R., Pruitt B. (2019) American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv.*, vol. 23, pp. 3829–3866.
22. Zhang J., Liang Y., Ai Y., Xie J., Li Y., Zheng W. (2017) Thrombopoietin-receptor agonists for children with immune thrombocytopenia: a systematic review. *Expert Opin Pharmacother.*, vol. 18, pp. 1543–1551. doi: 10.1080/14656566.2017.1373091. Epub 2017 Sep 4.
23. Ayad N., Grace R., Sankar H. (2021) Thrombopoietin receptor agonists and rituximab for treatment of pediatric immune thrombocytopenia: A systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials. *Pediatric Blood & Cancer*, vol. 63. doi: 10.1002/pbc.29447