

ТРОМБОЦИТОПЕНИИ И ДРУГИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ КОАГУЛОПАТИИ: ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПРИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

ХАМИТОВ РУСТЭМ ФИДАГИЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0001-8821-0421; докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой внутренних болезней ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. +7-917-272-96-72, e-mail: rhamitov@mail.ru

МОЛОСТЦОВА АЛСУ ФЕРДИНАНТОВНА, ORCID ID: 0000-0001-6996-9985; ассистент кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. +7-904-672-81-19, e-mail: alsuvesna@mail.ru

САЛИМОВА ЛИЛИЯ МИХАЙЛОВНА, ORCID ID: 0000-0003-4186-6049; ассистент кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. +7-927-246-40-59, e-mail: calimova.lili@gmail.com

Реферат. Важную роль в развитии неблагоприятных исходов новой коронавирусной инфекции (COVID-19) играют нарушения гемостаза, одним из проявлений которых является тромбоцитопения. Нередко врачу-клиницисту бывает трудно идентифицировать ведущую причину тромбоцитопении: это коронавирус-индуцированная коагулопатия или тромбоцитопения присутствовала у пациента до заболевания. **Цель** – изучить наиболее значимые причины, методы диагностики и лечения тромбоцитопений. **Материал и методы.** Проведен обзор отечественных и зарубежных научных публикаций, посвященных изучению вопросов диагностики и лечения тромбоцитопенических состояний в клинической практике. **Результаты и их обсуждение.** Тромбоцитопенией называют снижение числа тромбоцитов в крови ниже референсных значений ($150 \times 10^9/\text{л}$). Частота встречаемости тромбоцитопений составляет от 10–130 до 200 на 1 млн населения. Ключевыми механизмами развития тромбоцитопений при коронавирус-индуцированной коагулопатии являются воспаление и гиперкоагуляция. Дифференциальную диагностику тромбоцитопений при коронавирус-индуцированной коагулопатии следует проводить с гипопродуктивными тромбоцитопениями, обусловленными сниженной продукцией тромбоцитов в костном мозге; тромбоцитопениями вследствие повышенного разрушения или потребления тромбоцитов; тромбоцитопениями распределения; наследственными тромбоцитопениями. **Выводы.** Необходимы дальнейшие исследования, направленные на изучение патофизиологических особенностей тромбоцитопений и прочих нарушений системы гемостаза при COVID-19, с изучением возможностей профилактики и коррекции, известных с «доковидной эпохи», разработкой оптимальных лечебных подходов, базирующихся на результатах клинико-экспериментальных данных изучения этой новой для человечества инфекции.

Ключевые слова: тромбоцитопении, COVID-19, коронавирус-индуцированная коагулопатия.

Для ссылки: Хамитов, Р.Ф. Тромбоцитопении и другие проявления коагулопатии: возможности диагностики и лечения при новой коронавирусной инфекции COVID-19 / Р.Ф. Хамитов, А.Ф. Молостцова, Л.М. Салимова // Вестник современной клинической медицины. – 2021. – Т. 14, вып. 3. – С. 76–83. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(3).76-83.

THROMBOCYTOPENIA AND OTHER MANIFESTATIONS OF COAGULOPATHY: DIAGNOSTIC AND TREATMENT OPTIONS FOR COVID-19 NEW CORONAVIRUS INFECTION

KHAMITOV RUSTEM F., ORCID ID: 0000-0001-8821-0421; D. Med. Sci., professor, the Head of the Department of internal medicine of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, tel. 8-917-272-96-72, e-mail: rhamitov@mail.ru

MOLOSTVOVA ALSU F., ORCID ID: 0000-0001-6996-9985; assistant of professor of the Department of internal medicine of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, tel. +7-904-672-81-19, e-mail: alsuvesna@mail.ru

SALIMOVA LILIYA M., ORCID ID: 0000-0003-4186-6049; assistant of professor of the Department of internal medicine of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, tel. 8-917-232-86-63, e-mail: calimova.lili@gmail.com

Abstract. An important role in the development of adverse outcomes of new coronavirus infection (COVID-19) is played by hemostasis disorders, one manifestation of which is thrombocytopenia. Often it is difficult for the clinician to identify the underlying cause of thrombocytopenia: whether it is coronavirus-induced coagulopathy or whether thrombocytopenia was present in the patient before the disease. **Aim.** To study the most significant causes, methods of diagnosis and treatment of thrombocytopenias. **Material and methods.** A review of Russian and foreign scientific publications devoted to the study of diagnosis and treatment of thrombocytopenic conditions in clinical practice has been performed. **Results and discussion.** Thrombocytopenia is a decrease in the platelet count below the reference values ($150 \times 10^9/\text{l}$). The incidence of thrombocytopenia ranges from 10–130 to 200 per 1 million population. The key mechanisms of thrombocytopenia in coronavirus-induced coagulopathy are inflammation and hypercoagulation. The differential diagnosis of thrombocytopenias in coronavirus-induced coagulopathy should be made with hypoproduktive thrombocytopenias due to reduced platelet production in bone marrow; with thrombocytopenias caused by increased platelet destruction or consumption; with distribution and hereditary thrombocytopenias. **Conclusion.** Further research is needed to study the pathophysiological features of thrombocytopenias and other disorders of the hemostasis system in COVID-19, exploring the possibilities of prevention and correction, known since the pre-COVID era, development of optimal treatment approaches based on the findings of clinical and experimental studies devoted to this new infection for mankind.

Key words: thrombocytopenia, COVID-19, coronavirus-induced coagulopathy.

For reference: Khamitov RF, Molostvova AF, Salimova LM. Thrombocytopenia and other manifestations of coagulopathy: diagnostic and treatment options for COVID-19 new coronavirus infection. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2021; 14 (3): 76-83. **DOI:** 10.20969/VSKM.2021.14(3).76-83.

Введение. 11 марта 2021 г. мир перешагнул годичный порог новой коронавирусной пандемии COVID-19. К этому времени заболеванием было охвачено 210 стран и территорий, в мире инфицировано свыше 120 млн и умерло более 2,5 млн человек.

Наиболее клинически значимым проявлением COVID-19 является поражение легких по типу вирусного пневмонита. При поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) до 60% случаев тяжелого течения болезни может осложниться острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС). Тромбоз сосудов большого и малого кругов кровообращения является следствием гиперкоагуляции и одной из основных причин осложненного течения коронавирусной инфекции [1].

Одним из частых проявлений COVID-19 является тромбоцитопения. Нередко врачу-клиницисту бывает трудно идентифицировать ее ведущую причину: это коронавирус-индуцированная коагулопатия или тромбоцитопения присутствовала у пациента до заболевания.

Тромбоциты представляют собой безъядерные клеточные фрагменты мегакариоцита, содержащиеся в периферической крови в количестве $150 \times 10^9/\text{л}$ – $450 \times 10^9/\text{л}$. Основной функцией тромбоцитов является поддержание нормального гемостаза. Изменения количественного и качественного состава тромбоцитов могут стать причиной жизнеугрожающих кровотечений и тромбозов. Тромбоцитопенией называют снижение числа тромбоцитов в крови ниже референсного значения в $150 \times 10^9/\text{л}$. Согласно многочисленным данным, в «доковидную эпоху» частота тромбоцитопений составляла от 10–130 до 200 на 1 млн населения [2].

По степени тяжести выделяют легкие ($100 \times 10^9/\text{л}$ – $149 \times 10^9/\text{л}$), среднетяжелые (50×10^9 – $99 \times 10^9/\text{л}$) и тяжелые ($<50 \times 10^9/\text{л}$) тромбоцитопении [3]. Клинически тромбоцитопении характеризуются петехиально-синячковым типом геморрагического синдрома, проявления которого зависят от уровня тромбоцитопении. Так, при уровне тромбоцитов более $50 \times 10^9/\text{л}$ геморрагический синдром может отсутствовать. При уровне от $30 \times 10^9/\text{л}$ до $50 \times 10^9/\text{л}$ геморрагический синдром может проявиться пурпурой, травма может осложниться сильным кровотечением; при уровне от $10 \times 10^9/\text{л}$ до $30 \times 10^9/\text{л}$ кровотечение может развиваться вследствие любого повреждения; от $5 \times 10^9/\text{л}$ до $10 \times 10^9/\text{л}$ повышается риск спонтанного кровотечения, кровоподтеков и петехий; менее $5 \times 10^9/\text{л}$ – угрожающие жизни спонтанные кровотечения. [4]. По данным крупных исследований, риск жизнеугрожающего кровотечения непредсказуем, пока количество тромбоцитов не снизится до значений ниже $10 \times 10^9/\text{л}$ – $1 \times 10^9/\text{л}$ [5].

Результаты и их обсуждение. Основным механизмом развития коронавирус-индуциро-

ванной коагулопатии (КИК) являются воспаление и гиперкоагуляция. По данным Z. Varga et al., при коронавирусной инфекции происходит повреждение эндотелиальных клеток через ангиотензинпревращающий фермент 2-го типа (АПФ2), который является рецептором для SARS-CoV-2 [14]. Вирусное поражение эндотелиальных клеток вызывает массивное высвобождение активатора плазминогена, подавление системы протеина С и экспрессии тканевого фактора, что приводит к гиперкоагуляции [6]. Из поврежденных клеток эндотелия начинают высвобождаться фактор Виллебранда и ингибитор активатора плазминогена 1-го типа. Помимо вышеописанных изменений, в патогенез нарушений гемостаза при КИК могут вовлекаться антифосфолипидные антитела и волчаночный антикоагулянт, при наличии которых нельзя ориентироваться на показатель АЧТВ для контроля терапии гепарином [6].

Лабораторные изменения при КИК:

1. Повышение плазменной концентрации D-димера. Было доказано, что концентрация D-димера в плазме при поступлении в стационар ≥ 2000 нг/мл становится предиктором внутригоспитальной летальности с чувствительностью 92,3% и специфичностью 83% [7].

2. Увеличение показателя тромбинового времени.

3. Увеличение протромбинового времени [8].

4. Нормальное или слегка сниженное значение антитромбина III [8].

5. Повышение плазменной активности фактора Виллебранда и VIII фактора свертывания крови [9].

6. Тромбоцитопения.

Клинически КИК может проявляться как тромбозами, так и геморрагическими осложнениями. Развитие геморрагических осложнений при коронавирусной инфекции связывают с тяжелой тромбоцитопенией, ДВС-синдромом и проводимой антикоагулянтной терапией. Среди тромботических осложнений наиболее часто встречаются тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), тромбозы глубоких вен, катетер-ассоциированные тромбозы глубоких вен, ишемические мозговые инсульты, острый коронарный синдром. По данным исследования S. Middeldorp et al., несмотря на проводимую антикоагулянтную терапию, клинические проявления тромботических осложнений на 7-й день госпитализации встречались у 10% госпитализированных, на 14-й день – у 21%, на 21-й день – у 25% госпитализированных [10].

Лечение коронавирус-индуцированной коагулопатии. В настоящее время основное место в терапии КИК занимают низкомолекулярные гепарины (НМГ). Антикоагулянтную терапию КИК проводят согласно Временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению новой

коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 10 (08.02.2021) [1].

Согласно Временным методическим рекомендациям, всем госпитализированным пациентам на весь период стационарного лечения должны назначаться низкомолекулярные гепарины (НМГ), как минимум, в профилактических дозах. При наличии противопоказаний к НМГ или их отсутствии возможно использование нефракционированного гепарина (НФГ). Если пациент с коронавирусной инфекцией COVID-19 имеет высокий и крайне высокий уровень D-димера, дополнительные факторы риска венозных тромбозов или лечится в блоке ОРИТ, то применимы промежуточные или лечебные дозы гепарина.

Для продленной профилактики тромботических осложнений у пациентов после COVID-19 могут назначаться профилактические дозы эноксапарина, ривароксабана, аписабана и дабигатрана. При тромботических осложнениях следует использовать лечебные дозы НМГ/НФГ. Необходимо использовать механические способы для профилактики тромбоза глубоких вен нижних конечностей при наличии противопоказаний к назначению антикоагулянтов [длительное кровотечение, уровень тромбоцитов ниже $25 \times 10^9/\text{л}$ или выраженная почечная недостаточность (для НМГ и фондапаринукса натрия)] [1].

Клиницистам не следует забывать, что COVID-19 может возникать уже на фоне имеющихся гематологических заболеваний, проявляющихся тромбоцитопениями.

В зависимости от механизма развития выделяют несколько патогенетических форм тромбоцитопений:

- 1) обусловленные сниженной продукцией тромбоцитов в костном мозге, гипопродуктивные тромбоцитопении;
- 2) тромбоцитопении, связанные с повышенным разрушением или потреблением тромбоцитов:
 - а) иммунные (повышенное разрушение тромбоцитов);
 - б) неиммунные (повышенное потребление тромбоцитов);
- 3) тромбоцитопения распределения (при спленомегалии);
- 4) наследственные тромбоцитопении [11].

Гипопродуктивные тромбоцитопении возникают вследствие подавления мегакариоцитарного ростка и изменения структуры костного мозга, что возможно при апластической анемии, различных формах лейкозов, миелодиспластическом синдроме, острой лучевой болезни и др., что приводит к подавлению образования тромбоцитов [11]. Также причиной неэффективного тромбопоэза может стать дефицит витамина B_{12} , фолиевой кислоты и алкоголизм. К критериям диагностики гипопродуктивных тромбоцитопений могут быть отнесены:

- 1) низкое содержание в крови ретикулярных тромбоцитов;
- 2) охранение нормального процентного содержания ретикулярных тромбоцитов по отношению к общему количеству тромбоцитов;

- 3) низкое содержание гликокалицина в плазме;
- 4) повышение в плазме содержания свободного тромбопоэтина (ТПО) [12].

Иммунные и неиммунные тромбоцитопении, обусловленные повышенным разрушением/потреблением тромбоцитов. Иммунные тромбоцитопении возникают в связи с разрушением сенсibilизированных ауто- или аллоантителами тромбоцитов в макрофагальной системе селезенки и/или печени. К иммунным тромбоцитопениям относятся идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, трансиммунная неонатальная тромбоцитопения, гаптеновые (гетероиммунные) тромбоцитопении, аллоиммунные тромбоцитопении [11].

Иммунная тромбоцитопения может возникать при приеме лекарственных препаратов, таких как антикоагулянты, ингибиторы гликопротеина (ГП) IIb/IIIa (абциксимаб, тирофибан, эптифибатид), антиаритмические препараты (хинидин, прокаинамид), дезагреганты, тиазидные и петлевые диуретики, α -метилдопа, гидралазин, препараты наперстянки, НПВС, антибиотики (пенициллин, ампициллин, рифампицин и др.), сульфаниламиды, нитрофураны, ранитидин, ингибиторы протонной помпы, транквилизаторы, барбитураты и др. [2, 14].

Особое внимание следует уделить гепарининдуцированной тромбоцитопении (ГИТ). Развитие ГИТ I типа вызвано умеренным снижением длительности жизни тромбоцитов вследствие пассивного связывания с ними гепарина. ГИТ I типа можно заподозрить при умеренном снижении уровня тромбоцитов до $100 \times 10^9/\text{л}$. Все нарушения преходящи, лечения обычно не требуется.

При применении гепарина на протяжении 5–14 дней у пациентов возможно развитие ГИТ II типа в результате активации и агрегации тромбоцитов, которая, в свою очередь, происходит вследствие формирования антител к гепарин-тромбоцитарному фактору 4. Антитела, связываясь с Fc-рецепторами тромбоцитов, вызывают их активацию и агрегацию, что, в свою очередь, приводит к еще большему высвобождению гепарин-тромбоцитарного фактора 4, а также к образованию микроагgregатов тромбоцитов, которые, в свою очередь, обладают прокоагулянтным действием. Взаимодействие эндотелиальных клеток с гепарин-тромбоцитарным фактором стимулируется образованием тромбина. *In vivo* все это приводит к тромбоцитопении вследствие усилившегося потребления тромбоцитов и к венозным и/или артериальным тромбозам [16].

При использовании нефракционированного гепарина частота ГИТ II типа в 10 раз выше, чем при применении НМГ. Факторами риска ГИТ II типа являются продолжительность применения и способ введения гепарина (при внутривенном способе введения риск ГИТ II типа возрастает), пол (у женщин риск в 2 раза выше), тяжесть травмы, лечение гепарином за 30 дней до настоящей госпитализации. Так же риск развития ГИТ II типа увеличивается при использовании лечебных доз гепарина у пациентов отделения интенсивной терапии и онкологических пациентов. Если в крови пациента уже циркулируют

антитела (использование гепарина в течение последних 100 сут), то развитие ГИТ II типа произойдет в течение первых 24 ч от начала применения гепарина. При этом не исключена задержка в развитии ГИТ II типа до 3 нед от начала гепаринотерапии. В 25% случаев тромбоцитопении может предшествовать тромбоцитоз.

Грозными осложнениями ГИТ II типа являются венозные и артериальные тромбозы, реже – венозная гангрена конечности, некроз кожи в местах инъекции гепарина, кровоизлияния в надпочечники и острые системные реакции (лихорадка/озноб, тахикардия, артериальная гипертензия, одышка, остановка сердца), развивающиеся в течение 30 мин после введения гепарина. Так же ГИТ II типа может привести к развитию ДВС-синдрома с выраженным снижением уровня фибриногена. Несмотря на тяжелую тромбоцитопению, геморрагический синдром встречается не так часто.

Диагностика ГИТ II типа основана на использовании балльной шкалы 4Т, которая позволяет оценить вероятность развития ГИТ II типа, выявление антител к комплексу гепарин-тромбоцитарного фактора 4, тесте высвобождения серотонина (функциональный анализ), гепарининдуцированной активации тромбоцитов (функциональный анализ) [16].

Шкала 4Т (*таблица*) представляет собой таблицу, в которой описаны 4 признака с 3 степенями выраженности. По каждому признаку происходит подсчет баллов от 0 до 2 с последующей суммой общего балла по 4 категориям. Так, при сумме баллов от 0 до 3 вероятность ГИТ II типа оценивается как низкая, 4–5 баллов – промежуточная вероятность ГИТ II, 6–8 баллов – высокая вероятность ГИТ II [17].

Тактика диагностики ГИТ II типа. При диагностике ГИТ II типа врач должен руководствоваться клиническими рекомендациями Американского общества гематологов по лечению ГИТ. Так, всем госпитализированным пациентам с коронавирусной инфекцией, получающим гепарин в качестве антикоагулянтной терапии, должен проводиться подсчет тромбоцитов. Частота подсчета тромбоцитов проводится 1 раз в 2–3 дня у пациентов со средней степенью тяжести COVID-19, каждый день – при тяжелом течении COVID-19 и у пациентов, получающих

лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии. Если в результате гепаринотерапии уровень тромбоцитов падает на 30% и более, рекомендуется оценить риск ГИТ II типа по шкале 4Т. Если вероятность развития ГИТ II типа низкая (0–3 балла по шкале 4Т), не рекомендуется прекращать введение гепарина и переводить больного на негепариновый антикоагулянт. Если по шкале 4Т вероятность развития ГИТ II типа оценивается как промежуточная (4–5 баллов) или высокая (6–8 баллов), то следующим этапом диагностики является выявление антител к комплексу гепарин-тромбоцитарного фактора 4 методом иммуноферментного анализа (ИФА). При положительном результате ИФА проводится функциональное тестирование. Пациентов с положительным результатом ИФА переводят на негепариновый антикоагулянт, интенсивность терапии которой будет зависеть от риска кровотечений. При высоком риске кровотечений рекомендуются *профилактические дозы* негепаринового антикоагулянта, при низком риске кровотечений – *лечебные дозы* негепаринового антикоагулянта. Если же у пациентов с промежуточной и высокой вероятностью ГИТ II типа результат ИФА отрицательный, введение гепарина возобновляют.

Отдельного обсуждения требует острый период ГИТ II типа, который характеризуется снижением уровня тромбоцитов, положительными результатами иммуноферментного и функционального анализов, высоким риском тромбообразования. Пациентам с острым периодом ГИТ II типа, осложненным тромбозом или без тромбоза, помимо перевода на негепариновый антикоагулянт рекомендуется проводить антиагрегантную терапию. Установка фильтра нижней полой вены и применение антагонистов витамина К не рекомендуется до восстановления количества тромбоцитов до $\geq 150 \times 10^9/\text{л}$. Для диагностики бессимптомного тромбоза глубоких вен рекомендуется проводить двустороннее компрессионное УЗИ нижних конечностей. Если пациенту установлен центральный венозный катетер верхней конечности, для скрининга тромбоза рекомендуется проведение УЗИ верхней конечности с катетером.

При восстановлении уровня тромбоцитов пациент из острой стадии ГИТ переходит в подострую

Клиническая балльная система оценки риска ГИТ II типа
Clinical scoring system for assessing the risk of HIT type II

Баллы/признак	2 балла	1 балл	0 баллов
Тромбоцитопения	Снижение Тг более 50% или $\text{Tg} \geq 20 \times 10^9/\text{л}$	Снижение Тг на 30–50% или $\text{Tg} \geq 10–19 \times 10^9/\text{л}$	Снижение Тг менее 30% или Tg менее $10 \times 10^9/\text{л}$
Время снижения количества тромбоцитов после воздействия гепарина	5–10 сут или в 1-е сут (с применением гепарина в течение 30 дней в анамнезе)	≥ 10 сут или ≥ 1 дня (с применением гепарина в течение 30–100 дней в анамнезе)	Менее 4 дней без анамнеза применения гепарина
Тромбоз или другие осложнения	Новый доказанный тромбоз; некроз кожи в местах введения гепарина, острая системная реакция после внутривенного нефракционированного гепаринового болюса	Прогрессирующий или рецидивирующий тромбоз, эритематозные поражения кожи, подозрение на тромбоз	Нет
Другие причины тромбоцитопении	Нет очевидных причин	Возможные причины	Определенные причины

стадию, где антикоагулянтную терапию рекомендовано проводить новыми оральными антикоагулянтами (НОАК) [17].

Лечение ГИТ. Для антикоагулянтной терапии у пациентов с ГИТ, в том числе и при COVID-19, в настоящее время используются следующие группы препаратов: НМГ, фондапаринукс натрия, НОАК, прямые ингибиторы тромбина.

В группу прямых ингибиторов тромбина входят рекомбинантные гирудины (лепирудин, десирудин) и синтетические аналоги гирудина (бивалирудин, аргатробан). При применении данной группы препаратов нет необходимости в предварительной оценке антитромбина III. Антикоагулянтное действие этих препаратов основано на обратимом взаимодействии с активным центром тромбина, в результате чего ингибируются тромбининдуцированные реакции, активация факторов свертывания V, VIII, XIII, протеина C, а также формирование фибрина [16]. Для лечения ГИТ II типа в США чаще всего используют аргатробан, который продемонстрировал снижение комбинированной конечной точки, включающей смерть, ампутацию конечности и тромбоз по сравнению с контрольной группой в двух многоцентровых исследованиях [20]. При неэффективности медикаментозной терапии в качестве альтернативной стратегии возможно применения плазмообмена [18]. В случае развития тяжелой тромбоцитопении (менее $20 \times 10^9/\text{л}$) и кровотечений на фоне антикоагулянтной терапии, рекомендовано проведение трансфузии тромбоцитов [19].

Неиммунные формы тромбоцитопении чаще всего связаны с повышенным потреблением тромбоцитов в сосудистом русле в связи с внутрисосудистым тромбообразованием и агрегацией тромбоцитов. К таким заболеваниям относятся тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП), гемолитический уремический синдром (ГУС) и HELLP-синдром.

Более углубленного изучения требует тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, так как она может быть ассоциирована с COVID-19 и стать причиной летального исхода при несвоевременной диагностике и лечении. ТТП является одним из вариантов тромботической микроангиопатии, при которой происходит системное поражение мелких сосудов комплексами антиген-антитело, это приводит к пролиферации эндотелия, фибриноидному некрозу и формированию фибриновых и гиалиновых тромбов [21, 22]. Для ТТП характерно тяжелое течение, в случае отсутствия лечения смертность в первые часы достигает 90% [21–24]. При ТТП возможен как семейный, так и спорадический характер, развивается после трансплантации костного мозга или применения гемцитабина, такролимуса, тиклопидина, митомидина С, интерферона α , циклоспорина или пентостатина, может принимать хронический рецидивирующий характер.

Основным патогенезом ТТП является дефицит специфического фермента металлопротеиназы, который развивается в результате образования в организме аутоантител класса IgG, вследствие чего нарушается расщепление мультимеров фактора фон Виллебранда (FW) [25]. Этот фермент был

идентифицирован как ADAMTS-13, снижение его активности ведет к отсутствию расщепления мультимеров FW, это приводит к повышению адгезии тромбоцитов и, как следствие, к образованию тромбов (состоят из тромбоцитов и FW) в мелких сосудах большинства органов (в первую очередь, головного мозга, почек, легких). В результате повышенного тромбообразования возникает тромбоцитопения потребления, сужается просвет сосудов, развивается микроангиопатическая гемолитическая анемия вследствие механического разрушения эритроцитов, а также ишемические проявления [25].

Для ТТП характерно [25]:

1. Значительная тромбоцитопения со снижением количества тромбоцитов ниже $30 \times 10^9/\text{л}$, при этом развивается геморрагический синдром разной степени выраженности.

2. Микроангиопатическая гемолитическая анемия, при которой развивается снижение концентрации гемоглобина и ретикулоцитоз, но выявляются шизоциты – фрагментированные эритроциты в количестве более 1% от общего пула эритроцитов. Также в биохимическом анализе крови выявляется гипербилирубинемия за счет непрямой фракции, увеличивается концентрация лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Характерен отрицательный прямой антиглобулиновый тест.

3. Неврологические нарушения (изменение поведения; головная боль; нарушение сознания, вплоть до комы; судорожный синдром; очаговая симптоматика).

4. Поражение почек (наиболее характерны микрогематурия, протеинурия, менее – развитие острого почечного повреждения).

5. Лихорадка (чаще неправильной формы).

У значительной части пациентов может возникать абдоминальный синдром (сильные боли в животе, тошнота, рвота), обусловленный абдоминальной ишемией.

Для постановки диагноза достаточно наличия следующих изменений в лабораторных анализах: фрагментация эритроцитов, тромбоцитопения и повышение уровня ЛДГ в крови вследствие гемолиза.

Для верификации диагноза ТТП важным является снижение активности ADAMTS13 $<10\%$ при острой тромботической микроангиопатии и положительные антитела против ADAMTS13, но, к сожалению, этот метод диагностики недоступен во многих лечебных учреждениях [26].

Лечение ТТП состоит в немедленном начале плазмообмена в объеме 40–60 мл/кг массы в сут [27]. В случае невозможности незамедлительного начала плазмообмена необходимо проводить инфузии свежезамороженной плазмы (СЗП) (25–30 мл/кг массы тела в сут) [28]. Плазмообмен рекомендуется продолжать до тех пор, пока количество тромбоцитов не увеличится ($\geq 150 \times 10^9/\text{л}$ не менее 2 дней подряд) [26]. Так же вместе с плазмообменом проводят терапию глюкокортикостероидами, рекомендовано введение высоких доз метилпреднизолон (10 мг/кг в день в течение 3 дней, затем 2,5 мг/кг в сут) [29]. Существуют данные об эффективности ритуксимаба в дозировке 375 мг/м² пациентам, у которых не

произошло удвоение концентрации тромбоцитов на 4–5-й день плазмообмена, а также пациентам с тяжелым течением при присоединении неврологического дефицита или признаков поражения сердца. Важно, что следующему проведению плазмообмена после введения ритуксимаба должно проводиться через 24 ч, так как при раннем проведении высока вероятность удаления из крови препарата [26]. В связи с тем, что в условиях высокой вероятности инфицирования COVID-19 в клинических наблюдениях зарубежных коллег рекомендовано применение 1 дозы ритуксимаба во избежание иммуносупрессии при повторном введении препарата. Далее рекомендован 4-недельный курс лечения каплацизумабом по 10 мг в день начиная с 14-го дня [30].

Выводы. Важность проблемы микротромбирования сосудов легких при COVID-19 на сегодняшний день трудно переоценить. Данный аспект патогенеза вирусного пневмонита является значимым для прогрессирования объемов легочного поражения, развития ОРДС, прогрессирования дыхательной недостаточности, осложнений как самой вирусной инфекции, так и антикоагулянтной терапии, являющейся неотъемлемым атрибутом лечебного комплекса при COVID-19. Одним из частых осложнений, влияющих на вероятность неблагоприятных исходов новой коронавирусной инфекции, являются возникающие тромбоцитопении. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на изучение патофизиологических особенностей тромбоцитопений и прочих нарушений системы гемостаза при данном заболевании, с изучением возможностей профилактики и коррекции, известных с доковидной эпохи, и разработкой оптимальных лечебных подходов, базирующихся на результатах клинико-экспериментальных данных изучения этой новой для человечества инфекции.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 10 (08.02.2021). – URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/662/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.10%29.pdf
2. Мамаева, Н.Н. Гематология: руководство для врачей / Н.Н. Мамаева. – Москва: СпецЛит, 2011. – 615 с.
3. McCarthy, C. The management of antiplatelet therapy in acute coronary syndrome patients with thrombocytopenia: a clinical conundrum / C. McCarthy, G. Steg, D. Bhatt // Eur. Heart J. – 2017. – Vol. 38 (47). – P. 3488–3492.
4. Gauer, R.L. Thrombocytopenia / R.L. Gauer, M.M. Braun // Am. Fam. Physician. – 2012. – Vol. 85 (6). – P. 612–622.
5. Bleeding risks are higher in children versus adults given prophylactic platelet transfusions for treatment-induced hyperproliferative thrombocytopenia / C.D. Josephson, S. Granger, S.F. Assmann [et al.] // Blood. – 2012. – Vol. 120. – P. 748–760.
6. Галстян, Г.М. Коагулопатия при COVID-19 / Г.М. Галстян. – Москва: Пульмонология, 2020. – С. 645–657.
7. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19 / L. Zhang, X. Yan, Q. Fan [et al.] // J. Thromb. Haemost. – 2020. – Vol. 18 (6). – P. 1324–1329.
8. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study / J. Helms, C. Tacquard, F. Severac [et al.] // Intensive Care Med. – 2020. – Vol. 46 (6). – P. 1089–1098.
9. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit. A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis / M. Panigada, N. Bottino, P. Tagliabue [et al.] // J. Thromb. Haemost. – 2020. – Vol. 18 (7). – P. 1738–1742.
10. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19/ S. Middeldorp, M. Coppens, van T.F. Haaps [et al.] // J. Thromb. Haemost. – 2020. – Vol. 18(8). – P.1995–2002.
11. Мазуров, А.В. Физиология и патология тромбоцитов / А.В. Мазуров. – Москва: Литтерра, 2011. – С. 206–251.
12. Relationships of mean platelet volume and plasma thrombopoietin with glycofocalin levels in thrombocytopenic patients / S.G. Khaspekova, O.N. Shustova, N.V. Golubeva [et al.] // Acta Haematologica. – 2015. – Vol. 133. – P. 295–299.
13. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 / Z. Varga, A.J. Flammer, P. Steiger [et al.] // Lancet. – 2020. – Vol. 395 (10234). – P.1417–1418.
14. Gauer, R.L. Thrombocytopenia / R.L. Gauer, M.M. Braun // Am. Fam. Physician. – 2012. – Vol. 85 (6). – P. 612–622.
15. Купряшов, А.А. Гепарининдуцированная тромбоцитопения: обзор клинических рекомендаций / А.А. Купряшов, Г.А. Хичева // Новости сердечно-сосудистой хирургии. – 2018. – № 2. – С. 102–111.
16. Гепарининдуцированная тромбоцитопения (обзор) / С.А. Васильев, Л.А. Горгидзе, Т.Н. Моисеева [и др.] // Атеротромбоз. – 2019. – № 1. – С. 99–114.
17. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia / A. Cuker, G.M. Arepally, B.H. Chong [et al.] // Blood advances. – 2018. – Vol.2. – P. 3360–3392.
18. Plasmapheresis and heparin reexposure as a management strategy for cardiac surgical patients with heparin-induced thrombocytopenia / I.J. Welsby, J. Um, C.A. Milano [et al.] // Anesth. Analg. – 2010. – Vol. 110. – P. 30–35.
19. Outcomes after platelet transfusion in patients with heparin-induced thrombocytopenia / M.A. Refaai, C. Chuang, M. Menegus [et al.] // J. Thromb. Haemost. – 2010. – Vol. (8). – P.1419–1421.
20. Arepally, G.M. Heparin-induced thrombocytopenia / G.M. Arepally // Blood. – 2017. – Vol. 129. – P. 2864–2872.
21. Особенности диагностики и лечения тромбоцитопенической пурпуры, развившейся во время беременности: обзор литературы и собственное наблюдение / В.В. Войцеховский, Л.Б. Филатов, А.В. Пивник [др.] // Клиническая онкогематология. – 2014. – № 7. – С. 587–598.
22. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies / M. Scully, B.J. Hunt, S. Benjamin [et al.] // Br. J. Haematol. – 2012. – Vol. 158(3). – P. 323–35.
23. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура: случай успешного лечения / Е.С. Иванова, Н.А. Томилина,

- О.Л. Подкорытова, Л.Ю. Артюхина // Нефрология и диализ. – 2012. – № 2. – С. 114–122.
24. Tsai, H.M. Thrombotic thrombocytopenic purpura and the atypical hemolytic uremic syndrome: an update / H.M. Tsai // *Hematol. Oncol. Clin. N. Am.* – 2013. – Vol. 27(3). – P. 565–584.
 25. Обменный плазмаферез в лечении тромботической тромбоцитопенической пурпуры / А.М. Фомин, А.А. Зацепина, А.К. Голенков [и др.] // *Гематология и трансфузиология.* – 2017. – Т. 62, № 2. – С. 96–100.
 26. Dane, K. Beyond plasma exchange: novel therapies for thrombotic thrombocytopenic purpura / K. Dane, S. Chaturvedi // *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* – 2018. – Vol. 30. – P. 539–547.
 27. Thrombotic thrombocytopenic purpura: 2012 American Society for Apheresis (ASFA) consensus conference on classification, diagnosis, management, and future research / R. Sarode, N. Bandarenko, M.E. Brecher [et al.] // *J. Clin. Apher.* – 2014. – Vol. 29(3). – P. 148–167.
 28. George, J.N. The Oklahoma Thrombotic Thrombocytopenic Purpura – haemolytic Uraemic Syndrome Registry. A model for clinical research, education and patient care / J.N. George, S.K. Vesely, D.R. Terrell [et al.] // *Hamostaseologie.* – 2013. – Vol. 33(2). – P. 105–112.
 29. High versus standard dose methylprednisolone in the acute phase of idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: a randomized study / C.L. Balduini, L. Gugliotta, M. Luppi [et al.] // *Ann. Hematol.* – 2010. – Vol. 89(6). – P. 591–596.
 30. A case of thrombotic thrombocytopenic purpura associated with COVID-19 / D. Nicolotti, E.G. Bignami, S. Rossi [et al.] // *J. Thromb. Thrombolysis.* – 2021. – URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s11239-020-02362-7.pdf>

REFERENCES

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 10 [Ministry of Health of the Russian Federation. Interim Guidelines: Prevention, Diagnosis and Treatment of Novel Coronavirus Infection (COVID-19)]. 2021; https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/662/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.10%29.pdf
2. Mamaeva NN. Gematologiya: rukovodstvo dlya vrachej [Hematology: A Guide for Physicians]. Moskva: SpecLit [Moscow: SpecLit]. 2011; 615 p.
3. McCarthy C, Steg G, Bhatt D. The management of antiplatelet therapy in acute coronary syndrome patients with thrombocytopenia: a clinical conundrum. *Eur Heart J.* 2017; 38 (47): 3488–3492.
4. Gauer RL, Braun MM. Thrombocytopenia. *Am Fam Physician.* 2012; 85 (6): 612–622.
5. Josephson CD, Granger S, Assmann SF, et al. Bleeding risks are higher in children versus adults given prophylactic platelet transfusions for treatment-induced hyperproliferative thrombocytopenia. *Blood.* 2012; 120: 748–760.
6. Galstyan GM. Koagulopatiya pri COVID-19 [Coagulopathy in COVID-19]. *Pul'monologiya [Pulmonology].* 2020; 30 (5): 645–657. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-5-645-657>
7. Zhang L, Yan X, Fan Q, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost.* 2020; 18 (6): 1324–1329. doi: 10.1111/jth.14859
8. Helms J, Tacquard C, Severac F, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020; 46 (6): 1089–1098. doi:10.1007/s00134-020-06062-x
9. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit. A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18 (7): 1738–1742. doi:10.1111/jth.14850
10. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020; 18 (8): 1995–2002.
11. Mazurov AV. Fiziologiya i patologiya trombocitov [Platelet physiology and pathology]. Moskva: Litterra [Moscow: Litterra]. 2011; 206–251.
12. Khaspekova SG, Shustova ON, Golubeva NV, Vasiliev SA, Mazurov AV. Relationships of mean platelet volume and plasma thrombopoietin with glycofalin levels in thrombocytopenic patients. *Acta Haematologica.* 2015; 133: 295–299.
13. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020; 395 (10234): 1417–1418.
14. Gauer RL, Braun MM. Thrombocytopenia. *Am Fam Physician.* 2012; 85 (6): 612–622.
15. Kupryashov AA, Khicheva GA. Geparin-inducirovannaya trombocitopeniya: obzor klinicheskikh rekomendacij [Heparin-induced thrombocytopenia: the review of clinical recommendations]. *Novosti serdechno-sosudistoj hirurgii [Cardiovascular Surgery News].* 2018; 2 (2): 102–111. doi:10.24183/2588-0284-2018-2-2-102-111
16. Vasiliev SA, Gorgidze LA, Moiseeva TN, Al'-Radi LS, Zozulya NI, Sokolova MA, Mazurov AV. Geparin-inducirovannaya trombocitopeniya (obzor). [Heparin-induced thrombocytopenia (review)] *Aterotromboz [Atherothrombosis].* 2019; 1: 99–114. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2019-1-99-114>
17. Cuker A, Arepally GM, Chong BH, Cines DB, Greinacher A, Grue Y, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia. *Blood advances.* 2018; 2: 3360–3392. doi: 10.1182/bloodadvances.2018024489
18. Welsby IJ, Um J, Milano CA, Ortel TL, Arepally G. Plasmapheresis and heparin reexposure as a management strategy for cardiac surgical patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Anesth Analg.* 2010; 110: 30–35. doi:10.1213/ANE.0b013e3181c3c1cd
19. Refaai MA, Chuang C, Menegus M, Blumberg N, Francis CW. Outcomes after platelet transfusion in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost.* 2010; (8): 1419–1421. doi:10.1111/j.1538-7836.2010.03861.x
20. Arepally GM. Heparin-induced thrombocytopenia. *Blood.* 2017; 129: 2864–2872.
21. Vojcekhovskij VV, Filatov LB, Pivnik AV, Avdonin PV, Esenina TV, Sudakov AG. Osobennosti diagnostiki i lecheniya tromboticheskoy trombocitopenicheskoy purpury, razvivshejsya vo vremya beremennosti: obzor literatury i sobstvennoe nablyudenie [Diagnosis and treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura developed during gestation: literature review and case report]. *Klinicheskaya onkogematologiya [Clinical oncohematology]* 2014; 7: 587–598.
22. Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, Liesner R, Rose P, Peyvandi F, et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol.* 2012; 158 (3): 323–335.

23. Ivanova ES, Tomilina NA, Podkorytova OL, Artyuhina LYu. Tromboticheskaya trombocitopenicheskaya purpura: sluchaj uspeshnogo lecheniya [Thrombotic thrombocytopenic purpura: a case of successful treatment]. *Nefrologiya i dializ [Nephrology and dialysis]*. 2012; 2: 114–122.
24. Tsai HM. Thrombotic thrombocytopenic purpura and the atypical hemolytic uremic syndrome: an update. *Hematol Oncol Clin N Am*. 2013; 27(3): 565–584.
25. Fomin AM, Zacepina AA, Golenkov AK, Zaharov SG, Kataeva EV. Obmennyj plazmaferез v lechenii tromboticheskoy trombocitopenicheskoy purpury [The plasma exchange in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura]. *Gematologiya i transfuziologiya [Hematology and transfusiology]*. 2017; 62 (2): 96-100.
26. Dane K, Chaturvedi S. Beyond plasma exchange: novel therapies for thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2018; 30 (1): 539-547. doi:10.1182/asheducation-2018.1.539
27. Sarode R, Bandarenko N, Brecher ME, Kiss JE, Marques MB, Szczepiorkowski ZM, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: 2012 American Society for Apheresis (ASFA) consensus conference on classification, diagnosis, management, and future research. *J Clin Apher*. 2014; 29(3): 148–167.
28. George JN, Vesely SK, Terrell DR, Deford CC, Reese JA, Al Nouri ZL, et al. The Oklahoma Thrombotic Thrombocytopenic Purpura – haemolytic Uraemic Syndrome Registry. A model for clinical research, education and patient care. *Hamostaseologie*. 2013; 33 (2): 105–112. doi: 10.5482/HAMO-12-10-0016
29. Balduini CL, Gugliotta L, Luppi M, et al. Italian TTP Study Group. High versus standard dose methylprednisolone in the acute phase of idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: a randomized study. *Ann Hematol*. 2010; 89 (6): 591-596.
30. Nicolotti, D, Bignami EG, Rossi S, et al. A case of thrombotic thrombocytopenic purpura associated with COVID-19. *J Thromb Thrombolysis* (2021). <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s11239-020-02362-7.pdf>