

35. Takano K., Yamasaki H., Kawabe K. Imipramine induces brain-derived neurotrophic factor mRNA expression in cultured astrocytes. *J. Pharmacol. Sci.* 2012;120:176-186. <https://doi.org/10.1254/jphs.12039fp>
36. Kajitani N., Hisaoka-Nakashima K., Morioka K. Antidepressant action astrocytes leading to an increase in the expression of neurotrophic/growth factors: differential regulation of FGF-2 by noradrenaline. *PLoS One.* 2012;7(12):e51197. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0051197>
37. Arott V., Peters M., Erfurth A. S 100B and response to treatment in major depression: a pilot study. *Eur. Neuro-psychopharmacol.* 2003;13:235-239. [https://doi.org/10.1016/s0924-977x\(03\)00016-6](https://doi.org/10.1016/s0924-977x(03)00016-6)
38. Quesseveur G., Portal B., Basile J. A. Attenuated levels of hippocampal connexin 43 and its phosphorylation correlate with antidepressant- and anxiolytic-like activities in mice. *Front. Cell Neurosci.* 2015;22:490-498. <https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00490>
39. Di Benedetto B., Malik V. A., Begum S. Fluoxetine requires the end feet protein aquaporin-4 to enhance plasticity of astrocyte processes. *Front. Cell Neurosci.* 2016;10:338-346. <https://doi.org/10.3389/fncel.2016.00008>
40. Kong H., Zeng X. N., Fan Y. Aquaporin-4 knockout exacerbates corticosteron-induced depression by inhibiting astrocyte function and hippocampal neurogenesis. *CNS Neurosci. Ther.* 2014;20:391-402. <https://doi.org/10.1111/cns.12222>
41. Chen L., Wang X., Lin Z. X. Preventive effects of ginseng total saponins on chronic corticosterone-induced impairment in astrocytes structural plasticity and hippocampal atrophy. *Phytother. Res.* 2017;31:1341-1348. <https://doi.org/10.1002/ptr.5859>
42. Xia C. Y., Chu S. F., Zhang Ginsenoside S. Rg1 alleviates corticosterone-induced dysfunction of gap junctions in astrocytes. *J. Ethnopharmacol.* 2017;208: 207-213.

Сведения об авторе

Арушанян Эдуард Бениаминович, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой фармакологии; тел.: (8652)353429; e-mail: eduard.arush@mail.ru

© Л. И. Дворецкий, В. В. Резван, 2021
УДК 616.127-005.8
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16024>
ISSN – 2073-8137

ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА ПРИ ПЕРВИЧНОЙ ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ

Л. И. Дворецкий, В. В. Резван

Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Российская Федерация

TREATMENT TACTICS FOR ACUTE CORONARY SYNDROME IN PRIMARY IMMUNE THROMBOCYTOPENIA

Dvoretzkiy L. I., Rezvan V. V.

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Russian Federation

Обзор литературы посвящен тактике лечения больных острым коронарным синдромом при тромбоцитопении.

Ключевые слова: первичная иммунная тромбоцитопения, острый коронарный синдром

The article is devoted to the treatment of patients with acute coronary syndrome in thrombocytopenia.

Keywords: primary immune thrombocytopenia, acute coronary syndrome

Для цитирования: Дворецкий Л. И., Резван В. В. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА ПРИ ПЕРВИЧНОЙ ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2021;16(1):91-96. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16024>

For citation: Dvoretzkiy L. I., Rezvan V. V. TREATMENT TACTICS FOR ACUTE CORONARY SYNDROME IN PRIMARY IMMUNE THROMBOCYTOPENIA. *Medical News of North Caucasus.* 2021;16(1):91-96. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16024> (In Russ.)

ГИТ – гепарин-индуцированная тромбоцитопения
ИГП IIb/IIIa – ингибитор гликопротеина IIb/IIIa
ИТП – иммунная тромбоцитопения
НМГ – низкомолекулярные гепарины
ОКС – острый коронарный синдром
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ПИТ – первичная иммунная тромбоцитопения
ТЦП – тромбоцитопения
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство
ESC – Европейское общество кардиологов

Тромбоцитопения (ТЦП) является междисциплинарной проблемой, с которой сталкиваются врачи всех специальностей. Особое место она занимает в практике кардиолога, поскольку современные методы лечения кардиологических больных включают антитромбоцитарные и антикоагулянтные препараты, инвазивные вмешательства (чрескожные вмешательства на коронарных сосудах (ЧКВ) с установкой стентов), которые требуют пожизненного использования антитромботических препаратов.

Одной из причин ТЦП, является первичная иммунная ТЦП, ранее обозначавшаяся как «идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура». Первичная иммунная тромбоцитопения (ПИТ) – это аутоиммунное заболевание, обусловленное выработкой антител к структурам мембраны тромбоцитов и их предшественников – мегакариоцитов, что вызывает не только повышенную деструкцию тромбоцитов, но и неадекватный тромбоцитопоз, характеризующийся изолированной тромбоцитопенией ниже $100,0 \times 10^9/\text{л}$. Геморрагического синдрома при этом может не быть либо будут иметься геморрагические проявления различной степени выраженности. Заболеваемость ИТП в мире составляет 1,6–3,9 случая на 100 000 населения в год, распространенность колеблется от 4,5 до 20 случаев на 100 000 населения [1].

Тромбозы у больных ПИТ

Наблюдение за больными ПИТ выявило парадоксальный на первый взгляд факт. Эти пациенты, склонные к повышенной кровоточивости, оказались не защищены от развития тромботических процессов. Впервые на это было обращено внимание при анализе 205 взрослых больных ПИТ, среди которых у 5 % были зарегистрированы тромботические или ишемические события [2]. Оказалось, что больные с ПИТ не только не застрахованы от развития тромботических осложнений, но имеют повышенный риск развития ОКС, венозных тромбозов, ТЭЛА, ишемических инсультов.

За первое десятилетие нашего столетия было опубликовано пять эпидемиологических исследований о более высокой частоте венозных тромбозов у больных ПИТ по сравнению с группой пациентов с нормальными показателями тромбоцитов. Развитие тромботических процессов у больных ПИТ стало предметом специальных исследований и породило концепцию «тромбоцитопенической тромбофилии», озвученной в специальной статье под названием: «Является ли иммунная тромбоцитопения (ИТП) тромбофилией?» [3]. По данным мета-анализа нескольких исследований, у больных ПИТ выявлен высокий риск артериальных и венозных тромбозов по сравнению с показателями в популяции [4–9].

Каков же патогенез тромбозов при ПИТ? Оказалось, что тромбоциты больных ИТП характеризуются большими размерами и более высокой адгезивной способностью [10]. Тромбоциты больших размеров имеют больший тромботический потенциал, причем показана связь между средним объемом и размером тромбоцитов, с одной стороны, и рецидивом инфаркта миокарда и смертностью от него, с другой [11]. Кроме того, оказалось, что скорость агрегации тромбоцитов прямо пропорциональна размерам клеток [12].

Второй причиной тромбообразования при ПИТ оказались тромбоцитарные микрочастицы. У боль-

ных ПИТ выявлено повышенное содержание в тромбоцитах микрочастичек, обладающих при попадании в циркуляцию повышенным провоспалительным эффектом и способствующим повышению коагуляционной активности крови и функциональному нарушению сосудов [13–15].

По-видимому, существует антигенная мимикрия между тромбоцитами и эндотелиальными клетками, что ведет к повреждению тромбоцитов и эндотелия, вызванному аутоантителами, направленными против поверхностных тромбоцитарных антигенов, и в большей степени это касается гликопротеинов IIb/IIIa [16, 17].

Риск тромбозов у больных с ПИТ может возрастать при лечении глюкокортикоидами, препаратами внутривенных иммуноглобулинов [18], агонистов рецепторов тромбопоэтина [19] или после спленэктомии [20]. Это связано с тем, что на фоне указанных методов лечения происходит увеличение количества тромбоцитов, приводящее к повышению вязкости плазмы и развитию тромботических процессов в сосудах сердца и головного мозга [21, 22].

Оценка риска тромбозов и кровотечений при ПИТ

Так чего же ожидать у больного ПИТ – тромбоза или кровотечения? Для принятия решения о выборе терапевтической тактики у больных ПИТ используется шкала тромбозов и геморрагий, определяющая риск тромбозов и кровотечений (табл. 1) [23].

Таблица 1

Оценка степени риска тромбозов и кровотечений у больных ПИТ [23]

Факторы риска	Баллы
Факторы риска тромбозов	
<ul style="list-style-type: none"> • Фибрилляция предсердий • Сердечная недостаточность • Артериальная гипертония • Возраст старше 75 лет • Сахарный диабет • Перенесенный инсульт • Рецидивирующие тромбозы • Паранеопластические тромбозы • Наличие «антифосфолипидных» антител 	+1
Лечение ПИТ: <ul style="list-style-type: none"> • внутривенным иммуноглобулином за 2 недели • агонистами рецепторов тромбопоэтина за 4 недели • спленэктомия за 4 недели 	+1
Факторы риска кровотечений	
Количество тромбоцитов меньше $20 \times 10^9/\text{л}$	-1
Выраженная кровоточивость при осмотре (исключая кожные геморрагии)	-1

Острый коронарный синдром и ТЦП

Основная проблема у больных с ОКС на фоне ТЦП заключается в принятии решения о возможности проведения ЧКВ и назначении антитромбоцитарных препаратов. В настоящее время нет основанных на убедительной доказательной базе рекомендаций, предлагающих оптимальный подход к ведению таких больных. Насколько безопасна антиагрегантная терапия и ЧКВ у пациентов с ОКС и наличием ТЦП не известно. Литературные данные по вопросу противоречивы. Часть проведенных исследований свидетельствуют о неблагоприятном клиническом и прогностическом значении ТЦП при ОКС, другие же не показали неблагоприятного влия-

ния ТЦП на клинические проявления и долгосрочный прогноз.

В качестве примера отрицательного влияния ТЦП приводим результаты двух контролируемых клинических исследований ACUITY и HORIZONS-AMI, результаты которых показали, что наличие исходной ТЦП у больного ОКС является прогностически неблагоприятным фактором, с которым связан более высокий риск смерти на протяжении года наблюдения (6,7 % против 3,6 % у лиц без ТЦП, $p < 0,0001$), кардиальных конечных точек (20,8 % против 15,6 %, $p < 0,0002$), реваскуляризации (9,4 % против 7,2 %, $p < 0,01$) [24].

Аналогичные данные были получены в крупном многоцентровом исследовании, в которое вошли 36182 больных ОКС без подъема ST. В исследовании анализировалась частота, выраженность и прогностическое значение ТЦП. Тромбоцитопения с количеством тромбоцитов ниже $150 \times 10^9/\text{л}$ выявлялась у 4697 (13 %) больных. Риск госпитальной летальности и кровотечений коррелировал с выраженностью ТЦП, причем даже легкая ТЦП ($100 - 149 \times 10^9/\text{л}$) повышала риск летальности и кровотечений. Каждое снижение количества тромбоцитов на 10 % сопровождалось увеличением риска летальности и кровотечений, а падение количества тромбоцитов на 50 % и более ассоциировалось с высоким риском летальности независимо от выраженности ТЦП [25].

В то же время в большом исследовании, в которое вошли 9897 больных ОКС, не было выявлено различий в показателях общей летальности, частоты тромбозов стентов, больших событий (коронарная смерть, частота инфарктов миокарда), геморрагических осложнений среди больных с наличием ТЦП и без нее. В связи с этим авторы полагают, что выявляемая ТЦП у больных ОКС не имеет существенного клинического значения и не влияет на долгосрочный прогноз, в частности не увеличивает риск геморрагических осложнений. Легкая и умеренно выраженная ТЦП не является противопоказанием к проведению ЧКВ и назначению антиагрегантов [26]. Аналогичные результаты получены в другом исследовании, которое показало, что частота успешных ЧКВ и внутрибольничная летальность у больных ОКС с наличием ТЦП (количество тромбоцитов менее $150 \times 10^9/\text{л}$) не отличались достоверно от таковых среди больных без ТЦП. Кроме того, эти показатели были одинаковыми в группах больных с легкой ТЦП ($100 \times 10^9/\text{л} - 149 \times 10^9/\text{л}$) и умеренно выраженной ТЦП ($50 \times 10^9/\text{л} - 99 \times 10^9/\text{л}$). В то же время у больных с умеренной ТЦП кровотечения в местах доступа для коронарографии и ЧКВ регистрировались достоверно чаще, чем при нормальном количестве тромбоцитов. При мультивариантном анализе умеренная ТЦП оказалась независимым предиктором геморрагических осложнений в местах доступа [27].

Следует отметить, что антитромботические препараты, являющиеся основой лечения ОКС, сами могут вызывать ТЦП. Приводим современные данные о развитии ТЦП на фоне применения антикоагулянтов и антиагрегантов.

Гепарин-индуцированная ТЦП

В 1942 году впервые была показана способность гепарина вызывать агрегацию тромбоцитов у кошек и собак [28], а первое сообщение об артериальном тромбозе у человека на фоне применения гепарина относится к 1958 году [29]. В 1969 году был описан случай неожиданной реакции системы крови на применение гепарина у больного синдромом коагулопатии потребления на фоне рака

предстательной железы [30], а спустя несколько лет появилось сообщение о женщине с ТЦП и геморрагическими проявлениями на фоне лечения гепарином [31].

ГИТ встречается в виде двух типов – неиммунной (I тип) и иммунной (II тип). При I типе основной механизм развития ТЦП обусловлен активацией тромбоцитов как самим гепарином, так и его потенцирующим эффектом на агонисты активации тромбоцитов (АДФ, коллаген) с последующей агрегацией тромбоцитов и снижением их количества. ГИТ I типа, встречающаяся у 10–30 % больных, получающих гепарин, характеризуется умеренным снижением количества тромбоцитов в первые 2–3 дня после назначения препарата и спонтанной нормализацией, даже при продолжении лечения гепарином, который тем не менее следует отменять при подозрении на ГИТ [32].

Факторами риска развития ГИТ считаются [33]:

- длительность гепаринотерапии более 5 дней,
- использование нефракционированного гепарина (ГИТ развивается в 10 раз чаще, чем при применении низкомолекулярного гепарина),
- кардиохирургические и травматологические операции,
- женский пол (в два раза чаще, чем у мужчин).

ГИТ II типа развивается вследствие образования антител против комплекса «гепарин – фактор тромбоцитов 4». Антитела в составе таких комплексов, фиксируясь на поверхности тромбоцитов, взаимодействуют с тромбоцитарными Fc-рецепторами и стимулируют их активацию с образованием тромбоцитарных агрегатов и внутрисосудистых тромбов. Включение тромбоцитов в такие тромбы приводит к существенному снижению количества циркулирующих тромбоцитов, обычно более 50 % от исходного уровня и часто ниже $50 \times 10^9/\text{л}$. ГИТ II типа у кардиологического больного возникает с частотой 0,1–5,0 % от числа больных, получавших гепарин (обычно нефракционированный), регистрируется на 5–10-й день лечения (чаще среди больных ОПИТ), редко проявляется геморрагическим синдромом. Особенностью ГИТ II типа является развитие венозных, реже артериальных тромбозов [34].

Тромбофилическая тенденция, ассоциированная с ГИТ II типа, может быть результатом воздействия прокоагулянтных микрочастиц, высвобождаемых из тромбоцитов при активации Fc-рецепторов [35], хотя возможны и другие механизмы гиперкоагуляции [36, 37]. ГИТ II типа следует заподозрить у больных при снижении числа тромбоцитов через 5–10 дней после начала применения гепарина более чем на 50 % от исходного уровня, даже если минимальное количество тромбоцитов превышает $150 \times 10^9/\text{л}$. Для оценки вероятности ГИТ предложена шкала «4Т» (табл. 2), включающая 4 критерия: выраженность ТЦП (*thrombocytopenia*), время снижения количества тромбоцитов (*time*), наличие тромбозов или других проявлений ГИТ (*thrombosis*), вероятность других причин ТЦП (*thrombocytopenia*). В зависимости от суммы набранных баллов (критерий оценивается от 0 до 2 баллов) вероятность наличия у больного ГИТ расценивается как низкая, промежуточная и высокая. Шкала 4Т имеет высокую негативную предсказательную ценность и поэтому является предпочтительным тестом для исключения ГИТ, поскольку вероятность ГИТ у больных с низким суммарным количеством баллов низка. Однако положительная предсказательная ценность этой шкалы меньше (10–20 % для промежуточной и 40–80 % для высокой вероятности) [38].

Таблица 2
Шкала 4Т определения вероятности ГИТ [38]

Признак \ Баллы	2	1	0
Остро возникшая ТЦП с количеством ТР	$50 \times 10^9/\text{л}$	10– $19 \times 10^9/\text{л}$	Менее $10 \times 10^9/\text{л}$
Снижение ТР в % от исходных данных	Больше 50 %	50–30 %	Меньше 30 %
Сроки развития от момента назначения гепарина	На 5–10 день	Через 10 дней и более	Ранее 4 дней
Тромбозы	Новые тромбозы. Анафилактическая реакция на первое введение гепарина	Прогрессирующие или рецидивирующие	Нет
Другие причины ТЦП	Нет	Возможны	Определенные

В случае использования в терапии низкомолекулярных гепаринов (НМГ), для определения оптимальной дозы, целесообразно ориентироваться на «Рекомендации рабочей группы по гемостазу и тромбозу Британского комитета стандартов в гематологии (2015) по назначению НМГ в зависимости от уровня тромбоцитов в периферической крови» [39]:

- при уровне тромбоцитов более $50 \times 10^9/\text{л}$ можно использовать полную дозу НМГ;
- при уровне тромбоцитов в пределах $25\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$ необходима заместительная терапия тромбоцитами для достижения целевого уровня тромбоцитов более $50 \times 10^9/\text{л}$, с динамическим контролем уровня тромбоцитов. Это позволит использовать полную дозу НМГ, что особенно важно в ранние сроки лечения острого тромбоза;
- при уровне тромбоцитов менее $25 \times 10^9/\text{л}$ нельзя использовать полную дозу НМГ.

ТЦП, индуцированная применением антиагрегантов

С появлением в качестве антиагреганта первого производного тиенопиридинов – тиклопидина стали появляться сообщения о развитии ТЦП при его использовании. К 1998 году насчитывалось 60 случаев ТЦП, связанной с приемом тиклопидина. Было показано, что ТЦП на фоне применения тиклопидина является проявлением ИТП [40]. По мере появления новых производных тиенопиридинов накапливались данные о развитии ИТП при лечении и другими препаратами из этой группы, в частности клопидогрелем [41, 42]. Авторы акцентируют внимание на потенциальной опасности развития данного лекарственного осложнения, которое должно учитываться врачами у всех больных, получающих клопидогрел.

Клинические наблюдения за период с 1989 по 2010 год показали, что ИТП диагностировалась у 4, 11 и 11 больных, получавших тиклопидин, клопидогрел и прасугрел соответственно. В 2011 году FDA сообщило, что за 20-летний период наблюдения применения вышеуказанных препаратов ИТП обнаружена у 97, 197 и 14 пациентов. У 80 % больных из указанной группы обнаруживался выраженный дефицит ADAMTS13 – металлопротеиназы, расщепляющей фактор фон Виллебранда и представляющей собой цинксодержащий фермент, который выделяется в кровь и разрушает большие мультимеры фактора фон Виллебранда, снижая их активность. Антитела к ADAMTS13

выявлялись у всех больных, получавших тиклопидин, но не обнаруживались у пациентов, леченных клопидогрелем. Информация о наличии антител среди лиц, получавших прасугрел, отсутствует. Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о различных механизмах развития ИТП при применении производных тиенопиридинов [43].

В 2017 году описан первый случай ТЦП у пациента, применявшего тикагрелор – антиагрегант из группы циклопентилтриазолопиримидинов [44]. И в том же году появляется публикация о развитии тяжелой ТЦП (количество тромбоцитов $2 \times 10^9/\text{л}$), связанной с назначением больному после стентирования тикагрелора [45]. В 2018 году описан случай ТЦП в рамках развития ИТП при применении этого же препарата [46].

Тяжелая ТЦП наблюдается у 0,1–2 % пациентов после применения ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa (ИГП IIb/IIIa) (абциксимаб, монофрам, тирофибан, эптифибатид), которые применяются с целью лечения тромботических осложнений при проведении ЧКВ. Особенностью этой ТЦП является быстрое снижение количества тромбоцитов, обычно в течение нескольких часов после ЧКВ, что объясняется наличием встречающихся в естественных условиях антител против неозпитопов, появившихся благодаря изменению молекулы ГП IIb/IIIa [47]. Обычно ТЦП после использования ИГП IIb/IIIa исчезает в течение 10 дней. Однако описаны случаи и более позднего развития ТЦП, через 3–6 дней после применения абциксимаба, и более длительного течения [48].

В рамках клинического исследования был проведен анализ течения ОКС на протяжении 30 дней у больных с наличием выраженной ТЦП (количество тромбоцитов меньше $50 \times 10^9/\text{л}$) на фоне применения ИГП IIb/IIIa. Больные были разделены на 2 группы: 1 группа получала ИГП IIb/IIIa, 2 группа их не получала. Результаты исследования показали, что у пациентов 1 группы отмечалась более выраженная ТЦП, но нормализация количества тромбоцитов происходила в более короткие сроки. В 1 группе отмечалась более низкая 30-дневная летальность (3,7 % против 42,1 %, $p < 0,05$) и не было тяжелых кровотечений (0 % против 15,8 %, $p < 0,05$) [49].

Рекомендации экспертов

Европейского общества кардиологов

Эксперты ESC при лечении больных с ОКС с наличием ТЦП дают следующие рекомендации [50]:

- двойная антиагрегантная терапия допустима у больных ТЦП при количестве тромбоцитов выше $50 \times 10^9/\text{л}$ (IC);
- большим при развитии больших кровотечений на фоне применения ИГП IIb/IIIa или асимптоматичной ТЦП с количеством тромбоцитов меньше $10 \times 10^9/\text{л}$ рекомендована трансфузия тромбоцитов (IC);
- при документированной или подозреваемой гепарин-индуцированной ТЦП 2-го типа рекомендован переход на антикоагулянты, не содержащие гепарин, в частности ингибиторы тромбина (лепирудин, рекомбинантный гирудин), агратробан, бивалирудин, ингибиторы фактора Ха (фондапаринукс, данапароид натрия, ривароксабан) (IC);
- при развитии ТЦП с уровнем тромбоцитов меньше $100 \times 10^9/\text{л}$ или снижением их количества на 50 % от исходного уровня на фоне применения ИГП IIb/IIIa и/или гепарина следует немедленно отменить ИГП IIb/IIIa и/или гепарин (IC).

Таким образом, анализ современных данных свидетельствует о безопасности и пользе ЧКВ у больных ОКС с наличием ПИТ, однако в каждой ситуации необходим индивидуальный подход с оцен-

кой соотношения риск/польза, поскольку, несмотря на благоприятный краткосрочный прогноз после эндоваскулярного вмешательства, показатели 2- и 5-летней некардиальной смертности у пациентов с ПИТ выше, чем у лиц с нормальным количеством тромбоцитов [51, 52]. Приводим алгоритм выбора тактики лечения ОКС при ТЦП согласно рекомендациям экспертов ESC [52] (рис.).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



Рис. Тактика ведения больных ОКС с наличием ТЦП (McCarthy C. et al., 2017)

Литература/References

1. Меликян А. Л., Пустовая Е. И., Цветаева Н. В., Абдулкадыров К. М., Лисуков И. А. [и др.]. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению первичной иммунной тромбоцитопении (идиопатической тромбоцитопенической пурпуре) у взрослых. *Гематология и трансфузиология*. 2015;60(1):44-56. [Melikyan A. L., Pustovaya Ye. I., Tsvetayeva N. V., Abdulkadyrov K. M., Lisukov I. A. [et al.]. Natsional'nyye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu pervichnoy immunnoy trombositopenii (idiopatischey trombositopenicheskoj purpury) u vzroslykh. *Gematologiya i transfuziologiya*. – *Hematology and transfusiology*. 2015;60(1):44-56. (In Russ.)].
2. Ilnicki D., Wyderka R., Nowicki P., Sołtowska A., Adamowicz J. [et al.]. A 64-year-old man suffering from ST-elevation myocardial infarction and severe thrombocytopenia: Procedures in the case of a patient not fitting the guidelines. *SAGE Open Med. Case Rep*. 2019;7:2050313X19840520. <https://doi.org/10.1177/2050313X19840520>
3. Rodeghiero F. Is ITP a thrombophilic disorder? *Am. J. Hematol*. 2016;91(1):39-45. <https://doi.org/10.1002/ajh.24234>
4. Doobaree I. U., Nandigam R., Bennett D., Newland A., Provan D. Thromboembolism in adults with primary immune thrombocytopenia: a systematic literature review and meta-analysis. *Eur. J. Haematol*. 2016;97(4):321-330. <https://doi.org/10.1111/ejh.12777>
5. Takagi S., Suzuki I., Watanabe S. Risk of Thromboembolism in Patients with Immune Thrombocytopenia *J. Hematol. Thromb. Dis*. 2015;3:1. <https://doi.org/10.4172/2329-8790.1000185>
6. Ekstrand C., Linder M., Baricault B., Lafaurie M., Sailer L. [et al.]. Impact of risk factors on the occurrence of arterial thrombosis and venous thromboembolism in adults with primary immune thrombocytopenia – Results from two nationwide cohorts. *Thromb. Res*. 2019;178:124-131. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.04.016>
7. Langeberg W., Schoonen W., Eisen M., Gamelin L., Stryker S. Thromboembolism in patients with immune thrombocytopenia (ITP): a meta-analysis of observational studies. *Int. J. Hematol*. 2016;103:655-664. <https://doi.org/10.1007/s12185-016-1974-6>
8. Rodeghiero F. ITP and thrombosis: an intriguing association. *Blood Adv*. 2017;1(24):2280. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2017007989>
9. Norgaard M., Cetin K., Maegbaek M. L., Kristensen N., Ghanima W. [et al.]. Risk of arterial thrombotic and venous thromboembolic events in patients with primary chronic immune thrombocytopenia: A Scandinavian population-based cohort study. *Br. J. Haematol*. 2015;174(4):493-651. <https://doi.org/10.1111/bjh.13787>
10. Negash M., Tsegaye A., Medhin A. G. Diagnostic predictive value of platelet indices for discriminating hypoproductive versus immune thrombocytopenia purpura in patients attending a tertiary care teaching hospital in Addis Ababa, Ethiopia. *BMC Hematology*. 2016;16:1-8. <https://doi.org/10.1186/s12878-016-0057-5>
11. Li-Sha G., Peng C., Yue-Chun L. Recurrent acute coronary syndrome and restenosis after percutaneous coronary intervention in a patient with idiopathic thrombocytopenic purpura: a case report and literature review. *BMC Cardiovasc. Disord*. 2015;15:101. <https://doi.org/10.1186/s12872-015-0092-3>
12. Ranjith M. P., DivyaRaj R., Mathew D., George B., Krishnan M. N. Mean platelet volume and cardiovascular outcomes in acute myocardial infarction. *Heart Asia*. 2016;8(1):16-20. <https://doi.org/10.1136/heartasia-2015-010696>
13. Shah B., Valdes V., Nardi M. A., Hu L., Schrem E., Berger J. S. Mean platelet volume reproducibility and association with platelet activity and anti-platelet therapy. *Platelets*. 2014;25(3):188-192. <https://doi.org/10.3109/09537104.2013.793794>
14. Álvarez-Román M. T., Fernández-Bello I., Jiménez-Yuste V., Martín-Salces M., Arias-Salgado E. G. [et al.]. Procoagulant profile in patients with immune thrombocytopenia. *Br. J. Haematol*. 2016;175:925-934. <https://doi.org/10.1111/bjh.14412>
15. Jain A., Saluja S., Chaudhry S., Gupta D. K. Recurrent Arterial and Venous Thrombosis in Chronic Immune Thrombocytopenia: Clinical Paradox and Therapeutic Challenges. *Indian J. Hematol. Blood Transfus*. 2019;35(3):590-592. <https://doi.org/10.1007/s12288-019-01136-3>
16. Yusuf S. W., Iliescu C., Bathina J. D., Daher I. N., Durand J. B. Antiplatelet therapy and percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome and thrombocytopenia. *Tex. Heart Inst. J*. 2010;37:336-340.
17. Hamilos M., Petousis S., Parthenakis F. Interaction between platelets and endothelium: from pathophysiology to new therapeutic options. *Cardiovasc. Diagn. Ther*. 2018;8(5):568-580. <https://doi.org/10.21037/cdt.2018.07.01>
18. Rungjirajittranon T., Owattanapanich W. A serious thrombotic event in a patient with immune thrombocytopenia requiring intravenous immunoglobulin: a case report. *J. Med. Case Rep*. 2019;13(1):25. <https://doi.org/10.1186/s13256-018-1955-x>
19. Catala-Lopez F., Corrales I., de la Fuente-Honrubia C., González-Bermejo D., Martín-Serrano G. [et al.]. Risk of thromboembolism with thrombopoietin receptor agonists in adult patients with thrombocytopenia: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Med. Clin. (Barc.)*. 2015;145(12):511-519.
20. Thai L. H., Mahevas M., Roudot-Thoraval F., Limal N., Languille L. [et al.]. Long-term complications of splenectomy in adult immune thrombocytopenia. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(48):5098. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005098>
21. Spath P. J., Granata G., La Marra F., Kuipers T. W., Quinti I. On the dark side of therapies with immunoglobu-

- lin concentrates: the adverse events. *Front Immunol.* 2015;6:11. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00011>
22. Kumar M., Panigrahi A., Mondal P., De R., Datta S. [et al.] Inherited and acquired thrombophilia as a modifier of clinical course of chronic immune thrombocytopenia. *J. Appl. Hematol.* 2020;11:336. <https://doi.org/10.4103/joah.joah759>
 23. Balitsky A., Kelton J., Arnold D. Managing antithrombotic therapy in immune thrombocytopenia: development of the TH2 risk assessment score. *Blood.* 2018;132(25):2684. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-08-868406>
 24. Yadav M., Genereux P., Giustino G., Madhavan M. V., Brenner S. J. [et al.] Effect of baseline thrombocytopenia on ischemic outcomes in patients with acute coronary syndromes who undergo percutaneous coronary intervention. *Canadian J. Cardiology.* 2016;32:226-233. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2015.05.020>
 25. Wang T. Y., Ou F. S., Roe M. T., Harrington R. A., Ohman E. M. [et al.] Incidence and prognostic significance of thrombocytopenia developed during acute coronary syndrome in contemporary clinical practice. *Circulation.* 2009;12;119(18):2454-2462. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.827162>
 26. Liu S., Song C., Zhao Y., Guan C., Zhu C. [et al.] Impact of baseline thrombocytopenia on the long-term outcome of patients undergoing elective percutaneous coronary intervention: An analysis of 9,897 consecutive patients. *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2019;93(1):764-771. <https://doi.org/10.1002/ccd.28030>
 27. Shiraiishi J., Koshi N., Matsubara Y., Nishimura T., Ito D. [et al.] Effects of Baseline Thrombocytopenia on In-hospital Outcomes in Patients Undergoing Elective Percutaneous Coronary Intervention. *Intern. Med.* 2019;58:1681-1688. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.2063-18>
 28. Copley A. L., Robb T.P., The effect of heparin in vivo on the platelet count in mice and dogs. *Am. J. Clin. Pathol.* 1942;12(11):563-570. <https://doi.org/10.1093/ajcp/12.11.563>
 29. Weismann R. E., Tobin R. W. Arterial embolism occurring during systemic heparin therapy. *AMA Arch. Surg.* 1958;76(2):219-227. <https://doi.org/10.1001/archsurg.1958.01280200041005>
 30. Natelson E. A., Lynch E. C., Alfrey C. P. Jr., Gross J. B. Heparin-induced thrombocytopenia. An unexpected response to treatment of consumption coagulopathy. *Ann. Intern. Med.* 1969;71(6):1121-5. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-71-6-1121>
 31. Rhodes G. R., Dixon R. H., Silver D. Heparin induced thrombocytopenia with thrombotic and hemorrhagic manifestation. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1973;136(3):409-416.
 32. Fathi M. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT): Identification and treatment pathways. *Glob. Cardiol. Sci. Pract.* 2018;2018(2):15. <https://doi.org/10.21542/gcsp.2018.15>
 33. Salter B., Weiner M., Trinh M., Heller J., Evans A. [et al.] Heparin-induced thrombocytopenia. A comprehensive clinical review. *JACC* 2016;67(21): 2519-2532. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.02.073>
 34. Arepally G. M. Heparin-induced thrombocytopenia. *Blood.* 2017;129(21):2864-2872. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-11-709873>
 35. Rollin J., Pouplard C., Gruel Y. Risk factors for heparin-induced thrombocytopenia: Focus on Fcγ receptors. *Thromb. Haemost.* 2016;116:799. <https://doi.org/10.1160/TH16-02-0109>
 36. Johnston I., Sarkar A., Hayes V., Koma G. T., Arepally G. M. [et al.] Recognition of PF4-VWF complexes by heparin-induced thrombocytopenia antibodies contributes to thrombus propagation. *Blood.* 2020;135:1270. <https://doi.org/10.1182/blood.2018881607>
 37. Foord A., Hoang J., Hsieh L., Nugent D. J. A new look into childhood acute ITP: The relationship between thrombin generation and thrombocytopenia. *Blood.* 2015;126:1058.
 38. Greinacher A. Clinical Practice. Heparin-Induced Thrombocytopenia. *N. Engl. J. Med.* 2015;373(3):252-261. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1411910>
 39. Salter B. S., Weiner M. M., Trinh M. A., Heller J., Evans A. S. [et al.] Heparin-Induced Thrombocytopenia A Comprehensive Clinical Review. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016;67(21):2519-2532. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.02.073>
 40. Bennett C. L., Weinberg P. D., Rozenberg-Ben-Dror K. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine. A review of 60 cases. *Ann. Intern. Med.* 1998;128:541-544.
 41. Rubano J. A., Chen K., Sullivan B., Vosswinkel J. A., Jawa R. S. Clopidogrel-Associated Thrombotic Thrombocytopenic Purpura following Endovascular Treatment of Spontaneous Carotid Artery Dissection. *J. Neurol. Surg. Rep.* 2015;76(2):287-290. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1566127>
 42. Sareen R., Kapil M., Mathur P., Sharma M. Clopidogrel-induced thrombotic thrombocytopenia after years of medication. *Int. J. Clin. Correl.* 2018;2:31-33. https://doi.org/10.4103/ijccp.ijccp.3_18
 43. Jacob S., Dunn B., Oureshi Z., Bāndarenko N., Kwan H. [et al.] Ticlopidine-, clopidogrel-, and prasugrel-associated thrombotic thrombocytopenic purpura: A 20Year Review from the Southern Network on Adverse Reactions (SONAR). *Semin. Thromb. Hemost.* 2012;38(8):845-853. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1328894>
 44. Dogan A., Ozdemir B., Bal H., Kurtoğlu N. Ticagrelor-associated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Anatol. J. Cardiol.* 2017;17:73-74. <https://doi.org/10.14744/AnatolJCardiol.2017.7426>
 45. Siao W. Z., Chuang W. Y., Su C. H., Huang S. F., Tu W. K., Chan K. C. A rare case of ticagrelor isolated thrombocytopenia. *Acta Cardiol. Sin.* 2017;33:556-558. <https://doi.org/10.6515/ACS20161021C>
 46. Wang X., Zhang S., Li L., Hua J., Zhu L. [et al.] Ticagrelor-induced thrombotic thrombocytopenic purpura. A case report and review of the literature. *Medicine.* 2018;97:26. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000011206>
 47. Ravikaran P., Ankur S., Daniel R., Suchit K., Bernard T. [et al.] Severe Thrombocytopenia Due to Intravenous Tirofiban Therapy. *Am. J. Ther.* 2019;26 (4):534-537. <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000000756>
 48. Golden T., Ghazala S., Wadea R., Junna S. Abciximab-induced acute profound thrombocytopenia postpercutaneous coronary intervention. *BMJ Case Rep.* 2017;2017: bcr2017221182. <https://doi.org/10.1136/bcr-2017-221182>
 49. Viswanathan G., Kidambi A., Nelson A., Mayurathan G., Hardy J. [et al.] Glycoprotein IIb/IIIa inhibitor associated severe thrombocytopenia in patients with coronary artery disease: Clinical course and outcomes. *Platelets.* 2012;23(3):224-228. <https://doi.org/10.3109/09537104.2011.604804>
 50. Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation – Web Addenda. Task force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2016;37(3):267-315. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv320>
 51. Сумароков А. Б., Бурячковская Л. И., Ломакин Н. В. Тромбоцитопения и предстоящее эндоваскулярное вмешательство у больного ИБС. *Медицинский Совет.* 2018;21. [Sumarokov A. B., Buryachkovskaya L. I., Lomakin N. V. Trombotsitopeniya i predstoyashcheye endovaskulyarnoye vmeshatel'stvo u bolnogo IBS. *Meditsinskiy Sovet. – Medical advice.* 2018;21. (In Russ)]. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-16-21>
 52. McCarthy C., Steg Ph., Bhatt D. The management of antiplatelet therapy in acute coronary syndrome patients with thrombocytopenia: a clinical conundrum. *Eur. Heart J.* 2017;38:3488-3492. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx531>

Сведения об авторах:

Дворецкий Леонид Иванович, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры госпитальной терапии № 2; тел.: 89166764545; e-mail: dvoretski@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3186-0102>

Резван Владимир Владимирович, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры; тел.: 89165818557; e-mail: vladimir.rezvan@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8111-1305>