

# Иммунная тромбоцитопения и тромбозы. Гематологический парадокс или клиническая реальность?

Л.И. Дворецкий✉

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

## Аннотация

Одной из особенностей первичной иммунной тромбоцитопении является развитие у больных тромбозов, частота которых превышает таковую в популяции. В обзоре приводятся эпидемиологические данные о тромбоэмболических событиях, патогенетические механизмы и факторы риска их развития, терапевтическая тактика у данной категории пациентов. В развитии тромбоэмболических событий у больных иммунной тромбоцитопенией приобретают значение патогенетические особенности самого заболевания (повышенная функциональная активность юных тромбоцитов, тромбоцитарные микрочастицы, антифосфолипидные антитела, активация комплемента, повышение уровня прокоагулянтов, снижение активности ADAMTS-13), наличие у больных коморбидных факторов риска тромбозов, тромбогенные побочные эффекты лекарственных препаратов, применяемых для лечения иммунной тромбоцитопении. Терапевтическая тактика ведения больных иммунной тромбоцитопенией с развитием тромбоэмболических событий заключается в коррекции количества тромбоцитов (глюкокортикоиды, препараты внутривенного иммуноглобулина) и назначении антитромботических средств с учетом клинической ситуации и количества тромбоцитов.

**Ключевые слова:** иммунная тромбоцитопения, тромбозы, кардиоваскулярные заболевания, антикоагулянтная терапия

**Для цитирования:** Дворецкий Л.И. Иммунная тромбоцитопения и тромбозы. Гематологический парадокс или клиническая реальность? Consilium Medicum. 2021; 23 (6): 463–468. DOI: 10.26442/20751753.2021.6.200758

REVIEW

## Immune thrombocytopenia and thrombosis. Hematological paradox or clinical reality?

Leonid I. Dvoretzky✉

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

## Abstract

One of the features of primary immune thrombocytopenia is the development of thrombosis in patients, the incidence of which exceeds that in the population. The review provides epidemiological data on thromboembolic events, pathogenetic mechanisms and risk factors for their development, therapeutic tactics in this category of patients. In patients with immune thrombocytopenia, the following factors are important for the development of thromboembolic events: the pathogenetic features of the disease itself (increased functional activity of young platelets, platelet microparticles, antiphospholipid antibodies, activation of complement, an increase in the level of procoagulants, a decrease in the activity of ADAMTS13), the presence of comorbid risk factors for thrombosis, thrombogenic adverse effects of drugs used to treat immune thrombocytopenia. Therapeutic tactics of managing patients with immune thrombocytopenia who develop thromboembolic events consists in correcting the number of platelets (glucocorticoids, intravenous immunoglobulin) and administration of antithrombotic agents, given the clinical situation and the number of platelets.

**Key words:** immune thrombocytopenia, thrombosis, cardiovascular diseases, anticoagulant therapy

**For citation:** Dvoretzky LI. Immune thrombocytopenia and thrombosis. Hematological paradox or clinical reality? Consilium Medicum. 2021; 23 (6): 463–468. DOI: 10.26442/20751753.2021.6.200758

История иммунной тромбоцитопенической пурпуры (ИТП) насчитывает столетия, на протяжении которых раскрывались многие тайны заболевания, менялись взгляды на его сущность, причины и механизмы развития, изучались особенности течения, осуществлялись эмпирические и патогенетические подходы к лечению. Основным клиническим проявлением ИТП являются кожные геморагии петехиально-пятнистого («синячкового») типа кровоточивости (петехии, экхимозы), возникающие после небольших травм или спонтанно. Наряду с «синячковостью» отмечаются носовые кровотечения, у женщин – меноррагии, реже – легочные и желудочно-кишечные кровотечения, гематурия. К опасным осложнениям ИТП относятся внутримозговые и субарахноидальные кровоизлияния, апоплексия яичника, кровотечения из желудочно-кишечного тракта, которые наблюдаются обычно при снижении количества тромбоцитов ниже  $30 \times 10^9/\text{л}$ .

По мере накопления опыта в изучении различных проявлений заболевания выявилась еще одна, на первый взгляд неожиданная особенность ИТП, – повышенная склонность больных к развитию тромботических осложнений. Казалось парадоксальным, что пациенты с ИТП, склонные обычно к кровоточивости, не защищены от развития тромботических процессов [1].

## Эпидемиология тромбоэмболических событий при ИТП

Эпидемиологические исследования показали, что риск тромбоэмболических событий (ТЭС) у больных ИТП оказался выше, чем в популяции среди лиц с нормальным количеством тромбоцитов [2]. Развитие ТЭС у больных ИТП стало предметом специальных исследований и породило концепцию «тромбоцитопенической тромбофилии», озвученной в одной из публикаций под названием: «Является

## Информация об авторе / Information about the author

✉ Дворецкий Леонид Иванович – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: dvoretzki@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3186-0102

✉ Leonid I. Dvoretzky – D. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: dvoretzki@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3186-0102

ли ИТП тромбофилией?» [3]. В указанной статье подробно анализировались результаты 5 исследований, посвященных развитию ТЭС у больных ИТП и тактике ведения подобных пациентов [4–9]. В одном из этих 5 исследований [4] проведен сравнительный анализ частоты возникновения ТЭС на протяжении 47,6 мес среди 1070 больных ИТП и 4280 пациентов контрольной группы с нормальным количеством тромбоцитов. Скорректированное соотношение ТЭС в 2 группах составляло 1,58 (95% доверительный интервал – ДИ 1,01–2,48), 1,37 (95% ДИ 0,94–2,00) и 1,41 (95% ДИ 1,04–1,91) соответственно. Установлен повышенный риск инфаркта миокарда среди больных ИТП, а также прямая связь между выраженностью тромбоцитопении (ТЦП) и частотой ТЭС. По данным датского регистра, частота венозных тромбозов (ВТЭ) у больных ИТП выше (2,04; 95% ДИ 1,45–2,87), чем среди больных с нормальным количеством тромбоцитов, причем у 2 пациентов с выраженной ТЦП [5]. Приведенные данные свидетельствуют о повышенном риске ТЭС у больных ИТП даже при наличии выраженной ТЦП. В том же регистре [6] среди 379 больных ИТП с отсутствием в анамнезе ТЭС диагностировано 29 артериальных тромбозов (АТ) на протяжении 2551 персон-лет наблюдения. В группе сравнения 3790 больных с отсутствием ИТП АТ регистрировались у 254 за время 27 902 персон-лет наблюдения. Особенно высокий риск ТЭС при ИТП по сравнению с группой сравнения оказался у женщин (12,37/1000 и 6,48/1000 персон-лет соответственно).

При ретроспективном анализе с использованием базы данных крупной страховой компании США (3131 больной ИТП и 9392 пациента контрольной группы) частота ТЭС среди больных ИТП и в контрольной группе наблюдалась в 6,9 и 4,0% случаев соответственно [8]. Среди 205 больных ИТП частота ТЭС составляла 5% [9], а в другом исследовании ТЭС регистрировались у 6,9% больных ИТП [10]. В одном из китайских исследований при ретроспективном анализе 525 больных ИТП в возрасте старше 60 лет зарегистрировано 26 ТЭС, в том числе церебральные тромбозы (у 20), тромбозы периферических артерий (у 2), тромбозы глубоких вен (у 2), инфаркт миокарда (у 1), тромбозы мозговых сосудов в сочетании с тромбозами периферических артерий (у 1). У 10 пациентов развитие ТЭС наблюдалось во время лечения ИТП [11]. В более крупном исследовании, включавшем 986 больных ИТП, венозные и АТ наблюдались в 15 и 28 случаях соответственно в течение 3888 персон-лет наблюдения. Повышенный риск ТЭС при ИТП сохранялся после исключения некоторых факторов риска тромбозов [12].

### ИТП и кардиоваскулярная коморбидность

Поскольку одним из факторов риска ТЭС являются кардиоваскулярные заболевания (КВЗ), внимание исследователей обращено на частоту и клиническое значение КВЗ при ИТП. Так, по данным датского популяционного исследования, риск смертности от КВЗ среди больных ИТП возрастает на 50% по сравнению с общей популяцией [13], что дало основание рассматривать ИТП как фактор риска развития КВЗ, которые, в свою очередь, вносят вклад в возникновение ТЭС.

В открытом популяционном исследовании, включающем 6591 больного ИТП и 24 275 лиц контрольной группы, сходной по возрасту, полу, индексу массы тела и курящему статусу, изучалась частота КВЗ, в том числе ишемической болезни сердца, инсультов, транзиторных ишемических атак, сердечной недостаточности [14]. В течение 6-летнего периода КВЗ диагностировались среди больных ИТП и в контрольной группе в 5,9 и 4,5% случаев соответственно с повышенным риском развития КВЗ у больных ИТП (кумулятивная частота 1,38; 1,23–1,55 при 95% ДИ). Кроме того, установлено, что спленэктомия (СЭ) у больных ИТП повы-

шала дальнейший риск КВЗ по сравнению с пациентами, не подвергавшимися СЭ.

Повышенная частота КВЗ среди больных ИТП подтверждена данными клинического регистра CARMEN [15]. При этом у 75,3% больных ИТП с момента диагностики заболевания выявлялся по крайней мере один фактор риска КВЗ, среди которых у 13,9% диагностирован сахарный диабет, 18% больных получали антиагреганты, а 39,2% – гипотензивную терапию.

По данным сравнительного двухцентрового исследования во Франции и Швеции, включающего 7225 и 2490 больных ИТП соответственно, кумулятивная частота АТ составляла 15,0 и 14,7 на 1000 персон-лет, а частота ВТЭ – 6,9 и 6,5 на 1000 персон-лет соответственно. В обеих странах факторами риска АТ являлись пожилой возраст, мужской пол и случаи АТ в анамнезе, а ВТЭ ассоциировались с возрастом и анамнестическими указаниями на ВТЭ. Кроме того, дополнительным фактором риска АТ у больных во Франции стал прием антитромбоцитарных препаратов, а ВТЭ чаще развивались на фоне злокачественных опухолей. У шведских пациентов ВТЭ возникали чаще при наличии хронической болезни почек и случаев ВТЭ в прошлом [16]. При анализе 303 больных ИТП в одном из японских исследований факторами риска ТЭС оказались лишь курение и наличие фибрилляции предсердий. Что касается факторов риска среди больных ИТП, выявленных в других исследованиях, то они не ассоциировались с развитием ТЭС. Эти данные позволяют предполагать наличие различных факторов риска ТЭС у японцев и лиц другой популяции [17].

В одной из последних статей по данной проблеме проанализированы 30 публикаций случаев ИТП с развитием 36 ТЭС за последние 10 лет [18]. Средний возраст больных составлял 51 год (3–81 год). У 1/2 больных диагностировалась хроническая ИТП (свыше 12 мес). В 20 (55,6%) из 36 эпизодов ТЭС количество тромбоцитов ниже  $100 \times 10^9/\text{л}$ , причем в 15 случаях – ниже  $50 \times 10^9/\text{л}$ . У большинства (64%) больных возникли АТ (инфаркт миокарда, ишемический инсульт), реже – тромбозы глубоких вен. В 44% случаев до развития ТЭС лечение ИТП не проводилось, а остальные пациенты получали препараты внутривенных иммуноглобулинов, агонисты рецепторов тромбопэтина (АРТП) и глюкокортикостероиды – ГКС (17, 28 и 11% соответственно). Почти в 1/2 случаев выявлялись один или больше факторов риска тромбозов [18].

### Механизмы тромботических осложнений при ИТП

В основе развития ТЭС при ИТП лежат многообразные механизмы и факторы риска, заключающиеся в самом заболевании, применяемом лечении и коморбидной патологии. Если препараты для лечения ИТП и наличие коморбидности являются дополнительными факторами риска ТЭС, то роль самой ИТП приобретает самостоятельное патогенетическое значение.

Одной из особенностей ИТП, определяющей склонность к тромбозам, является функциональная активность юных тромбоцитов, которые у больных ИТП характеризуются большими размерами и более высокой адгезивной способностью [19]. Примечательно, что тромбоциты у больных с инфарктом миокарда и ишемическим инсультом имеют также большие размеры несмотря на снижение их общего количества [20]. Эти данные свидетельствуют о том, что тромбоциты больших размеров, характерные для ИТП, являются фактором риска тромботических процессов.

В физиологическом процессе гемостаза принимают участие так называемые микрочастицы (МЧ) – гетерогенные мелкие везикулы с диаметром 100–1000 нмк, образующиеся в процессе активации или апоптоза тромбоцитов. МЧ обладают прокоагулянтным потенциалом, обусловленным воздействием фосфатидилсерина и экспрессией тканевого фактора. Показана патогенетическая роль МЧ моноцитов и

эндотелиальных клеток в развитии артериальных и венозных тромбозов [21, 22]. С учетом прокоагулянтных свойств МЧ представляются важными данные о выявлении МЧ у больных ИТП с наличием у некоторых из них антитромбоцитарных антител класса иммуноглобулина М [23]. Имеются сообщения о высоком уровне эритроцитарных и тромбоцитарных МЧ у 29 больных ИТП, среди которых у 8 произведена СЭ [24]. Повышенный уровень тромбоцитарных МЧ у больных ИТП ассоциировался с сосудистыми нарушениями в виде транзиторных ишемических атак с развитием когнитивных нарушений [25]. Кроме того, при развитии острого коронарного синдрома у больных ИТП выявлено повышенное содержание в тромбоцитах микрофрагментов, обладающих при попадании в циркуляцию повышенной провоспалительной и коагуляционной активностью [26–28]. Не исключено, что именно прокоагулянтная активность тромбоцитарных МЧ оказывает протективный эффект при ИТП, противодействуя кровоточивости. Возможно, этим объясняется факт невыраженности или отсутствия геморрагического синдрома у больных ИТП с выраженной ТЦП [29]. Еще одним из предполагаемых механизмов повышенного тромбообразования и развития ТЭС (инфаркт миокарда) у больных ИТП может быть повреждение эндотелия, вызванное аутоантителами, направленными против тромбоцитов и эндотелиальных клеток, между которыми существует, по-видимому, антигенная мимикрия [30].

Имеются данные, позволяющие обсуждать роль субклинического воспаления при ИТП, о чем свидетельствует повышение уровня провоспалительных и противовоспалительных цитокинов [31, 32]. Если принять концепцию субклинического воспаления при ИТП, то вполне допустимо влияние провоспалительных цитокинов на процесс гемостаза, в частности активации коагуляции и склонности к повышенному тромбообразованию [33]. Однако является ли повышение уровня цитокинов причиной или следствием тромбоциточных процессов, остается окончательно не решенным вопросом [34].

Среди механизмов ТЭС при ИТП указывается на возможную роль антифосфолипидных антител (антитела к кардиолипину,  $\beta_2$ -гликопротеину-1, волчаночный антикоагулянт), выявляемых у 25–75% больных ИТП [35].

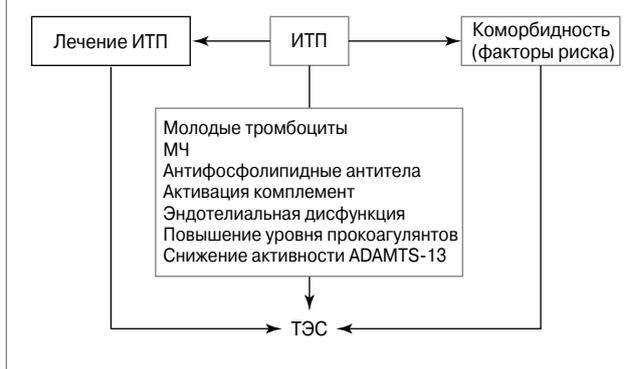
В то же время у 22–42% больных с антифосфолипидным синдромом наблюдается ТЦП [36], а у многих больных ИТП с наличием антифосфолипидных антител развивается антифосфолипидный синдром со свойственными ему ТЭС [37]. Определенное патогенетическое значение в развитии ТЭС у больных ИТП приобретает активность ADAMTS-13 (протеиназа, расщепляющая полимерные формы фактора Виллебранда на более мелкие мультимеры). Снижение активности ADAMTS-13, лежащее в основе развития тромбоциточных процессов при тромбоцитарной пурпуре, предрасполагает к повышенному тромбообразованию и у больных ИТП [38]. Сообщения о сочетании ИТП и тромбоцитарной пурпуре подтверждают роль ADAMTS-13 в развитии тромбозов при ИТП [39]. Кроме того, у больных ИТП выявляется повышенный уровень фактора Виллебранда, что также вносит свой вклад в развитие тромбоциточных процессов у данной категории пациентов [40].

### Лечение ИТП как фактор риска тромбозов

Методы лечения ИТП включают ГКС, препараты иммуноглобулинов для внутривенного введения (ПВИГ), СЭ, АРТП. Каждый из указанных методов лечения рассматривается как потенциальный фактор риска ТЭС у больных ИТП.

**СЭ.** Впервые внимание на возникновение артериальных и венозных тромбозов при ИТП обращено у больных, которым выполнялась СЭ как один из методов лечения заболевания [41]. Повышенный риск тромбозов у данной

Рис. 1. Механизмы развития ТЭС у больных ИТП (адаптировано [55]).



категории пациентов пытались объяснить нередко возникающим постспленэктомическим тромбоцитозом. Однако частота тромбоциточных процессов среди пациентов с ИТП выше по сравнению с больными после СЭ по поводу других гематологических заболеваний [42]. Результаты двух крупных исследований подтвердили высокий риск венозных и АГ у больных с ИТП, которым проводилась СЭ [12, 43]. При анализе 1762 больных ИТП, наблюдавшихся в течение 5 лет после СЭ, риск венозного тромбоэмболизма в 2,7 раза выше по сравнению с сопоставимой группой лиц с ИТП, которым СЭ не проводилась [43]. В то же время, по другим данным, частота ТЭС одинакова как у спленэктомированных пациентов с ИТП, так и среди лиц, не подвергавшихся СЭ [4]. По данным более чем 10-летнего катамнеза 83 больных ИТП, подвергнутых СЭ, частота венозного тромбоэмболизма выше, чем среди лиц контрольной группы (13 и 2 соответственно;  $p=0,005$ ), причем СЭ оказалась независимым фактором риска развития ТЭС у больных ИТП после СЭ [44].

**ПВИГ** считаются лечебным средством 1-го ряда при лечении больных ИТП, особенно в случаях выраженной ТЦП и высоком риске жизнеугрожающих кровотечений. Наряду с известными побочными эффектами ПВИГ (лихорадка, ознобы, гипотония) описаны случаи тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии, АГ при использовании ПВИГ у больных с различной патологией, в том числе ИТП [45, 46]. Частота ТЭС составляет 0–3% на 1 больного и 0,15–1,2% на курс лечения, причем АГ наблюдаются в 4 раза чаще венозных, преимущественно у лиц пожилого возраста и при наличии факторов риска ТЭС [45]. Считается, что основными механизмами ТЭС на фоне применения ПВИГ являются: повышение вязкости крови, сохраняющееся на 4–5-й день после отмены ПВИГ; активация тромбоцитов (увеличение высвобождения аденозиндифосфата и агрегации тромбоцитов), продемонстрированная *in vitro*; спазм артерий [47]. После описания первого случая ТЭС, оказавшегося фатальным для больного ИТП, леченного ПВИГ [48], в литературе публиковались отдельные случаи ТЭС у больных ИТП, получавших ПВИГ [49]. Однако описанные случаи ТЭС на фоне применения ПВИГ и отсутствие данных метаанализа пока не позволяют говорить о причинно-следственных связях между применением ПВИГ и развитием ТЭС у больных ИТП [50], тем более что у описанных больных имелись дополнительные факторы риска ТЭС (атеросклероз, сахарный диабет и др.).

**АРТП** (ромиплостим, элтромбопаг), используемые при различных ТЦП, являются факторами риска ТЭС у больных ИТП [51]. Результаты метаанализа 15 исследований, включавших 3026 больных, получавших АРТП по поводу ТЦП различного происхождения, показали достоверно более высокую частоту развития ТЭС (3,69%) по сравнению с контрольной группой (1,46%) [52].

**Рис. 2. Алгоритм лечения больных ИТП с использованием антикоагулянтов (адаптировано [46]).**



**Таблица 1. Оценка степени риска тромбозов и кровотечений у больных ИТП (адаптировано [57])**

Оценка риска	Счет баллов
<i>Факторы риска тромбоза</i>	
Высокий риск тромбоза <sup>1</sup>	+1
Недавнее лечение ИТП <sup>2</sup>	+1
<i>Факторы риска кровотечений</i>	
Количество тромбоцитов <20×10 <sup>9</sup> /л	-1
Большие кровотечения (исключая кожные геморрагии) <sup>3</sup>	-1
Суммарный счет баллов	0 или положительное число – риск тромбозов
	Отрицательное число – риск кровотечений

<sup>1</sup>Фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, возраст ≥75 лет, диабет, перенесенный инсульт, сосудистая патология, рецидивирующие или паранеопластические тромбозы, наличие «антифосфолипидных» антител; <sup>2</sup>ПВИГ за 2 нед, АРТП или СЭ за 4 нед до развития ТЭС; <sup>3</sup>2-я степень кровоточивости при ИТП [58].

**ГКС.** У 19 из 26 больных ИТП, леченных ГКС, наблюдались ТЭС, среди которых у 9 диагностировались артериальные и венозные тромбозы, из которых 7 человек получали ГКС [53]. В другом исследовании среди 40 ТЭС у больных ИТП (преимущественно тромбозы глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии) 20 случаев ТЭС диагностировались у больных, получающих лечение ГКС, что подтверждало высокий риск венозных тромбозов при лечении системными ГКС [54].

Таким образом, механизм развития ТЭС у больных ИТП носит многофакторный характер, включая различные патогенетические факторы самого заболевания ИТП, лечебные факторы, а также коморбидные факторы риска (рис. 1).

**Ведение больных ИТП с факторами риска тромбозов**

Основная проблема ведения больных ИТП с наличием тромбозов заключается в принятии решения о назначении антикоагулянтов с учетом повышенного риска кровоточивости. Между тем тактика ведения больных ИТП с ТЭС не определена клиническими рекомендациями и основана исключительно на эмпирическом подходе. В большинстве опубликованных за последние 10 лет 30 случаях ИТП с развитием ТЭС больные получали антикоагулянты, антиагреганты (в том числе при количестве тромбоцитов ниже 50×10<sup>9</sup>/л) наряду с лечением ИТП [18]. С целью повышения количества тромбоцитов рекомендуется назначение ГКС или ПВИГ. В качестве антикоагулянтов рекомендовано назначение гепарина, преимущественно нефракционированного, при повышении количества тромбоцитов более 45×10<sup>9</sup>/л [56].

Среди включенных в специальный регистр 314 больных ИТП 13 человек получали антикоагулянтную терапию (АКТ) при количестве тромбоцитов <50×10<sup>9</sup>/л. Показаниями для АКТ стали фибрилляция предсердий [6] или венозные тромбозы [7]. Также 4 пациента получали анти-тромбоцитарные препараты. Медиана наблюдения составила 9 мес, в течение которых принималось решение об отмене или продолжении АКТ. У 10 пациентов АКТ отменена в связи с выраженной ТЦП (количество тромбоцитов от 1 до 40×10<sup>9</sup>/л, в среднем 14×10<sup>9</sup>/л), сильными кровотечениями. После отмены АКТ у 6 (60%) из 10 пациентов рецидивировали ТЭС, 2 из которых оказались фатальными. В 3 случаях АКТ продолжалась при среднем количестве тромбоцитов 38×10<sup>9</sup>/л (7×10<sup>9</sup>/л–38×10<sup>9</sup>/л). Дополнительные методы лечения ИТП назначались 17 больным [57]. В табл. 1 приводится количественная оценка риска тромбозов и кровотечений у больных ИТП при принятии решения о проведении АКТ.

Общие рекомендации для ведения больных ИТП с развитием ТЭС сводятся к следующим [59]:

- назначение ГКС или ПВИГ при выраженной ТЦП для достижения количества тромбоцитов выше 50×10<sup>9</sup>/л;
- назначение АРТП при неэффективности ГКС или снижении эффекта ПВИГ;
- при наличии жизнеугрожающих кровотечений или кровотечений, требующих гемотрансфузий, АКТ не показана;
- назначение АКТ больным с отсутствием кровотечения, петехий, гематом, при стабильных показателях гемоглобина;
- при количестве тромбоцитов выше 50×10<sup>9</sup>/л назначение АКТ в стандартных терапевтических дозах;
- при количестве тромбоцитов ниже 50×10<sup>9</sup>/л назначение АКТ в половинных дозах;
- у больных с ВТЭ при высоком риске рецидива и отсутствии быстрого повышения количества тромбоцитов на фоне терапии ГКС следует рассмотреть вопрос об имплантации кава-фильтра;
- дальнейшая тактика АКТ определяется развитием или появлением кровоточивости и динамикой количества тромбоцитов. На рис. 2 представлен алгоритм АКТ у больных ИТП с наличием ТЭС.

**Заключение**

Одной из особенностей иммунной ТЦП наряду с кровоточивостью является развитие артериальных и венозных тромбозов, частота которых превышает таковую в общей популяции. Тромбозы возникают даже у больных с выраженной ТЦП. В развитии тромботических процессов приобретают значение различные факторы, в том числе патогенетические особенности самого заболевания, наличие у больных коморбидных факторов риска тромбозов, тромбогенные побочные эффекты лечения иммунной ТЦП. Ведение больных с иммунной ТЦП с наличием ТЭС заключается, с одной стороны, в коррекции количества тромбоцитов (ГКС, препараты внутривенного иммуноглобулина), а с другой – назначении антикоагулянтов, антиагрегантов с учетом клинической ситуации и количества тромбоцитов.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The author declares no conflict of interest.

**Литература/References**

1. Silverstein M, Heit J, Mohr D, et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med.* 1998;158:585-93. DOI:10.1001/archinte.158.6.585

2. Doobaree I, Nandigam R, Bennett D, et al. Thromboembolism in adults with primary immune thrombocytopenia: a systematic literature review and meta-analysis. *Eur J Haematol.* 2016;97(4):321-30. DOI:10.1111/ejh.12777
3. Rodeghiero F. Is ITP a thrombophilic disorder? *Am J Hematol.* 2016;91(1):39-45. DOI:10.1002/ajh.24234
4. Sarpatwari A, Bennett D, Logie JW, et al. Thromboembolic events among adult patients with primary immune thrombocytopenia in the United Kingdom General Practice Research Database. *Haematologica.* 2010;95(7):1167-75. DOI:10.3324/haematol.2009.018390
5. Severinsen MT, Engebjerg MC, Farkas DK, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with primary chronic immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study. *Br J Haematol.* 2011;152(3):360-2. DOI:10.1111/j.1365-2141.2010.08418.x
6. Norgaard M, Severinsen M, Maegaek M, et al. Risk of arterial thrombosis in patients with primary chronic immune thrombocytopenia: A Danish population-based cohort study. *Br J Haematol.* 2012;159:109-11. DOI:10.1111/j.1365-2141.2012.09231.x
7. Norgaard M, Cetin K, Maegaek ML, 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.* 2016;174(4):639-42. DOI:10.1111/bjh.13787
8. Enger C, Bennett D, Forssen U, et al. Comorbidities in patients with persistent or chronic immune thrombocytopenia. *Int J Hematol.* 2010;92(2):289-95. DOI:10.1007/s12185-010-0636-3
9. Aledort LM, Hayward CP, Chen MG, et al. Prospective screening of 205 patients with ITP, including diagnosis, serological markers, and the relationship between platelet counts, endogenous thrombopoietin, and circulating antithrombopoietin antibodies. *Am J Hematol.* 2004;76(3):205-13. DOI:10.1002/ajh.20104
10. Bennett D, Forssen U, Enger C, Nelson J. Risk of thromboembolic events (TE) among patients with chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP). *Haematologica.* 2008;93.
11. Zhou H, Fu R, Wang H, et al. Immune thrombocytopenia in the elderly: clinical course in 525 patients from a single center in China. *Ann Hematol.* 2013;92(1):79-87. DOI:10.1007/s00277-012-1567-2
12. Ruggeri M, Tosetto A, Palandri F, et al. Thrombotic risk in patients with primary immune thrombocytopenia is only mildly increased and explained by personal and treatment-related risk factors. *J Thromb Haemost.* 2014;12(8):1266-73. DOI:10.1111/jth.12636
13. Frederiksen H, Maegaek M, Norgaard M. Twenty-year mortality of adult patients with primary immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study. *Br J Haematol.* 2014;166(2):260-7. DOI:10.1111/bjh.12869
14. Chandan JS, Thomas T, Lee S, et al. The association between idiopathic thrombocytopenic purpura and cardiovascular disease: a retrospective cohort study. *J Thromb Haemost.* 2018;16(3):474-80. DOI:10.1111/jth.13940
15. Moulis G, Germain J, Comont T, et al. CARMEN Investigators Group. Newly diagnosed immune thrombocytopenia adults: Clinical epidemiology, exposure to treatments, and evolution. Results of the CARMEN multicenter prospective cohort. *Am J Hematol.* 2017;92(6):493-500. DOI:10.1002/ajh.24702
16. Ekstrand C, Linder M, Baricault B, 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;178:124-31. DOI:10.1016/j.thromres.2019.04.016
17. Ito S, Fujiwara S, Ikeda T, et al. Evaluation of thrombotic events in patients with immune thrombocytopenia. *Ann Hematol.* 2020;99(1):49-55. DOI:10.1007/s00277-019-03886-6
18. Rasheed M, Soliman AT, Yassin MA. Thrombosis in Patients with Immune Thrombocytopenia, Review of Literature. *Blood.* 2020;136(Suppl. 1):9-10. DOI:10.1182/blood-2020-136513
19. Rand ML, Dean JA. Platelet function in autoimmune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. *Acta Paediatr.* 1998;424:57-60. DOI:10.1111/j.1651-2227.1998.tb01236.x
20. Endler G, Klimesch A, Sunder-Plassmann H, et al. Mean platelet volume is an independent risk factor for myocardial infarction but not for coronary artery disease. *Br J Haematol.* 2002;117(2):399-404. DOI:10.1046/j.1365-2141.2002.03441.x
21. Lacroix R, Dubois C, Leroyer AS, et al. Revisited role of microparticles in arterial and venous thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2013;11(Suppl. 1):24-35. DOI:10.1111/jth.12268
22. Chirinos JA, Heresi GA, Velasquez H, et al. Elevation of endothelial microparticles, platelets, and leukocyte activation in patients with venous thromboembolism. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(9):1467-71. DOI:10.1016/j.jacc.2004.12.075
23. Nomura S, Yanabu M, Kido H, et al. Antiplatelet autoantibody-related microparticles in patients with idiopathic (autoimmune) thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol.* 1991;62:103-7. DOI:10.1007/BF01702922
24. Sewify EM, Sayed D, Abdel Aal RF, et al. Increased circulating red cell microparticles (RMP) and platelet microparticles (PMP) in immune thrombocytopenic purpura. *Thromb Res.* 2013;131(2):e59-63. DOI:10.1016/j.thromres.2012.11.021
25. Ahn YS, Horstman LL, Jy W, et al. Vascular dementia in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Thromb Res.* 2002;107(6):337-44. DOI:10.1016/s0049-3848(02)00337-7
26. Puddu P, Puddu GM, Cravero E, et al. The involvement of circulating microparticles in inflammation, coagulation and cardiovascular diseases. *Can J Cardiol.* 2010;26(4):140-5. DOI:10.1016/s0828-282x(10)70371-8
27. Yusuf SW, Iliescu C, Bathina JD, et al. Antiplatelet therapy and percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome and thrombocytopenia. *Tex Heart Inst J.* 2010;37(3):336-40.
28. Ichijo M, Ishibashi S, Ohkubo T, et al. Elevated platelet microparticle levels after acute ischemic stroke with concurrent idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014;23(3):587-9. DOI:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.04.032
29. Boulware R, Refaai MA. Why do patients with immune thrombocytopenia (ITP) experience lower bleeding events despite thrombocytopenia? *Thromb Res.* 2020;187:154-8. DOI:10.1016/j.thromres.2020.01.020
30. Fruchter O, Blich M, Jacob G. Fatal acute myocardial infarction during severe thrombocytopenia in a patient with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med Sci.* 2002;323(5):279-80. DOI:10.1097/0000441-200205000-00010
31. Zhu X, Ma D, Zhang J, et al. Elevated interleukin-21 correlated to Th17 and Th1 cells in patients with immune thrombocytopenia. *J Clin Immunol.* 2010;30(2):253-9. DOI:10.1007/s10875-009-9353-1
32. Semple JW. Infections, antigen-presenting cells, T cells, and immune tolerance: their role in the pathogenesis of immune thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009;23(6):1177-92. DOI:10.1016/j.hoc.2009.08.007
33. Levi M, van der Poll T. Inflammation and coagulation. *Crit Care Med.* 2010;38(Suppl. 2):S26-34. DOI:10.1097/CCM.0b013e3181c98d21
34. Christiansen SC, Naess IA, Cannegieter SC, et al. Inflammatory cytokines as risk factors for a first venous thrombosis: a prospective population-based study. *PLoS Med.* 2006;3(8):e334. DOI:10.1371/journal.pmed.0030334
35. Cervera R, Tektonidou MG, Espinosa G, et al. Task Force on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (APS) and Non-criteria APS Manifestations (I): catastrophic APS, APS nephropathy and heart valve lesions. *Lupus.* 2011;20(2):165-73. DOI:10.1177/0961203310395051
36. Uthman I, Godeau B, Taher A, Khamashta M. The hematologic manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Blood Rev.* 2008;22(4):187-94. DOI:10.1016/j.blre.2008.03.005
37. Diz-Küçükkaya R, Hachianefioğlu A, Yenerel M, et al. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in patients presenting with immune thrombocytopenic purpura: a prospective cohort study. *Blood.* 2001;98(6):1760-4. DOI:10.1182/blood.v98.6.1760
38. Thachil J, Callaghan T, Martlew V. Thromboembolic events are not uncommon in patients with immune thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2010;150(4):496-7. DOI:10.1111/j.1365-2141.2010.08234.x
39. Baron BW, Martin MS, Sucharetza BS, et al. Four patients with both thrombotic thrombocytopenic purpura and autoimmune thrombocytopenic purpura: the concept of a mixed immune thrombocytopenia syndrome and indications for plasma exchange. *J Clin Apher.* 2001;16(4):179-85. DOI:10.1002/jca.1031
40. Kim WH, Park JB, Jung CW, Kim GS. Rebalanced hemostasis in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Platelets.* 2015;26(1):38-42. DOI:10.3109/09537104.2013.869312
41. McMillan R, Durette C. Long-term outcomes in adults with chronic ITP after splenectomy failure. *Blood.* 2004;104(4):956-60. DOI:10.1182/blood-2003-11-3908
42. Rodeghiero F, Ruggeri M. Short- and long-term risks of splenectomy for benign haematological disorders: should we revisit the indications? *Br J Haematol.* 2012;158(1):16-29. DOI:10.1111/j.1365-2141.2012.09146.x
43. Boyle S, White RH, Brunson A, Wun T. Splenectomy and the incidence of venous thromboembolism and sepsis in patients with immune thrombocytopenia. *Blood.* 2013;121(23):4782-90. DOI:10.1182/blood-2012-12-467068
44. Thai LH, Mahévas M, Roudot-Thoraval F, et al. Long-term complications of splenectomy in adult immune thrombocytopenia. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(48):e5098. DOI:10.1097/MD.0000000000005098
45. Paran D, Herishanu Y, Elkayam O, et al. Venous and arterial thrombosis following administration of intravenous immunoglobulins. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2005;16(5):313-8. DOI:10.1097/01.mbc.0000172694.85233.a8
46. Takagi S, Suzuki I, Watanabe S. Risk of Thromboembolism in Patients with Immune Thrombocytopenia. *J Hematol Thromb Dis.* 2015;3:185. DOI:10.4172/2329-8790.1000185
47. Katz U, Shoenfeld Y. Review: intravenous immunoglobulin therapy and thromboembolic complications. *Lupus.* 2005;14(10):802-8. DOI:10.1191/0961203303lu2168rr
48. Woodruff RK, Grigg AP, Firkin FC, Smith IL. Fatal thrombotic events during treatment of autoimmune thrombocytopenia with intravenous immunoglobulin in elderly patients. *Lancet.* 1986;2(8500):217-8. DOI:10.1016/s0140-6736(86)92511-0
49. Rungjirajitranon T, Owattanapanich W. A serious thrombotic event in a patient with immune thrombocytopenia requiring intravenous immunoglobulin: a case report. *J Med Case Rep.* 2019;13:25. DOI:10.1186/s13256-018-1955-x
50. Alexandrescu DT, Dutcher JP, Hughes JT, et al. Strokes after intravenous gamma globulin: thrombotic phenomenon in patients with risk factors or just coincidence? *Am J Hematol.* 2005;78(3):216-20.
51. Satoh T, Saotome M, Suwa K, et al. Recurrent Coronary Thrombus in a Patient with Chronic Immune Thrombocytopenia with Treatment Using Eltrombopag. *Case Rep Cardiol.* 2019;2019:2756319. DOI:10.1155/2019/2756319
52. Catalá-López F, Corrales I, de la Fuente-Honrubia C, 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):511-9. DOI:10.1016/j.medcli.2015.03.014

53. Girolami A, de Marinis GB, Bonamigo E, et al. Arterial and venous thromboses in patients with idiopathic (immunological) thrombocytopenia: A possible contributing role of cortisone-induced hypercoagulable state. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2013;19(6):613-8.
54. Bussel JB, Kuter DJ, Pullarkat V, et al. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood*. 2009;113(10):2161-71. DOI:10.1182/blood-2008-04-150078
55. Jain A, Saluja S, Chaudhry S, Gupta DK. Recurrent Arterial and Venous Thrombosis in Chronic Immune Thrombocytopenia: Clinical Paradox and Therapeutic Challenges. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2019;35(3):590-2. DOI:10.1007/s12288-019-01136-3
56. McCrae K. Immune Thrombocytopenia with Pulmonary Embolism and Deep-Vein Thrombosis: Recommendations for Bone Marrow Aspirate and Biopsy. *The Hematologist*. 2011;8:6. DOI:10.1182/hem.V8.6.1208
57. Balitsky A, Kelton J, Arnold D. Managing antithrombotic therapy in immune thrombocytopenia: development of the TH2 risk assessment score. *Blood*. 2018;132(25):2684-6. DOI:10.1182/blood-2018-08-868406
58. Page LK, Psaila B, Provan D, et al. The immune thrombocytopenic purpura (ITP) bleeding score: assessment of bleeding in patients with ITP. *Br J Haematol*. 2007;138(2):245-8. DOI:10.1111/j.1365-2141.2007.06635.x
59. Matzdorff A, Beer JH. Immune thrombocytopenia patients requiring anticoagulation—maneuvering between Scylla and Charybdis. *Semin Hematol*. 2013;50(Suppl. 1):S83-8. DOI:10.1053/j.seminhematol.2013.03.020

**Статья поступила в редакцию / The article received:** 11.02.2021

**Статья принята к печати / The article approved for publication:** 14.06.2021



OMNIDOCTOR.RU