

УДК 616.155.294:616-08:615.375]"COVID-19"

DOI: 10.36604/1998-5029-2023-87-115-123

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЕЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С COVID-19, В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

В.В.Войцеховский¹, Т.В.Есенина², В.А.Кривуца¹, Е.А.Филатова², Н.А.Федорова²

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95

²Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница», 675028, г. Благовещенск, ул. Воронкова, 26

РЕЗЮМЕ. Цель. Демонстрация трех клинических наблюдений иммунной тромбоцитопенической пурпуры (ИТП), развившейся в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19), из личной практики авторов. **Материалы и методы.** Представлен краткий обзор литературы, посвященный диагностике и дифференциальной диагностике ИТП, ассоциированной с COVID-19. Приведены три клинических наблюдения данной патологии. **Результаты.** В двух ситуациях тромбоцитопения развилась после перенесенной тяжелой пневмонии, ассоциированной с COVID-19. В одном случае ИТП была диагностирована после перенесенной вирусной инфекции, ПЦР исследование на COVID-19 – отрицательное. У пациента молодого возраста без сопутствующей патологии, с тяжелой тромбоцитопенией и геморрагическим синдромом проводилась терапия глюкокортикоидами и агонистами рецепторов тромбопоэтина (АРТ). После достижения ремиссии сначала были отменены глюкокортикоиды, а потом АРТ. У пожилых пациентов с серьезной коморбидной патологией глюкокортикоиды назначались кратковременно, ремиссия была достигнута при применении АРТ. **Заключение.** Выбор терапии ИТП, развившейся в период пандемии COVID-19, зависит от клинической ситуации, наличия или отсутствия инфекции COVID-19, соматического статуса пациента, наличия коморбидной патологии. АРТ играют важное значение в терапии ИТП, в том числе и ассоциированной с COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, иммунная тромбоцитопения, лечение, глюкокортикоиды, агонисты рецепторов тромбопоэтина.

TREATMENT OF PATIENTS WITH COVID-19-ASSOCIATED IMMUNE THROMBOCYTOPENIA IN REAL CLINICAL PRACTICE

V.V.Voytsekhovskiy¹, T.V.Esenina², V.A.Krivutsa¹, E.A.Filatova², N.A.Fedorova²

¹Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

²Amur Regional Clinical Hospital, 26 Voronkova Str., Blagoveshchensk, 675028, Russian Federation

SUMMARY. Aim. Demonstration of three clinical cases of immune thrombocytopenic purpura (ITP) that developed during the pandemic of a novel coronavirus infection (COVID-19) from the personal practice of the authors. **Materials and methods.** A brief review of the literature on the diagnosis and differential diagnosis of COVID-19-associated ITP is presented. Three clinical observations of this pathology are given. **Results.** In two situations, thrombocytopenia developed after severe COVID-19-associated pneumonia. In one case, ITP was diagnosed after a viral infection; PCR test for COVID-19 was negative. A young patient without comorbidities with severe thrombocytopenia and hemorrhagic syndrome was treated with glucocorticoids and thrombopoietin receptor agonists (TPO-RAs). After achieving remission, glucocorticoids

Контактная информация

Валерий Владимирович Войцеховский, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом фармакологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Горького, 95. E-mail: voiceh-67@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Valeriy V. Voytsekhovskiy, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Professor, Head of Department of Hospital Therapy with Pharmacology Course, Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: voiceh-67@mail.ru

Для цитирования:

Войцеховский В.В., Есенина Т.В., Кривуца В.А., Филатова Е.А., Федорова Н.А. Лечение больных иммунной тромбоцитопенией, ассоциированной с COVID-19, в реальной клинической практике // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып.87. С.115–123. DOI: 10.36604/1998-5029-2023-87-115-123

For citation:

Voytsekhovskiy V.V., Esenina T.V., Krivutsa V.A., Filatova E.A., Fedorova N.A. Treatment of patients with COVID-19-associated immune thrombocytopenia in real clinical practice. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; (87):115–123 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2023-87-115-123

were first discontinued, and then TPO-RAs. In elderly patients with a serious comorbid pathology, glucocorticoids were prescribed for a short time, and remission was achieved with TPO-RAs. **Conclusion.** The choice of therapy for ITP that developed during the COVID-19 pandemic depends on the clinical situation, the presence or absence of COVID-19 infection, the patient's somatic status, and the presence of comorbid pathology. TPO-RAs play an important role in the treatment of ITP, including those associated with COVID-19.

Key words: COVID-19, immune thrombocytopenia, treatment, glucocorticoids, thrombopoietin receptor agonists.

Тромбоцитопенией называется состояние, при котором количество тромбоцитов в периферической крови снижается менее $100 \times 10^9/\text{л}$ [1, 2]. В зависимости от механизма развития выделяют несколько патогенетических форм тромбоцитопений: обусловленные сниженной продукцией тромбоцитов в костном мозге (гипопродуктивные тромбоцитопении); иммунные (с повышенным разрушением тромбоцитов); связанные с повышенным разрушением или потреблением тромбоцитов не иммунного генеза; наследственные тромбоцитопении [3].

С учетом того, что тромбоцитопения в основном развивается по иммунному механизму, Международной рабочей группой на Консенсусной конференции в 2008 г было предложено разделять иммунную тромбоцитопению на первичную и вторичную [1, 2]. Вторичная иммунная тромбоцитопения является синдромом других аутоиммунных заболеваний. Первичная иммунная тромбоцитопения – идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) – 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 $100 \times 10^9/\text{л}$ и наличием/отсутствием геморрагического синдрома различной степени выраженности [4]. Диагностические критерии ИТП: изолированная тромбоцитопения (менее $100 \times 10^9/\text{л}$) как минимум в двух анализах крови; отсутствие морфологических и функциональных аномалий тромбоцитов; отсутствие патологии лимфоцитов, гранулоцитов и эритроцитов; нормальные показатели гемоглобина, эритроцитов и ретикулоцитов, если не было существенной кровопотери; повышенное число мегакариоцитов в костном мозге; отсутствие у пациентов клинических проявлений других заболеваний способных вызывать тромбоцитопению (системная красная волчанка, вирусные гепатиты, ВИЧ, острый лейкоз, миелодиспластический синдром, апластическая анемия, лечение некоторыми лекарственными препаратами и др.); обнаружение антитромбоцитарных антител; нормальные размеры селезенки [1, 2, 5]. Диагноз ИТП является диагнозом исключения других заболеваний, сопровождающихся тромбоцитопенией. Болезнь проявляется подкожными и внутрикожными кровоизлияниями (петехии и экхимозы), кровоточивостью слизистых оболочек и полостными кровотечениями (носовое, желудочно-кишечное, маточное, почечное), возможно кровоизлияние в мозг.

Показания к началу терапии ИТП: геморрагический

синдром и тромбоцитопения менее $30\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитопения менее $20 \times 10^9/\text{л}$ независимо от наличия или отсутствия геморрагического синдрома [6, 7]. Тромбоцитопения более $50 \times 10^9/\text{л}$ расценивается как безопасная тромбоцитопения [6, 7]. Первая линия терапии: назначение глюкокортикостероидов (ГКС), в подавляющем большинстве случаев преднизолон в таблетках в дозе 1–2 мг/кг веса в течение 1 месяца или пульс-терапия метилпреднизолоном или дексаметазоном; внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ). Терапия второй линии: спленэктомия, агонисты рецепторов тромбопоэтина (АРТ) – препараты неиммуносупрессивного действия, активирующие рецепторы тромбопоэтина на тромбоцитах и мегакариоцитах, стимулируя тромбоцитопоз. Терапия третьей линии: ритуксимаб, другие иммуносупрессивные средства (азатиоприн, циклофосфамид, циклоспорин А, винкристин, винбластин) [6, 7].

Возникшая пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 поставила перед врачами новые задачи по адаптации ведения гематологических больных в этих условиях. Быстрота распространения инфекции продиктовала необходимость поиска правильного решения на основании накапливающегося практического опыта мировых профессиональных сообществ. Наиболее клинически значимым проявлением COVID-19 является поражение легких по типу вирусного пневмонита. При поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии до 60% случаев тяжелого течения болезни может осложниться острым респираторным дистресс-синдромом [8]. Тромбозы сосудов большого и малого кругов кровообращения являются следствием гиперкоагуляции и одной из основных причин осложненного течения коронавирусной инфекции [9]. Но вместе с тем, одним из частых проявлений COVID-19 является тромбоцитопения, нередко врачу-клиницисту бывает трудно идентифицировать ее ведущую причину. Тяжесть тромбоцитопении коррелирует с прогнозом. Патогенез тромбоцитопении при COVID-19: прямое инфицирование костного мозга (HCoV-229E может непосредственно инфицировать клетки костного мозга и тромбоциты через рецепторы CD13, приводя в итоге к нарушению гемопоэза и тромбоцитопении); потребление тромбоцитов, обусловленное опосредованной тромбоином активацией тромбоцитов; применение противовирусных препаратов, антибиотиков, гепаринов и других лекарств; использование гемодиализа или экстракорпоральной мембранной оксигенации; возникновение вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, опосредованного экстенсивной пролиферацией и активацией клеток

моноклеарно-макрофагальной системы в результате «цитокинового шторма» при тяжелом течении COVID-19; иммунный механизм [10, 12–14].

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения 2-го типа – иммуноопосредованная реакция, возникающая в течение первых 5–14 суток от первого применения гепарина или в течение 24 часов после повторного воздействия. Диагностика: тест высвобождения серотонина, агрегация тромбоцитов с гепарином, определение антител к гепарину и комплексу гепарин/тромбоцитарный фактор-4 [15].

Основным механизмом развития коронавирус-индуцированной коагулопатии являются воспаление и гиперкоагуляция. Лабораторные изменения при данной коагулопатии: повышение плазменной концентрации D-димера, увеличение показателя тромбинового времени, увеличение протромбинового времени, нормальное или слегка сниженное значение антитромбина III, повышение плазменной активности фактора Виллебранда и VIII фактора свертывания крови, тромбоцитопения. Клинически коронавирус-индуцированная коагулопатия может проявляться как тромбозами, так и геморрагическими осложнениями. [9, 16, 17].

Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром). Может привести к полиорганной недостаточности. Диагностика: мазок периферической крови, лактатдегидрогеназа, коагулограмма, растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК), D-димер, прямой антиглобулиновый тест [18].

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура. Развивается микроангиопатическая гемолитическая анемия, тромбоцитопения, поражение центральной нервной системы и почек. Лабораторная диагностика: обнаружение шисточитов в мазке периферической крови, повышение лактатдегидрогеназы, билирубина, креатинина, дефицит металлопротеиназы ADAMTS-13 <10% [19].

Медикаментозная тромбоцитопения развивается в среднем через 5–14 дней после начала приема нового препарата или даже через несколько часов, если в прошлом больной уже получал препарат (гидроксихлорохин, β -лактамы антибиотики – пенициллины, цефалоспорины, ванкомицин, моноклональные антитела – сарилумаб, канакинумаб) [10, 20].

Подобно другим вирусным агентам SARS-CoV-2 может индуцировать новые случаи ИТП или рецидив ранее диагностированного заболевания. Тромбоцитопения менее $20 \times 10^9/\text{л}$ или резкое уменьшение количества тромбоцитов (более чем на 50% в течение 24–48 часов) может указывать на ее иммунную этиологию, т.е. развитие ИТП [10, 21]. ИТП является диагнозом исключения; все другие варианты тромбоцитопении, включая гепарин-индуцированную тромбоцитопению, тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру и медикаментозные причины следует исключить прежде, чем считать доказанным диагноз ИТП; лабораторные

исследования – антитела к GP-IIb/IIIa, GP-Ib/IX и GP-V цитоплазматической мембраны тромбоцитов, миелограмма (увеличение количества мегакариоцитов со слабой отшнуровкой тромбоцитов, при отсутствии изменений со стороны других ростков гемопоэза) [10, 21]. Кроме того, очевидны сложности лечения сочетанной патологии ИТП и COVID-19 из-за одновременного риска и кровотечений, и тромботических осложнений [10, 22].

Терапия ИТП в период пандемии COVID-19 соответствует тем же международным и национальным рекомендациям [7]. Но ряд авторов [10] предлагают вариации в зависимости от этиологии ИТП. У больных впервые диагностированной ИТП, негативных по SARS-CoV-2, применение АРТ (ромиплостим, элтромбопаг) в «первой линии» является предпочтительным методом лечения, позволяющим избежать назначения ГКС и тем самым снизить риск инфицирования во время пандемии. У больных с положительным тестом на SARS-CoV-2 применение АРТ может потенциально усиливать тромботические риски COVID-19, для этих больных стандартные методы лечения (ГКС, ВВИГ) являются предпочтительными. Стартовая доза преднизолона 20 мг в сутки с возможностью последующего увеличения до стандартных 1 мг/кг в случае отсутствия ответа через 3–5 дней терапии может считаться оптимальной для больных без признаков кровотечения. Дозу ГКС следует уменьшить через 2 недели медленно, если есть хороший ответ, и быстро, если ответа нет. В целом, дозировки и продолжительность применения ГКС в первой линии должны быть минимально необходимыми. ВВИГ (1 г/кг) требуется в ситуации, когда необходимо незамедлительное повышение количества тромбоцитов для остановки кровотечения. Переливание тромбоцитов оправдано в случае, если кровотечение опасно для жизни. Больным хронической ИТП следует продолжать обычное лечение, соблюдая стандартные методы защиты от SARS-CoV-2 и социального дистанцирования. Больным, перенесшим спленэктомию, должны выполняться антибиотикопрофилактика и вакцинация. Возможно увеличение риска тромботических осложнений у больных с сочетанием COVID-19 и ИТП. Больные ИТП, госпитализированные по поводу COVID-19, должны получать тромбопрофилактику низкомолекулярными/нефракционированными гепаринами, если у них количество тромбоцитов более $30 \times 10^9/\text{л}$ и нет геморрагического синдрома. При меньшем количестве тромбоцитов следует ограничиться прерывистой механической компрессией ног до тех пор, пока нельзя будет использовать гепарины [10].

В связи с большой актуальностью проблемы приводим несколько клинических наблюдений из личной практики авторов.

Клиническое наблюдение 1. Пациент Ф., 1993 г.р. С 20.07.2021 по 20.08.2021 г. находился на лечении в Амурской областной инфекционной больнице с диагнозом: COVID-19, тяжелое течение; внебольничная дву-

сторонняя полисегментарная пневмония, тяжелое течение, КТ 3. Дыхательная недостаточность 2 ст. В связи с двусторонним поражением легких (объем поражения легочной паренхимы 70%), снижением сатурации, дыхательной недостаточностью, тяжелым состоянием 2 недели получал лечение в условиях отделения реанимации. За время лечения существенных изменений в клиническом и биохимическом анализах крови не отмечено. Тромбоциты в пределах $133-170 \times 10^9/\text{л}$. В коагулограмме: увеличение АЧТВ, обусловленное применением гепарина. В клиническом анализе мочи без патологии. Проводимое лечение: гепарин 5000 МЕ 4 р/д, с последующим снижением дозы, в дальнейшем перевод на ксарелто 10 мг; коронавир 200 мг внутрь 4 таб. 2 р/д 10 дней; дексаметазон 24 мг внутривенно капельно 2 р/д, в дальнейшем метипред в таблетках в различных дозировках с последующей отменой; артлегия; актемра; антибиотики (левофлоксацин, цефосин, ванкомицин, меронем, и др.); гриппферон; виферон; ингаляции бронхолитиков через небулайзер; симптоматическая терапия. Выписан в удовлетворительном состоянии. Рекомендовано: прием метипреда 4 мг 2 таб. с постепенной отменой, ксарелто 10 мг – 1 месяц, вильпрафен 1000 мг 2 р/д – 20 дней, верошпирон, оmez, гептрал и др. симптоматическая терапия.

Клинический анализ крови при выписке: эритроциты – $5,3 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин – 160 г/л, лейкоциты – $8,6 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты – $133 \times 10^9/\text{л}$, палочкоядерные – 2%, сегментоядерные – 75%, моноциты – 8%, лимфоциты – 15%. Выписан 20.08.2021 г. Со слов пациента геморрагического синдрома на коже и слизистых не было.

26.08.2021 г. находясь дома отметил носовое кровотечение, появление геморрагического синдрома на туловище, в ротовой полости (небо, язык). 27.08.2021 г. машиной скорой помощи доставлен в приемно-диагностическое отделение Амурской областной клинической больницы (АОКБ) в связи с сильным носовым кровотечением, которое не смог купировать самостоятельно. В приемно-диагностическом отделении выполнена передняя тампонада полости носа. В клиническом анализе крови: гемоглобин – 145 г/л, эритроциты – $4,5 \times 10^{12}/\text{л}$, лейкоциты – $12 \times 10^9/\text{л}$, палочкоядерные – 3%, сегментоядерные – 69%, лимфоциты – 28%, тромбоциты при подсчете на аппарате – 0, в мазке по Фонио – $5 \times 10^9/\text{л}$. Госпитализирован в гематологическое отделение. Состояние тяжелое, обусловлено выраженным геморрагическим синдромом. Множественные экхимозы и петехии на коже, различных сроков давности, кровоизлияния в полости рта. Лицо «кушингоидное». В легких дыхание везикулярное, хрипов нет, Частота дыхательных движений – 16 в минуту. Тоны сердца ритмичные, Артериальное давление – 120 и 80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации, печень и селезенка не увеличены. Стул и диурез в норме.

В биохимическом анализе крови – без патологии. Коагулограмма: фибриноген – 2,3 г/л, АЧТВ – 19 сек, протромбиновое время 10,7 сек, тромбиновое время – 11 сек, РФМК – 19 мг/л. Волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину, $\beta 2$ -гликопротеину, фосфолипидам, антинуклеарный фактор, антиядерные антитела, антинейтрофильные цитоплазматические антитела – результат отрицательный. ИФА на гепатиты, ВИЧ, сифилис – результат отрицательный. ПЦР на COVID-19 – отрицательный. Клинический анализ мочи без патологии. УЗИ и КТ брюшной полости: печень и селезенка не увеличены, дополнительных образований нет. КТ ОГК – изменения после перенесенной двусторонней пневмонии, ассоциированной с COVID-19. От проведения стеральной пункции, ФГДС категорически отказался.

Выставлен диагноз: иммунная тромбоцитопеническая пурпура, впервые выявленная, связанная с перенесенной новой коронавирусной инфекцией; осложнение: выраженный геморрагический синдром, вторичное носовое кровотечение, передняя тампонада носа.

Проводимая терапия. Метипред 500 мг в/в капельно №5, в дальнейшем преднизолон – из расчета 1 мг/1 кг веса – 80 мг (16 таб.) в сутки. С 02.09.2021 г. в связи с отсутствием эффекта от пульс-терапии метипредом, подключен АРТ – револейд (эльтромбопаг) 50 мг в сутки. Препараты калия, антациды, и др. симптоматическая терапия. В течение 3 недель получал лечение в условиях стационара.

После повышения уровня тромбоцитов до $20 \times 10^9/\text{л}$ геморрагический синдром был купирован. 17.09.2021 г. переведен на амбулаторное лечение. Клинический анализ крови при выписке: гемоглобин – 117 г/л, эритроциты – $3,9 \times 10^{12}/\text{л}$, лейкоциты – $10,25 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты – $25 \times 10^9/\text{л}$, сегментоядерные – 76%, моноциты – 4%, эозинофилы – 1%, лимфоциты – 19%. СОЭ – 6 мм/ч.

Геморрагический синдром более не рецидивировал, но в течение месяца уровень тромбоцитов – $15-25 \times 10^9/\text{л}$, при подсчете лаборантом в мазке крови. Поэтому в течение одного месяца доза преднизолона сохранялась прежней – 80 мг. Дозу револейда поэтапно увеличивали до 75 и 100 мг. 17.10.2021 г. впервые количество тромбоцитов достигло $50 \times 10^9/\text{л}$, начали постепенную отмену преднизолона. Доза револейда оставалась прежней (100 мг в сутки).

02.11.2021 г. количество тромбоцитов превысило уровень $100 \times 10^9/\text{л}$ и в дальнейшем составляло $120-300 \times 10^9/\text{л}$ при подсчете лаборантом в мазке. Преднизолон был полностью отменен в декабре 2021 г. Доза револейда снижалась в зависимости от количества тромбоцитов. Револейд 50 мг принимал до конца февраля 2022 г., далее препарат отменен в связи со стабильным уровнем тромбоцитов ($150-300 \times 10^9/\text{л}$).

Осложнения терапии ГКС – кушингоид, синдром отмены. Осложнений при приеме револейда не отмечали.

С марта 2022 г. за пациентом ведется динамическое наблюдение. Уровень тромбоцитов $150\text{--}300 \times 10^9/\text{л}$. Геморрагический синдром не рецидивирует. В марте 2022 г. перенес омикрон, лечение амбулаторное, рецидива ИТП не было.

В данном клиническом случае имела место ИТП, индуцированная новой коронавирусной инфекцией COVID-19, сопровождающейся пневмонией. Проводился дифференциальный диагноз с медикаментозной тромбоцитопенией на фоне терапии пневмонии (антибиотики, противовирусные препараты, артлегия, актемра). В пользу иммунного механизма говорило быстрое развитие тяжелой тромбоцитопении и появление геморрагического синдрома в течение недели после выписки из инфекционной больницы, при том, что на момент выписки тромбоцитопении не было. Была назначена терапия ГКС: пульс-терапия метипредом 5 дней, в дальнейшем преднизолон 1 мг/1 кг веса в сутки и АРТ – револейд 50 мг с последующим повышением до 100 мг. Несмотря на это тяжелая тромбоцитопения сохранялась длительно. Лишь через 20 дней был купирован геморрагический синдром при повышении уровня тромбоцитов до $20 \times 10^9/\text{л}$. Через 50 дней удалось достичь количества тромбоцитов $50 \times 10^9/\text{л}$ (безопасная тромбоцитопения). Было начато постепенное снижение дозы преднизолона. При этом доза револейда сохранялась прежней – 100 мг. Через 65 дней количество тромбоцитов достигло нормальных показателей и более не снижалось. Сначала постепенно были отменены ГКС и только потом АРТ.

Клиническое наблюдение 2. Пациент Г., 1957 г.р. В декабре 2020 г. находился на лечении в инфекционном госпитале г. Зоя с диагнозом: Новая коронавирусная инфекция COVID-19, тяжелое течение, двусторонняя полисегментарная пневмония, КТ 4. Инфекция COVID-19 подтверждена ПЦР. Получал антибиотики, противовирусные препараты, антикоагулянты (фраксипарин, далее ксарелто 10 мг), дезагреганты, симптоматическую терапию.

14.01.2021 г. был переведен на амбулаторное лечение. При КТ имелись признаки двусторонней пневмонии, КТ 2, до 30% в стадии неполного разрешения и формирования пневмофиброза. Изменений в клиническом анализе крови не было, при выписке уровень тромбоцитов – $160 \times 10^9/\text{л}$. Амбулаторно продолжал прием антибиотиков, противовирусных препаратов, тромбоасс 100 мг, симптоматическую терапию.

18.01.2021 г. отметил появление «беспричинных» синяков на коже и изменение цвета мочи (красная). По месту жительства выполнен клинический анализ крови, где диагностирована тромбоцитопения – $15 \times 10^9/\text{л}$. Направлен на прием к гематологу в областную поликлинику г. Благовещенска. При приезде в Благовещенск возникло носовое кровотечение. Обратился в приемно-диагностическое отделение АОКБ.

Клинический анализ крови: эритроциты – $4,3 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин – 123 г/л, лейкоциты – $5,5 \times 10^9/\text{л}$,

тромбоциты – $5 \times 10^9/\text{л}$, палочкоядерные – 1%, сегментоядерные – 71%, моноциты – 7%, лимфоциты – 20%, эозинофилы – 1%, ретикулоциты – 26%.

Госпитализирован в гематологическое отделение АОКБ. Состояние тяжелое. На коже геморрагический синдром в виде петехий и экхимозов. Кровоизлияния в полости рта. Печень и селезенка не увеличены.

Миелограмма: количество мегакариоцитов увеличено, отшнуровка вялая. В биохимическом анализе крови без патологии. Клинический анализ мочи – эритроциты сплошь. ПЦР на COVID-19 – отрицательный. ИФА ВИЧ, гепатиты – отрицательные. ЭКГ – ритм синусовый, ЧСС 75 в минуту, гипертрофия миокарда левого желудочка. КТ ОГК – признаки двусторонней полисегментарной вирусной пневмонии, КТ 2, до 30% в стадии неполного разрешения и формирования пневмофиброза. ФГДС – эрозивный гастрит.

Выставлен диагноз: Иммунная тромбоцитопеническая пурпура, впервые выявленная; выраженный геморрагический синдром, гематурия. Вторичное носовое кровотечение. Фоновое заболевание: внебольничная двусторонняя полисегментарная вирусная пневмония, средней степени тяжести, в стадии неполного разрешения. Сопутствующие заболевания: Артериальная гипертензия (АГ) 3, риск 4; Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) 2А.

Проводимая терапия: метипред 500 мг в/в капельно 1 р/д; после разрешения эрозивного гастрита преднизолон 80 мг (16 таб.) в сутки, в течение 2 недель с последующей постепенной отменой (после достижения уровня тромбоцитов $30 \times 10^9/\text{л}$; револейд 50 мг ежедневно; симптоматическая терапия (препараты калия, антациды, гипотензивные и др.). На фоне проводимой терапии появилась положительная динамика, геморрагический синдром разрешился.

Выписан 15.02.2021 г. Клинический анализ крови при выписке: гемоглобин – 120 г/л, эритроциты – $3,8 \times 10^{12}/\text{л}$, лейкоциты – $13 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты – $45 \times 10^9/\text{л}$. Рекомендовано продолжить снижение дозы преднизолона по схеме до полной отмены; ромиплостим (энплейт) 1 мкг/кг (90 мкг) 1 инъекция в неделю подкожно (смог получить этот препарат АРТ через ВК); симптоматическая терапия (препараты калия, антациды, гипотензивные и т.д.).

В течение 2 месяцев на фоне введения ромиплостима количество тромбоцитов полностью нормализовалось. Клинический анализ крови: эритроциты – $4,7 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин – 145 г/л, лейкоциты – $4,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты – $183 \times 10^9/\text{л}$, палочкоядерные – 1%, сегментоядерные – 65%, моноциты – 8%, лимфоциты – 20%, эозинофилы – 5%, базофилы – 1%. Геморрагического синдрома на коже и видимых слизистых нет. Получал ромиплостим еще 2 месяца. После этого препарат отменен в связи со стойким уровнем тромбоцитов более $150 \times 10^9/\text{л}$.

В дальнейшем ведется динамическое наблюдение, рецидива ИТП не было.

В данной клинической ситуации имела место ИТП, индуцированная новой коронавирусной инфекцией COVID-19, сопровождающейся тяжелой пневмонией. В пользу иммунного генеза тромбоцитопении свидетельствует быстрое (4 дня) снижение количества тромбоцитов и развитие тяжелого геморрагического синдрома, данные миелограммы (количество мегакариоцитов увеличено, отшнуровка вялая). При диагностике ИТП были одновременно назначены ГКС и АРТ. Хороший клинический эффект (повышение количества тромбоцитов до $30 \times 10^9/\text{л}$ и купирование геморрагического синдрома) достигнуты через 3 недели от начала терапии. Это позволило быстро отменить ГКС у пожилого пациента с коморбидной патологией (АГ, ХСН), которая могла декомпенсироваться при более длительном приеме ГКС. После нормализации количества тромбоцитов и их стабильном уровне более $150 \times 10^9/\text{л}$ АРТ был отменен.

Клиническое наблюдение 3. Пациент М., 1974 г. р. 04.02.2022 г. появилось повышение температуры тела до 39°C . Обследовался по поводу COVID-19, ПЦР – отрицательный результат. Амбулаторно получал лечение по поводу ОРВИ. 10.02.22 г. – эпизод носового кровотечения, купировал самостоятельно. 15.02.22 г. обратил внимание на появление «беспричинных» синяков на коже, кровоизлияния в ротовой полости. Обратился в поликлинику по месту жительства, в анализе крови выявлена тромбоцитопения ($23 \times 10^9/\text{л}$), был направлен на консультацию к гематологу областной поликлиники. Госпитализирован в гематологическое отделение АОКБ.

Сопутствующая патология: Сахарный диабет 2 тип, декомпенсация. Получает лечение инсулином. Первичное ожирение 1.

Состояние тяжелое. Выраженный геморрагический синдром. Множественные петехии и экхимозы на коже. Геморрагии в ротовой полости.

Клинический анализ крови: эритроциты – $3.7 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин – 121 г/л, лейкоциты – $5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты – $6 \times 10^9/\text{л}$, палочкоядерные – 1%, сегментоядерные – 45%, моноциты – 8%, лимфоциты – 44%, эозинофилы – 2%.

Миелограмма: количество мегакариоцитов увеличено, отшнуровка вялая.

Биохимический анализ крови: глюкоза – 12,4 ммоль/л, общий белок – 83,0 г/л, мочевины – 4,8 ммоль/л, билирубин – 18,3-6,2-12,1 мкмоль/л, креатинин – 67 мкмоль/л, АЛТ – 24,3 Е/л, АСТ – 23,4 Е/л.

Коагулограмма: фибриноген – 3,25 г/л, АЧТВ – 26 сек, протромбиновое время – 12 сек, тромбиновое время – 12 сек. Анализ на гепатиты и ВИЧ – отрицательные. КТ ОГК – патологии в легких не выявлено. ПЦР на COVID-19 – отрицательный. ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС 92 в мин, рубцовые изменения заднедиафрагмальной области.

Диагноз. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, впервые выявленная. Выраженный геморра-

гический синдром. Сопутствующие заболевания: Гипертоническая болезнь 1 с преимущественным поражением сердца, АГ 1, риск 2, ХСН 0. Сахарный диабет 2 тип, декомпенсация. Первичное ожирение 1.

Проводимое лечение: пульс-терапия дексаметазоном 40 мг в/в капельно 4 дня; в дальнейшем преднизолон 80 мг в сутки 7 дней, с последующей быстрой отменой; револейд 50 мг – начальная доза, в дальнейшем повышение по схеме до 100 мг; инсулин в зависимости от уровня глюкозы на фоне приема ГКС и после их отмены; симптоматическая терапия.

Находился в стационаре в течение месяца. На фоне приема револейда повышение тромбоцитов до $50 \times 10^9/\text{л}$. Геморрагический синдром купирован. Амбулаторно продолжал прием револейда 100 мг с последующим снижением до 50 мг в зависимости от показателей тромбоцитов. Через месяц амбулаторного лечения количество тромбоцитов нормализовалось – $150-250 \times 10^9/\text{л}$. В дальнейшем тромбоцитопения и геморрагический синдром не рецидивировали.

В данном случае тяжелая ИТП развилась у пациента после ОРВИ в период пандемии COVID-19, хотя сама новая коронавирусная инфекция у него не была диагностирована. Состояние осложнялось сопутствующей патологией: сахарный диабет 2 тип, декомпенсация (лечение инсулином); гипертоническая болезнь; ХСН. Тем не менее, с учетом тяжелой тромбоцитопении вначале была назначена терапия как ГКС, так и АРТ. Но ГКС были быстро отменены. Нормализация количества тромбоцитов достигнута на терапии АРТ.

Заключение

Представлены три клинических случая иммунной тромбоцитопении, диагностированной в период пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19. В двух ситуациях тромбоцитопения развилась после перенесенной тяжелой пневмонии, ассоциированной с COVID-19. В одном случае после перенесенной вирусной инфекции ПЦР исследование на COVID-19 было отрицательное. Выбор терапии зависит от клинической ситуации, наличия или отсутствия инфекции COVID-19, соматического статуса пациента, сопутствующей патологии и т.д. Агонисты рецепторов тромбопоэтина играют важное значение в терапии ИТП, в т.ч. и ассоциированной с COVID-19.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Provan D., Stasi R., Newland A.C., Blanchette V.S., Bolton-Maggs P., Bussel J.B., Chong B.H., Cines D.B., Gernsheimer T.B., Godeau B., Grainger J., Greer I., Hunt B.J., Imbach P.A., Lyons G., McMillan R., Rodeghiero F., Sanz M.A., Tarantino M., Watson S., Young J., Kuter D.J. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia // *Blood*. 2010. Vol.115, Iss.2. P.168–186. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-06-225565>
2. Rodeghiero F., Stasi R., Gernsheimer T., Michel M., Provan D., Arnold D.M., Bussel J.B., Cines D.B., Chong B.H., Cooper N., Godeau B., Lechner K., Mazzucconi M.G., McMillan R., Sanz M.A., Imbach P., Blanchette V., Kühne T., Ruggeri M., George J.N. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group // *Blood*. 2009. Vol.113, Iss.11. P.2386–2393. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-07-162503>
3. Мазуров А.В. Физиология и патология тромбоцитов. М.: Литтерра. 2011. 456 с. ISBN: 978-5-4235-0049-8
4. Меликян А.Л., Пустовая Е.И. Алгоритм диагностики первичной иммунной тромбоцитопении // Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови: в 2-х т. / под ред. В.Г.Савченко. М.: Практика. 2018. Т.1. С.231–242. ISBN: 978-5-89816-164-4
5. Thota S., Kistangari G., Daw H., Spiro T. Immune thrombocytopenia in adults: an update // *Cleve. Clin. J. Med.* 2012. Vol.79, Iss.9. P.641–650. <https://doi.org/10.3949/ccjm.79a.11027>
6. Меликян А.Л., Пустовая Е.И. Протоколы лечения первичной иммунной тромбоцитопении // Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови: в 2-х т. / под ред. В.Г.Савченко. М.: Практика. 2018. Т.1. С.243–264. ISBN: 978-5-89816-164-4
7. Клинические рекомендации. Иммунная тромбоцитопения. 2021-2022-2023 (10.11.2021). Утверждены Минздравом РФ. 40 с. URL: https://itpurpura.ru/media/cqflql1o/itp_deti_2021.pdf
8. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 10 (08.02.2021). URL: <http://nasci.ru/?id=25155>
9. Хамитов Р.Ф., Молодцова А.Ф., Салимова Л.М. Тромбоцитопении и другие проявления коагулопатии: возможности диагностики и лечения при новой коронавирусной инфекции COVID-19 // Вестник современной клинической медицины. 2021. Т.14. Вып.3. С.76–83. EDN: FOPFGE. [https://doi.org/10.20969/VSKM.2021.14\(3\).76-83](https://doi.org/10.20969/VSKM.2021.14(3).76-83)
10. Семочкин С. В., Митина Т. А., Толстых Т.Н. Особенности терапии иммунной тромбоцитопении в условиях новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // Гематология и трансфузиология. 2021. Т.66, №1. С.20–36. EDN: QMIEGA. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2021-66-1-20-36>
11. Huang C., Wang Y., Li X., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet*. 2020. 395. P. 497–506. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao Z., Jin Q., Wang J., Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet*. 2020. Vol.395, Iss.10223. P.497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
12. Xu P., Zhou Q., Xu J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients // *Ann. Hematol.* 2020. Vol.99, Iss.6. P.1205–1208. <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04019-0>
13. Yeager C.L., Ashmun R.A., Williams R.K., Cardellicchio C.B., Shapiro L.H., Look A.T., Holmes K.V. Human aminopeptidase N is a receptor for human coronavirus 229E // *Nature*. 1992. Vol.357, Iss.6377. P.420–422. <https://doi.org/10.1038/357420a0>
14. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J.; HLH Across Speciality Collaboration, UK.COVID-19: Consider cytokine storm syndromes and immunosuppression // *Lancet*. 2020. Vol.395, Iss.10229. P.1033–1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
15. Галстян Г.М., Колосова И.В., Модел С.В. Троицкая В.В., Орел Е.Б. Гепарининдуцированная тромбоцитопения у онкогематологических больных с миелотоксической тромбоцитопенией // Гематология и трансфузиология. 2015. Т. 60, Iss.3. С.53–57. EDN: ULQFZR.
16. Zhang L., Yan X., Fan Q., Liu H., Liu X., Liu Z., Zhang Z. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19 // *J. Thromb. Haemost.* 2020. Vol.18, Iss.6. P.1324–1329. <https://doi.org/10.1111/jth.14859>
17. Panigada M., Bottino N., Tagliabue P., Grasselli G., Novembrino C., Chantarangkul V., Pesenti A., Peyvandi F., Tripodi A. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis // *J. Thromb. Haemost.* 2020. Vol.18, Iss.7. P.1738–1742. <https://doi.org/10.1111/jth.14850>
18. Баркаган З.С. Синдромы диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови // Руководство по гематологии: в 3-х т. / под ред. А.И.Воробьева. М.: Ньюдиамед, 2005. Т.3. С.90–106. ISBN: 5-88107-054-2
19. Войцеховский В.В., Филатов Л.Б., Пивник А.В., Авдонин П.В., Есенина Т.В., Судаков А.Г. Особенности диагностики и лечения тромботической тромбоцитопенической пурпуры, развившейся во время беременности: обзор литературы и собственное наблюдение // Клиническая онкогематология. 2014. Т.7, №4. С.587–598. EDN: TI-IOCX.
20. Vayne C., Guéry E.A., Rollin J., Baglo T., Petermann R., Gruel Y. Pathophysiology and diagnosis of drug-induced

immune thrombocytopenia // J. Clin. Med. 2020. Vol.9, Iss.7. Article number: 2212. <https://doi.org/10.3390/jcm9072212>

21. Zulfiqar A.A., Lorenzo-Villalba N., Hassler P., Andr  s E. Immune thrombocytopenic purpura in a patient with COVID-19 // N. Engl. J. Med. 2020. Vol.382, Iss.18. Article number: e43. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2010472>

22. Al-Samkari H., Karp Leaf R.S., Dzik W.H., Carlson J.C.T., Fogerty A.E., Waheed A., Goodarzi K., Bendapudi P.K., Bornikova L., Gupta S., Leaf D.E., Kuter D.J., Rosovsky R.P. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection // Blood. 2020. Vol.136, Iss.4. P.489–500. <https://doi.org/10.1182/blood.2020006520>

REFERENCES

1. Provan D., Stasi R., Newland A.C., Blanchette V.S., Bolton-Maggs P., Bussel J.B., Chong B.H., Cines D.B., Gernsheimer T.B., Godeau B., Grainger J., Greer I., Hunt B.J., Imbach P.A., Lyons G., McMillan R., Rodeghiero F., Sanz M.A., Tarantino M., Watson S., Young J., Kuter D.J. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115(2):168–186. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-06-225565>
2. Rodeghiero F., Stasi R., Gernsheimer T., Michel M., Provan D., Arnold D.M., Bussel J.B., Cines D.B., Chong B.H., Cooper N., Godeau B., Lechner K., Mazzucconi M.G., McMillan R., Sanz M.A., Imbach P., Blanchette V., K  hne T., Ruggeri M., George J.N. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009; 113(11):2386–2393. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-07-162503>
3. Mazurov A.V. [Physiology and pathology of platelets]. Moscow: Litterra; 2011 (in Russian). ISBN: 978-5-4235-0049-8
4. Melikyan A.L., Pustovaya E.I. [Algorithm for the diagnosis of primary immune thrombocytopenia. In: Savchenko V.G., editor. Algorithms for the diagnosis and treatment of diseases of the blood system (Vol.1)]. Moscow: Praktika; 2018:231–242 (in Russian). ISBN: 978-5-89816-164-4
5. Thota S., Kistangari G., Daw H., Spiro T. Immune thrombocytopenia in adults: an update. *Cleve. Clin. J. Med.* 2012; 79(9):641–650. <https://doi.org/10.3949/ccjm.79a.11027>
6. Melikyan A.L., Pustovaya E.I. [Protocols for the treatment of primary immune thrombocytopenia. In: Savchenko V.G., editor. Algorithms for the diagnosis and treatment of diseases of the blood system (Vol.1)]. Moscow: Praktika; 2018:243–264 (in Russian). ISBN: 978-5-89816-164-4
7. [Clinical guidelines. Immune thrombocytopenia (2021-2022-2023)]. Update 10.11.2021 (in Russian). Available at: https://itpurpura.ru/media/cqfllq1o/itp_deti_2021.pdf
8. Interim Guidelines: Prevention, Diagnosis, and Treatment of Novel Coronavirus Infection (COVID-19). Version 10. Update 08.02.2021 (in Russian). Available at: <http://nasci.ru/?id=25155>
9. Khamitov R.F., Molostova A.F., Salimova L.M. [Thrombocytopenia and other manifestations of coagulopathy: diagnostic and treatment options for COVID-19 new coronavirus infection]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny = The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine* 2021; 14(3):76–83 (in Russian). [https://doi.org/10.20969/VSKM.2021.14\(3\).76-83](https://doi.org/10.20969/VSKM.2021.14(3).76-83)
10. Semochkin S.V., Mitina T.A., Tolstykh T.N. [Management of immune thrombocytopenia during COVID-19 pandemic]. *Gematolog   i transfuziolog   = Russian journal of hematology and transfusiology* 2021; 66(1):20–36 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2021-66-1-20-36>
11. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao Z., Jin Q., Wang J., Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395(10223):497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
12. Xu P., Zhou Q., Xu J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. *Ann. Hematol.* 2020; 99(6):1205–1208. <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04019-0>
13. Yeager C.L., Ashmun R.A., Williams R.K., Cardellicchio C.B., Shapiro L.H., Look A.T., Holmes K.V. Human aminopeptidase N is a receptor for human coronavirus 229E. *Nature* 1992; 357(6377):420–422. <https://doi.org/10.1038/357420a0>
14. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J.; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020; 395(10229):1033–1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
15. Galstyan G.M., Kolosova I.V., Model S.V., Troitskaya V.V., Orel E.B. [Heparin-induced thrombocytopenia in oncohematological patients with myelotoxic thrombocytopenia]. *Gematolog   i transfuziolog  * 2015; 60(3):53–57 (in Russian).
16. Zhang L., Yan X., Fan Q., Liu H., Liu X., Liu Z., Zhang Z. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18(6):1324–1329. <https://doi.org/10.1111/jth.14859>
17. Panigada M., Bottino N., Tagliabue P., Grasselli G., Novembrino C., Chantarangkul V., Pesenti A., Peyvandi F.,

Tripodi A. 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. <https://doi.org/10.1111/jth.14850>

18. Barkagan Z.S. [Syndromes of disseminated intravascular coagulation. In: Vorob'ev A.I., editor. Guide to Hematology (Vol.3)]. Moscow: N'yudiamed; 2005:90–106 (in Russian). ISBN 5-88107-054-2

19. Voitsekhovskii V.V., Filatov L.B., Pivnik A.V., Avdonin P.V., Esenina T.V., Sudakov A.G. [Diagnosis and treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura developed during gestation: literature review and case report]. *Klin. Onkogematol.* 2014; 7(4):586–597 (in Russian).

20. Vayne C., Guéry E.A., Rollin J., Baglo T., Petermann R., Gruel Y. Pathophysiology and diagnosis of drug-induced immune thrombocytopenia. *J. Clin. Med.* 2020; 9(7):2212. <https://doi.org/10.3390/jcm9072212>

21. Zulfiqar A.A., Lorenzo-Villalba N., Hassler P., Andrès E. Immune thrombocytopenic purpura in a patient with COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382(18):e43. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2010472>

22. Al-Samkari H., Karp Leaf R.S., Dzik W.H., Carlson J.C.T., Fogerty A.E., Waheed A., Goodarzi K., Bendapudi P.K., Bornikova L., Gupta S., Leaf D.E., Kuter D.J., Rosovsky R.P. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood* 2020; 136(4):489–500. <https://doi.org/10.1182/blood.2020006520>

Информация об авторах:

Валерий Владимирович Войцеховский, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом фармакологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: voiceh-67@mail.ru

Татьяна Владимировна Есенина, зав. гематологическим отделением, Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница»; e-mail: gematology@bk.ru

Вера Александровна Кривуца, студентка 6 курса, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: VK_5_05@mail.ru

Екатерина Александровна Филатова, канд. мед. наук, врач-гематолог, гематологическое отделение Государственного автономного учреждения здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница»; e-mail: ekaterina.gladun.86@mail.ru

Наталья Анатольевна Федорова, врач-гематолог, гематологическое отделение Государственного автономного учреждения здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница»; e-mail: natalia_fedorova04@mail.ru

Author information:

Valeriy V. Voytsekhovskiy, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of Department of Hospital Therapy with Pharmacology Course, Amur State Medical Academy; e-mail: voiceh-67@mail.ru

Tatiana V. Esenina, MD, Head of Department of Hematology, Amur Regional Clinical Hospital; e-mail: gematology@bk.ru

Vera A. Krivutsa, 6th year student, Amur State Medical Academy; e-mail: VK_5_05@mail.ru

Ekaterina A. Filatova, MD, PhD (Med.), Hematologist of Department of Hematology, Amur Regional Clinical Hospital; e-mail: ekaterina.gladun.86@mail.ru

Natalia A. Fedorova, MD, Hematologist of Department of Hematology, Amur Regional Clinical Hospital; e-mail: natalia_fedorova04@mail.ru

Поступила 30.01.2023
Принята к печати 15.02.2023

Received January 30, 2023
Accepted February 15, 2023