

## ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ В УСЛОВИЯХ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19)

Семочкин С. В.<sup>1,2,3,\*</sup>, Митина Т. А.<sup>4</sup>, Толстых Т. Н.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, Москва, Россия

<sup>2</sup>МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125284, Москва, Россия

<sup>3</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52» Департамента здравоохранения г. Москвы, 123182, Москва, Россия

<sup>4</sup>ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, 129110, Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

**Введение.** Для специалистов здравоохранения и больных, страдающих гематологическими заболеваниями, пандемия COVID-19 принесла целый ряд проблем в плане диагностики, лечения, наблюдения, необходимости социального дистанцирования и других ограничений.

**Цель** — обсуждение терапии иммунной тромбоцитопении (ИТП) в период пандемии COVID-19 в соответствии с собственным опытом и рекомендациями, предложенными отечественными и международными профессиональными медицинскими сообществами.

**Основные сведения.** Для больных ИТП без признаков COVID-19 методом выбора является стандартное лечение, такое как применение глюкокортикостероидных гормонов (ГКС) и внутривенного иммуноглобулина. Ранний перевод на терапию агонистами рецепторов тромбопоэтина (рТПО) представляется оптимальным подходом, который уменьшает риск инфицирования за счет отказа от ГКС и обеспечивает существенный процент стойких ремиссий, не требующих поддерживающего лечения. Больным с сочетанием ИТП и COVID-19 следует рассмотреть назначение преднизолона в дозе 20 мг/сут, если нет признаков активного кровотечения. При отсутствии ответа через 3–5 дней доза преднизолона может быть увеличена до 1 мг/кг/сут. Больным ИТП, госпитализированным по поводу COVID-19, необходимо начинать тромбопрофилактику низкомолекулярными гепаринами, как только количество тромбоцитов будет  $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$ . Больным хронической ИТП следует продолжать обычное лечение, соблюдая стандартные методы защиты от SARS-CoV-2 и меры социального дистанцирования. В качестве иллюстрации представлены три отличающихся между собой клинических наблюдения тромбоцитопении у больных с COVID-19, обсуждаются вопросы дифференциальной диагностики и терапии ИТП. Двое больных получали лечение ГКС и агонистами рТПО (ромиплостим, элтромбопаг), а третий достиг «тромбоцитарного ответа» в результате терапии только ГКС. У всех больных получен хороший клинический и биологический ответ. Обсуждаются вопросы вакцинации против SARS-CoV-2.

**Ключевые слова:** иммунная тромбоцитопения, ИТП, COVID-19, SARS-CoV-2, ромиплостим, элтромбопаг, агонисты рецептора тромбопоэтина

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование:** исследование не имело финансовой поддержки.

**Для цитирования:** Семочкин С.В., Митина Т.А., Толстых Т.Н. Особенности терапии иммунной тромбоцитопении в условиях новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Гематология и трансфузиология. 2021; 66(1): 20–36. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2021-66-1-20-36>

# MANAGEMENT OF IMMUNE THROMBOCYTOPENIA DURING COVID-19 PANDEMIC

Semochkin S. V.<sup>1,2,3</sup>, Mitina T. A.<sup>4</sup>, Tolstykh T. N.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, 117997, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>P. Hertsen Moscow Oncology Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, 125284, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup>City Clinical Hospital N 52, 123182, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup>Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), 129110, Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

**Introduction.** The COVID-19 pandemic has challenged health professionals and patients suffering from haematological diseases with embarrassed diagnosis, treatment, surveillance, social distancing and other constraints.

**Aim** — addressing therapy for immune thrombocytopenia (ITP) during the COVID-19 pandemic in the light of own experience, as well as national and international professional medical community guidelines.

**Main findings.** A standard choice in COVID-19-negative ITP patients are conventional, e.g., glucocorticosteroid (GCS) and intravenous immunoglobulin therapies. An early transfer to thrombopoietin receptor agonists (rTPO) appears optimal as reducing the infection risk in GCS withdrawal and significantly improving the stable remission rate without supportive treatment. Combined ITP–COVID-19 patients should consider a prednisolone treatment of 20 mg/day, provided an absent active bleeding. The dose may increase to 1 mg/kg/day in no response after 3–5 days. ITP patients admitted for COVID-19 should start weight-based LMWH thromboprophylaxis upon attaining a platelet count of  $\geq 30 \times 10^9/L$ . Chronic ITP patients should carry on usual treatment with standard SARS-CoV-2 preventive and social distancing measures. We exemplify three contrasting clinical cases of COVID-19-comorbid thrombocytopenia and discuss the ITP differential diagnosis and therapy. Two patients received GCSs and rTPO agonists (romiplostim, eltrombopag), while GCSs alone provided for platelet response in the third case. All patients showed a good clinical and biological response. Issues in SARS-CoV-2 vaccination are discussed.

**Keywords:** immune thrombocytopenia, ITP, COVID-19, SARS-CoV-2, romiplostim, eltrombopag, thrombopoietin receptor agonists

**Conflicts of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**Financial disclosure:** the study had no sponsorship.

**For citation:** Semochkin S.V., Mitina T.A., Tolstykh T.T. Management of immune thrombocytopenia during COVID-19 pandemic. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2021; 66(1): 20–36 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2021-66-1-20-36>

## Введение

Пандемия COVID-19, вызванная новым коронавирусом SARS-CoV-2, оказала существенное влияние на тактику лечения целого ряда неинфекционных заболеваний, что, с одной стороны, связано с тяжестью течения самой инфекции у больных с соматической патологией, а с другой стороны, — с вынужденным перераспределением медицинских ресурсов [1]. У больных иммунной тромбоцитопенией (ИТП) существует

риск возникновения новых случаев заболевания и рецидивов у ранее диагностированных непосредственно при инфицировании SARS-CoV-2. Кроме того, очевидны сложности лечения сочетанной патологии ИТП и COVID-19 из-за одновременного риска и кровотечений, и тромботических осложнений [2]. Отдельного обсуждения требует изменение тактики ведения ИТП у больных, инфицированных COVID-19.

**Цель** настоящей работы — обсуждение терапии ИТП в период пандемии COVID-19 в соответствии с собственным опытом и рекомендациями, предложенными отечественными и международными профессиональными медицинскими сообществами.

### Тромбоцитопения как гематологическое проявление COVID-19

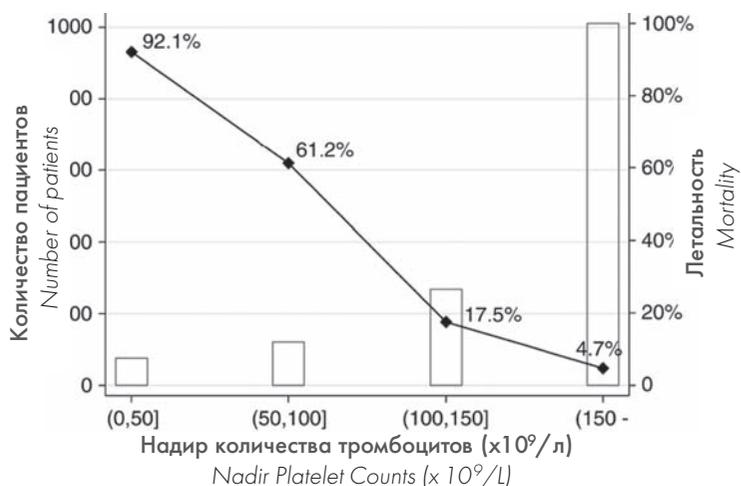
В основе патогенеза COVID-19 лежит инфицирование вирусом клеток эпителия верхних отделов респираторного и пищеварительного трактов посредством взаимодействия с поверхностными рецепторами (ACE2 и CD147) и сериновой протеазой TMPRSS2. Последующее распространение SARS-CoV-2 в нижние отделы респираторной системы приводит к поражению альвеолоцитов I и II типов, эндотелиоцитов и тканевых макрофагов легких и гематогенной диссеминации вируса. В результате развиваются системная воспалительная реакция и тяжелые формы пневмонии у 10–15 % больных [3]. Основными осложнениями заболевания являются острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), вторичные бактериальные пневмонии, сепсис, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) и полиорганная дисфункция [4].

Тромбоцитопения является одним из гематологических проявлений COVID-19. В метаанализе [5] 9 исследований, выполненных в начале 2020 г. (8 — Китай, 1 — Сингапур), из общей когорты 1779 госпитализированных больных авторы выбрали 399 (22,4 %) случаев с тяжелым течением инфекции. Медиана количества тромбоцитов в этой группе составила  $31 \times 10^9/\text{л}$  (95% доверительный интервал (ДИ):  $29\text{--}35 \times 10^9/\text{л}$ ). Тромбоцитопения ассоциировалась с 5-кратным относительным риском (ОР) тяжелого течения COVID-19 (ОР = 5,1; 95% ДИ: 1,8–14,6). По данным другого исследования, умеренная тромбоцитопения имела место у 31,6 % больных в случае легкого и у 57,7 % — тяжело-

го течения COVID-19 [6]. Медиана времени от начала заболевания до минимального количества тромбоцитов составила 28,3 дня, а длительность периода тромбоцитопении — 4,3 дня [7].

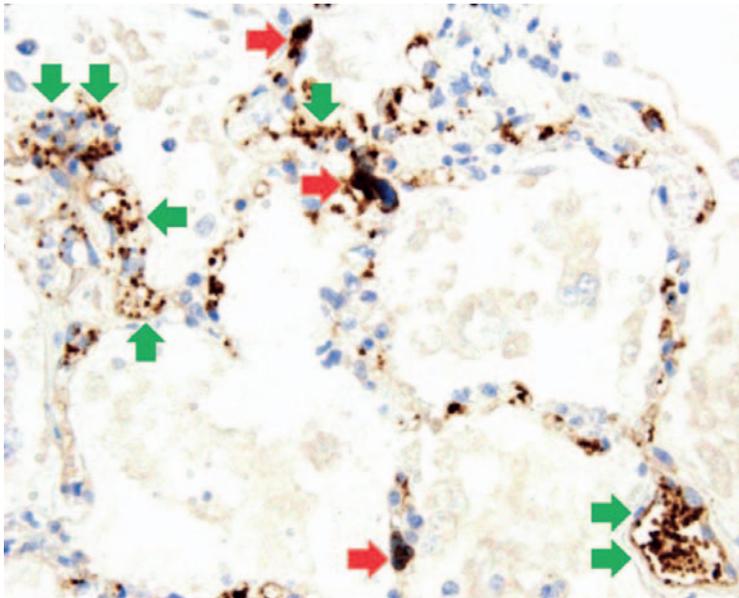
Тяжесть тромбоцитопении коррелирует с прогнозом. В одном из первых сообщений из провинции Ухань в Китае была установлена ассоциация между увеличением смертности от COVID-19 и уменьшением количества тромбоцитов [8]. В этом сообщении из 1476 госпитализированных больных выздоровели 1238 (83,9 %) человек, среди них тромбоцитопения была у 10,7 %, в то время как среди 238 (16,1 %) умерших больных тромбоцитопения выявлена у 72,7 % ( $p < 0,001$ ). Медиана наименьшего количества тромбоцитов составила в этих группах, соответственно,  $203 \times 10^9/\text{л}$  (95% ДИ:  $155\text{--}257 \times 10^9/\text{л}$ ) и  $79 \times 10^9/\text{л}$  (95% ДИ:  $43\text{--}129 \times 10^9/\text{л}$ ) ( $p < 0,001$ ). В другом исследовании [4] обнаружили, что 20 % умерших больных с COVID-19 имели количество тромбоцитов  $< 100 \times 10^9/\text{л}$  по сравнению с 1 % подобных случаев тромбоцитопении у выживших ( $p < 0,0001$ ).

Тромбоцитопения у больных в критических состояниях носит полиэтиологический характер [9]. Патогенез тромбоцитопении более сложный, чем потребление тромбоцитов, обусловленное опосредованной тромбином активацией тромбоцитов, и может быть вызван применением противовирусных препаратов, антибиотиков, гепаринов и других лекарств, а также использованием гемодиализа или экстракорпоральной мембранной оксигенации. Одним из механизмов возникновения тромбоцитопении является прямое инфицирование костного мозга. SARS-CoV-2 имеет высокую гомологию с коронавирусами человека SARS-CoV и HCoV-229E [10]. HCoV-229E может непосредственно инфицировать клетки костного мозга и тромбоциты через рецепторы CD13, приводя в итоге к нарушению гемопоэза и тромбоцитопении [11]. Еще одной причиной тромбоцитопении может быть возникновение вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, опосредованного экстенсивной пролиферацией и активацией клеток мононуклеарно-макрофагальной системы в результате «цитокинового шторма» при тяжелом течении COVID-19 [12]. Несмотря на многочисленные потенциальные причины, которые могут приводить к тромбоцитопении у больных, инфицированных COVID-19, количество тромбоцитов менее  $100 \times 10^9/\text{л}$  нетипично и встречается лишь у 5 % госпитализированных больных и 8 % больных в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [4]. В большинстве ситуаций происходит компенсаторное повышение продукции тромбопоэтина и соответствующая активация мегакариоцитов, что позволяет поддерживать тромбоцитопоз [13]. В аутопсийном материале больных, умерших от COVID-19, обнаружено многократное увеличение количества функционирующих мегакариоцитов и «голых» ядер, завершивших



**Рисунок 1.** Взаимосвязь тяжести тромбоцитопении с летальностью больных COVID-19 (цитируется по [8])

**Figure 1.** COVID-19 mortality rate by thrombocytopenia severity (as per [8]).

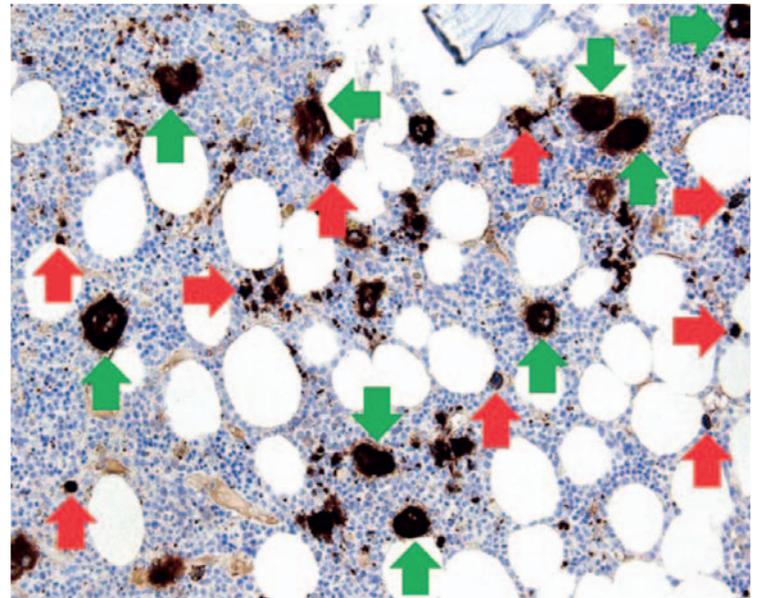


**Рисунок 2А.** Аутопсийный материал легочной ткани больного, умершего от COVID-19 (окраска гематоксилин-эозином,  $\times 400$ ) [14]

**Примечание:** красные стрелки —  $CD61^+$  мегакариоциты с «голыми» ядрами, зеленые стрелки —  $CD61^+$  скопления тромбоцитов.

**Figure 2A.** Lung tissue autopsy of terminal COVID-19 patient, haematoxylin-eosin,  $\times 400$  [14]

**Note.**  $CD61^+$  naked-nuclei denuded megakaryocytes (red arrows),  $CD61^+$  platelet caps (green arrows).



**Рисунок 2Б.** Прижизненная трепанобиопсия костного мозга больного, умершего от COVID-19 (Хромоген DAB,  $\times 200$ ) [14]

**Примечание:** зеленые стрелки —  $CD61^+$  мегакариоциты с «голыми» ядрами, красные стрелки — крупные мегакариоциты.

**Figure 2B.** Intravital bone marrow trephine biopsy of terminal COVID-19 patient, Chromogen DAB,  $\times 200$  [14]

**Note.**  $CD61^+$  naked-nuclei denuded megakaryocytes (green arrows), large megakaryocytes (red arrows).

свой функциональный цикл мегакариоцитов в альвеолах легких и костном мозге (рис. 2А, Б) [14]. Лишь в терминальных стадиях COVID-19 формирование легочного фиброза приводит к разрушению мегакариоцитов и нарушению высвобождения тромбоцитов в системную циркуляцию [15]. Уменьшение количества тромбоцитов  $< 20 \times 10^9/\text{л}$  или резкое уменьшение их количества более чем на 50 % за 1–2 дня может указывать на иммуноопосредованную этиологию тромбоцитопении [16].

ИТП является диагнозом исключения, для которого нет абсолютного подтверждающего теста. Наиболее частые причины тромбоцитопении при COVID-19 и подходы к дифференциальной диагностике ИТП суммированы в таблице 1.

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ) 2-го типа — иммуноопосредованная реакция, возникающая в течение первых 5–14 суток от первого применения гепарина или в течение 24 часов после повторного воздействия [17]. Патология характеризуется выработкой специфичных антител и проявляется уменьшением количества тромбоцитов  $< 100 \times 10^9/\text{л}$  и парадоксальными тромбозами. Лечебная тактика заключается в прекращении терапии гепарином и назначении ингибиторов тромбина (дабигатрана этексилат, ксимелагатран) или прямых ингибиторов фактора Ха (фондапаринукс, ривароксабан, апиксабан).

Тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП) следует заподозрить при наличии призна-

ков микроангиопатической гемолитической анемии, тромбоцитопении, лихорадки и поражения жизненно-важных органов, в первую очередь, почек и ЦНС [18]. Диагностическим признаком ТТП служит уменьшение активности металлопротеиназы ADAMTS13 в крови менее 10 %. У больных COVID-19 без ТТП концентрация ADAMTS13 составляет около 20–40 %, что характерно и для других воспалительных состояний [19]. Общие принципы дифференциальной диагностики ИТП, ТТП и ДВС-синдрома представлены в таблице 2.

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 [20]. Медикаментозная тромбоцитопения, как правило, глубокая ( $< 20 \times 10^9/\text{л}$ ) и сопровождается выраженной кровоточивостью. У большинства больных возникают кровотечения из слизистых оболочек (носовые, маточные, желудочно-кишечные), реже — внутричерепные и легочные кровотечения. Из наиболее часто применяемых в терапии COVID-19 препаратов данное нежелательное явление характерно для гидроксихлорохина, моноклональных антител (сарилумаб, канакинумаб), ванкомицина и  $\beta$ -лактамов антибиотиков (пенициллины, цефалоспорины) [3].

Таким образом, можно выделить следующие отличительные признаки изменения количества тромбоцитов у больных с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2:

**Таблица 1.** Дифференциальная диагностика тромбоцитопении при COVID-19

**Table 2.** Differential thrombocytopenia diagnosis in COVID-19

Патология <i>Pathology</i>	Диагностические тесты <i>Diagnostic tests</i>
ГИТ 2-го типа <i>Type 2 HIT</i>	Тест высвобождения серотонина, агрегация тромбоцитов с гепарином, определение антител к гепарину и комплексу гепарин/тромбоцитарный фактор-4 <i>Serotonin release assay, heparin-induced platelet aggregation assay, antibodies to the heparin/platelet factor 4 (PF4) complex</i>
ТТП, ДВС-синдром <i>TTP, DIC</i>	Мазок периферической крови, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), билирубин, креатинин, коагулограмма, РФМК, D-димер, ADAMTS-13, прямой антиглобулиновый тест <i>Peripheral blood smear, lactate dehydrogenase, bilirubin, creatinine, coagulation tests, fibrin monomers, D-dimer, ADAMTS-13, direct antiglobulin test</i>
Инфекции, вызванные вирусами <i>Viral infections</i>	Вирус гепатита В, вирус гепатита С, ВИЧ, вирус Эпштейна — Барр, цитомегаловирус, вирус варицелла-зостер <i>Hepatitis B virus, hepatitis C virus, HIV, Epstein — Barr virus, cytomegalovirus, varicella-zoster virus</i>
Медикаментозные тромбоцитопении <i>Drug-induced thrombocytopenia</i>	Гидроксихлорохин, β-лактамы антибиотики (пенициллины, цефалоспорины), ванкомицин, моноклональные антитела (сарилумаб, канакинумаб) <i>Hydroxychloroquine, β-lactam antibiotics (penicillins, cephalosporins), vancomycin, monoclonal antibodies (sarilumab, canakinumab)</i>
ИТП <i>ITP</i>	Антитела к GP-IIb/IIIa, GP-Ib/IX и GP-V цитоплазматической мембраны тромбоцитов, миелограмма (увеличение количества мегакариоцитов при отсутствии изменений со стороны других ростков гемопоэза) <i>Anti-glycoprotein GP-IIb/IIIa, GP-Ib/X and GP-V platelet autoantibodies, bone marrow aspirate (increased megakaryocytes in the absence of other changes)</i>

Примечание: ГИТ — гепарин-индуцированная тромбоцитопения, ТТП — тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, РФМК — растворимые фибрин-мономерные комплексы.

Note. HIT — heparin-induced thrombocytopenia; TTP — thrombotic thrombocytopenic purpura; DIC — disseminated intravascular coagulation.

**Таблица 2.** Дифференциальная диагностика ИТП, ТТП и ДВС-синдрома

**Table 2.** Differential diagnosis of immune thrombocytopenic purpura (ITP), thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) and disseminated intravascular coagulation (DIC)

Параметры <i>Features</i>	ИТП <i>ITP</i>	ТТП <i>TTP</i>	ДВС-синдром <i>DIC</i>
Патогенез <i>Pathogenesis</i>	Антитромбоцитарные антитела <i>Antiplatelet antibodies</i>	Повреждение эндотелия <i>Endothelial damage</i>	Персистирующая тромбинемия <i>Thrombin excess</i>
Статус больного <i>Clinical condition</i>	Чаще амбулаторные <i>Mostly out-patients</i>	Чаще госпитализированные <i>Mostly in-patients</i>	Чаще госпитализированные <i>Mostly in-patients</i>
Эритроциты <i>Red cells</i>	Норма <i>Norm</i>	Шистоциты <i>Schistocytes</i>	Норма/шистоциты <i>Norm/schistocytes</i>
ПВ, МНО, АЧТВ <i>PT, INR, APTT</i>	Норма <i>Norm</i>	Норма/повышено <i>Norm/increased</i>	Повышено <i>Increased</i>
Фибриноген <i>Fibrinogen</i>	Норма <i>Norm</i>	Норма <i>Norm</i>	Снижено <i>Decreased</i>
РФМК <i>Fibrin monomers</i>	Норма <i>Norm</i>	Немного повышено <i>Slightly increased</i>	Повышено <i>Increased</i>
D-димер <i>D-dimer</i>	Норма <i>Norm</i>	Немного повышено <i>Slightly increased</i>	Повышено <i>Increased</i>
ADAMTS-13	Норма <i>Norm</i>	< 10 %	20–40 %
Терапия <i>Therapy</i>	Стероиды, ВВИГ, агонисты рТПО, спленэктомия <i>Steroids, IVIG, TPO-RAs, splenectomy</i>	Плазмообмен, каплацизумаб <i>Plasma exchange, caplacizumab</i>	Лечение основной патологии, свежезамороженная плазма, гепарин <i>Cause management, plasma, heparin</i>

Примечание: РФМК — растворимые фибрин-мономерные комплексы, ПВ — протромбиновое время, МНО — международное нормализованное отношение, АЧТВ — активированное частично тромбoplastиновое время, рТПО — рецептор тромбopoэтина, ВВИГ — внутривенный иммуноглобулин.

Note. INR — international normalized ratio; PT — prothrombin time; APTT — activated partial thromboplastin time; TPO-RAs — thrombopoietin receptor agonists; IVIG — intravenous immunoglobulin.

- не характерно развитие тяжелой тромбоцитопении вплоть до терминальных стадий инфекции;
- тромбоцитопения  $< 20 \times 10^9/\text{л}$  или резкое уменьшение количества тромбоцитов более, чем на 50 % в течение 24–48 часов может указывать на ее иммунную этиологию, т. е. развитие ИТП;
- ИТП по-прежнему является диагнозом исключения;
- все другие варианты тромбоцитопении, включая ГИТ, ТТП и медикаментозные причины следует исключить прежде, чем считать доказанным диагноз ИТП.

## Лечение ИТП в условиях пандемии COVID-19

Подобно другим вирусным агентам SARS-CoV-2 может индуцировать новые случаи ИТП или рецидив ранее диагностированного заболевания [21]. Для определения показаний к началу и выбору терапии ИТП следует придерживаться клинических рекомендаций [22–24], но с учетом особенностей, продиктованных пандемией COVID-19 [16]. Это касается показаний к госпитализации, методов социального дистанцирования, риска тромботических осложнений и иммуносупрессии, связанных с лечением ИТП. Решение о лечении ИТП следует принимать дифференцированно в зависимости от того, является ли больной инфицированным SARS-CoV-2 или свободным от заражения.

### Терапии ИТП у SARS-CoV-2-негативных больных

Стандартной терапией первой линии лечения впервые диагностированной или рецидивов ранее диагностированной ИТП является преднизолон, назначаемый в дозе 1 мг/кг массы тела в течение 2 недель [23, 24]. Если ответ на преднизолон получен (тромбоциты  $> 50 \times 10^9/\text{л}$ ), его дозу постепенно уменьшают, чтобы совсем отменить к 6, максимум к 8 неделям, даже если количество тромбоцитов снова начало уменьшаться. При отсутствии ответа преднизолон полностью отменяют к 3-й неделе. Не рекомендуется превышать суточную дозу преднизолона у взрослых больных более 80 мг/сут вне зависимости от массы тела [23]. Назначение длительных курсов терапии глюкокортикоидными гормонами (ГКС) следует избегать, хотя у отдельных больных может сохраняться ответ в результате приема небольших доз (5 мг/сут) ГКС. Альтернативным режимом применения ГКС при ИТП является назначение дексаметазона в дозе 40 мг/сут в течение 4 дней. Проводят от 1 до 3 циклов подобной терапии. Согласно метаанализу 5 рандомизированных исследований, в которые суммарно было включено 459 больных, дексаметазон не увеличивал количество длительных ремиссий, однако частота полных «тромбоцитарных ответов» и профиль токсичности свидетельствовали в пользу применения дек-

саметазона в высоких дозах [25]. В настоящее время мало известно о том, повышают ли ГКС риск заражения COVID-19, или ухудшается ли течение инфекции после заражения. Экспертами ВОЗ рекомендуется избегать назначения ГКС при наличии альтернативных вариантов лечения [26].

У больных с отрицательным результатом на инфекцию COVID-19 использование агонистов рецепторов тромбопоэтина (рТПО) в качестве терапии первой линии может быть предпочтительным вариантом [16, 27]. Поскольку назначение агонистов рТПО (ромиплостим, элтромбопаг) в первой линии терапии ИТП не прописано в Российских клинических рекомендациях, следует рассматривать региональное финансирование в рамках временных мер в условиях пандемии COVID-19. Для появления эффекта агонистов рТПО требуется 1–3 недели, и, если необходим быстрый эффект, может понадобиться введение внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ) или концентрата тромбоцитов.

ВВИГ назначают при кровотечении, высоком риске геморрагических осложнений и планируемых оперативных вмешательствах, неудачах терапии ГКС или при противопоказаниях к их назначению (сахарный диабет, психические расстройства или острые инфекции) [28].

Применение ритуксимаба приводит к угнетению образования антител и в первой линии не оправдано. В когортном исследовании, включавшем 694 больных системными воспалительными заболеваниями соединительной ткани, перенесших COVID-19, с помощью многофакторного анализа было показано, что лечение ритуксимабом ассоциировалось с независимым риском (ОР = 4,21, 95% ДИ: 1,61–10,98) тяжелого течения инфекции [29]. Не рекомендуется выполнять спленэктомию раньше, чем через 12–24 мес. от момента диагностики ИТП, поскольку возможны ремиссии или стабилизация количества тромбоцитов на безопасном уровне, не требующем лечения.

### Терапии ИТП у SARS-CoV-2-позитивных больных

Тактика терапии ИТП первой линии у больных, инфицированных COVID-19, окончательно не определена и может отличаться от стандартных подходов, выработанных до пандемии [16, 27].

### Агонисты рецепторов тромбопоэтина (рТПО)

Проблема применения агонистов рТПО заключается в повышенном тромбогенном потенциале данного класса препаратов [30], что может усугубить гиперкоагуляционное состояние при COVID-19. Гипервоспалительное состояние и «цитокиновый шторм», вызванные вирусной инфекцией SARS-CoV-2, приводят к активации эндотелия и тромбоцитов [31]. Тромбоэмболические осложнения являются характер-

ным осложнением COVID-19. Показано, что венозные и артериальные тромбозы имели место у 31 % больных с пневмонией, обусловленной COVID-19, наблюдавшихся в ОРИТ [32]. С другой стороны, ИТП является заболеванием, при котором существует определенный риск тромботических осложнений. По данным национальных регистров больных ИТП Швеции ( $n = 2490$ ) и Франции ( $n = 7205$ ), кумулятивная частота артериальных тромбозов в этой популяции составляет 14,7 и 15,0 случая, венозных — 6,5 и 6,9 случая на 1000 человеко-лет соответственно [33].

Применение агонистов рТПО, вероятно, сопряжено с риском тромбозомболических осложнений, что, однако, статистически не подтверждено в плацебо-контролируемых исследованиях. Метаанализ 13 клинических исследований применения ромиплостима у 653 больных при 5-летнем периоде наблюдения показал, что частота всех тромботических осложнений составляла 5,9 % в группе ромиплостима и 3,6 % — в группе плацебо ( $p > 0,05$ ) [34]. В другом метаанализе 8 клинических исследований по применению элтромбопага и ромиплостима, в который суммарно было включено 1180 больных, абсолютный риск тромбозов на терапии агонистами рТПО составил 1,8 (95% ДИ: 0,1–3,3), что также статистически не достоверно [30]. В эксперименте терапия агонистами рТПО не приводила к активации эндотелия и экспрессии молекул адгезии, привлекающих в очаг повреждения тромбоциты и нейтрофилы [35]. По всей видимости, значение имеют дополнительные факторы, повышающие риск тромбозов. Риск тромботических осложнений выше у больных, перенесших спленэктомию [36] и при наличии антифосфолипидных антител [37], а также увеличивается с возрастом [30].

На сегодняшний день нет данных об использовании агонистов рТПО у больных с COVID-19. При применении элтромбопага в 15 % случаев регистрируется гепатотоксичность [38]. Учитывая тромбогенный потенциал и риск печеночной токсичности, назначение агонистов рТПО требует осторожности. Стандартное лечение ГКС представляется более предпочтительным вариантом первой линии терапии. В метаанализе наблюдательных исследований по применению ГКС у больных гриппом был показан повышенный риск смертности и вторичной инфекции, однако в большинстве включенных исследований сообщалось о больных, получавших высокие дозы ГКС, а качество полученных доказательств оценивалось как очень низкое или низкое [39]. В другой работе влияния на смертность вообще выявлено не было [40]. В исследовании, в которое были включены больные, получавших ГКС для лечения инфекции, вызванной коронавирусом ближневосточного респираторного синдрома (Middle East Respiratory Syndrome — MERS), также не обнаружено влияния на смертность, хотя и было выявлено

но торможение клиренса MERS-CoV из нижних дыхательных путей [41]. В современных рекомендациях по лечению новой коронавирусной инфекции везде звучит назначение ГКС при тяжелом течении.

Применение низкомолекулярных гепаринов (НМГ) является рекомендуемой опцией, уменьшающей смертность при COVID-19 [30]. НМГ и нефракционированный гепарин (НФГ) обладают противовоспалительными и антитромбоцитарными свойствами, которые могут быть полезными для лечения больных COVID-19. Применение гепаринов должно быть сбалансированным в отношении риска кровотечений больных с тяжелым течением COVID-19, даже если у них нет тромбоцитопении [42]. Если количество тромбоцитов меньше  $30 \times 10^9/\text{л}$ , следует использовать прерывистую механическую компрессию ног вместо назначения гепаринов [43].

#### *Клиническое наблюдение 1*

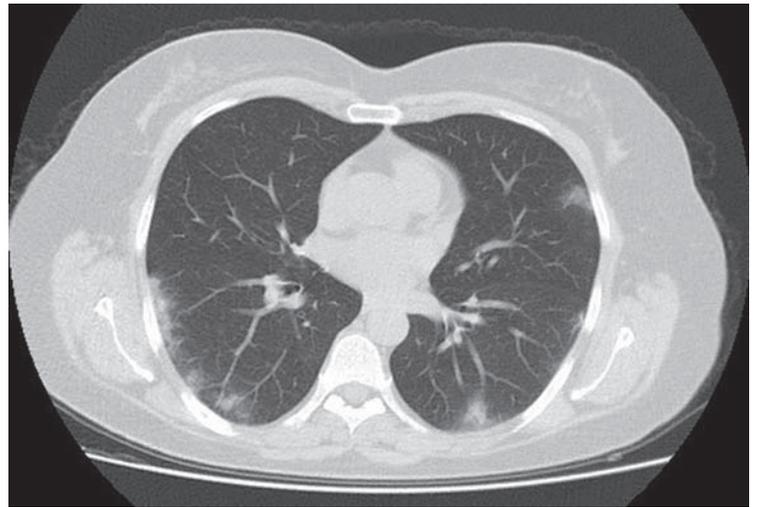
Женщина, 57 лет, в октябре 2020 г. была госпитализирована в стационар ГКБ № 52 с подтвержденным диагнозом новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, среднетяжелого течения. Анамнез инфекции на момент обращения составил 5 дней. Амбулаторно принимала геделикс, витамин D3, ингавирин и галавит. Больная в течение нескольких лет наблюдалась по поводу умеренной тромбоцитопении, но лечения по этому поводу не требовалось. При поступлении в стационар предъявляла жалобы на повышение температуры тела максимально до  $38,5 \text{ }^\circ\text{C}$ , слабость, диарею, боли в мышцах и грудной клетке при дыхании. Имелся геморрагический синдром в виде петехий и экхимозов на коже грудной клетки, верхних и нижних конечностей. В легких — аускультативно везикулярное дыхание, хрипов нет, частота дыхания — 20 в минуту, по данным пульсоксиметрии, насыщение гемоглобина кислородом — 98 %. Печень, селезенка, лимфатические узлы были не увеличены. В гемограмме: гемоглобин — 128 г/л, лейкоциты —  $4,6 \times 10^9/\text{л}$ , лимфопения —  $0,9 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоцитопения —  $21 \times 10^9/\text{л}$ . В биохимическом анализе крови: общий белок — 71 г/л, альбумин — 43,4 г/л, мочевины — 6,7 ммоль/л, креатинин — 75,9 мкмоль/л, общий билирубин — 6,9 ммоль/л, мочевины — 273 мкмоль/л, глюкоза — 3,2 ммоль/л, сывороточное железо — 4,7 мкмоль/л, ферритин — 205 мкг/л, общая железосвязывающая способность сыворотки — 63,0 мкмоль/л, трансферрин — 252 мг/дл, коэффициент насыщения трансферрина железом — 8 %, аспартатаминотрансфераза (АСТ) — 19,5 ед./л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) — 16 ед./л, щелочная фосфатаза — 72 ед./л, гамма-глутамилтранспептидаза — 44 ед./л, ЛДГ — 155 ед./л, С-реактивный белок (СРБ) — 12,2 (0–5) мг/л. Коагулограмма: фибриноген — 3,1 (2,0–4,0) г/л, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) — 30 сек, протромбиновое время (ПВ) —

12 сек. Тест на РНК SARS-CoV-2 в мазке со слизистой носоглотки — позитивный. При компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки выявлена картина, характерная для вирусной пневмонии COVID-19 (КТ 1–2) (рис. 3). Антитела к нуклеокапсиду SARS-CoV-2: IgM — 0,48 (< 2), IgG — 5,81 (< 10).

В миелограмме морфологических нарушений не было: бластные клетки — 1,2 %, костный мозг — клеточный, количество мегакариоцитов в норме —  $55 \times 10^9/\text{л}$ . Генетического материала цитомегаловируса, вирусов Эпштейна — Барр, герпес-вирусов 1-го и 2-го типов в костном мозге с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) не обнаружено. Вирусные гепатиты В и С, ВИЧ были исключены. Была диагностирована хроническая ИТП, ухудшение течения во время COVID-19. Проводилась терапия дексаметазоном в дозе 6 мг/сут с 1-го по 7-й дни и антибактериальная терапия (амоксциллин/сульбактам, левофлоксацин). С целью контроля «цитокинового шторма» использовался левелимаб — моноклональное антитело к рецептору ИЛ-6. Получен полный «тромбоцитарный ответ» (тромбоциты —  $170 \times 10^9/\text{л}$ ). При контрольной КТ отмечена выраженная положительная динамика изменений в легких. Антитела к нуклеокапсиду SARS-CoV-2: IgM — 3,00 (< 2); IgG — 78,83 (< 10). Продолжена терапия преднизолоном в дозе 30 мг/сут в 8–21-е дни с последующей постепенной отменой в течение 14 дней. После восстановления количества тромбоцитов была начата профилактическая терапия эноксапарином натрия. «Тромбоцитарный ответ» сохраняется при сроке наблюдения 4 мес.

Таким образом, ГКС могут считаться лучшим вариантом лечения больных впервые диагностированной или рецидивирующей ИТП, у которых выявлен положительный тест на COVID-19. Согласно рекомендациям Британской гематологической ассоциации по лечению ИТП [16], у больных COVID-19 доза и продолжительность лечения должны быть минимально необходимыми. Стартовая доза 20 мг/сут (независимо от массы тела) может быть назначена больному без признаков кровотечения и увеличена через 3–5 дней до 1 мг/кг в случае отсутствия ответа. Следует избегать длительных курсов применения ГКС. Постепенное уменьшение дозы преднизолона через 2 недели терапии проводится так же, как у больных без COVID-19.

ГКС являются опцией выбора у больных COVID-19 при появлении признаков «цитокинового шторма» [3, 26]. В рандомизированном исследовании RECOVERY, в которое было включено 2014 больных, у больных, получавших малые дозы дексаметазона (6 мг/сут) в течение 10 дней, отмечено уменьшение 28-дневной летальности по сравнению с контрольной группой, не получавшей дексаметазон (отношение частот — 0,83; 95% ДИ: 0,75–0,93;  $p < 0,001$ ) [44]. При COVID-19



**Рисунок 3.** КТ легких на 5-й день течения COVID-19 у больной ИТП. Определены двусторонние очаги уплотнения по типу «матового стекла» в нижних долях обоих легких

**Figure 3.** Chest CT on day 5 of COVID-19 in patient with ITP, bilateral ground glass opacities in lower lung fields

рекомендуется назначение дексаметазона в дозе 8–20 мг/сут в зависимости от тяжести состояния не менее 3 дней, в последующем — постепенное уменьшение суточной дозы или метилпреднизолон 1 мг/кг внутривенно каждые 12 часов не менее 3 дней, затем постепенное уменьшение дозы и перевод на пероральный прием метилпреднизолона в дозе 6–12 мг/сут, также с постепенным уменьшением дозы [3]. Указанные дозы ГКС сопоставимы с назначаемыми для терапии ИТП, но общая длительность терапии в случае «тромбоцитарного ответа» должна быть пролонгирована до 6–8 недель. Рациональность данной стратегии, собственно, и демонстрируется представленным выше клиническим наблюдением.

#### **Клиническое наблюдение 2**

Женщина, 49 лет, в конце декабря 2020 г. госпитализирована в отделение клинической гематологии и иммунологии МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского с клинической картиной геморрагического синдрома (метроррагии, кожа, слизистые), признаками постгеморрагической анемии и тромбоцитопенией. В конце ноября 2020 г. перенесла COVID-19. Лечилась симптоматически амбулаторно, в том числе получала антибактериальную терапию (амоксциллин/клавулановая кислота, ципрофлоксацин). На момент дебюта инфекции количество тромбоцитов было в норме. По данным КТ подтверждена характерная для COVID-19 двусторонняя интерстициальная пневмония (КТ 1). Через 3 недели от начала инфекции у больной появились геморрагический синдром и тромбоцитопения.

При поступлении в стационар предъявляла жалобы на множественные геморрагические высыпания на коже и слизистых, слабость. Симптомов интоксикации не было. Температура тела — в норме. Отмечался геморрагический синдром в виде пятнисто-петехиаль-



**Рисунок 4А.** Геморрагические высыпания на коже нижних конечностей  
**Figure 4A.** Skin haemorrhages on lower limbs



**Рисунок 4Б.** Гематомы на слизистой полости рта  
**Figure 4B.** Haematomas of buccal mucosa

ной сыпи, сливавшейся в экхимозы на коже туловища, верхних и нижних конечностей (рис. 4А), на слизистой ротовой полости — гематомы (рис. 4Б), макрогематурия. В легких аускультативно хрипов не было, дыхание — везикулярное. Печень, селезенка, лимфатические узлы не пальпировались. В гемограмме: гемоглобин — 88 г/л, лейкоциты —  $17,6 \times 10^9/\text{л}$  (палочкоядерные — 1 %, сегментоядерные — 83 %, лимфоциты — 9 %, моноциты — 7 %), тромбоцитопения —  $3 \times 10^9/\text{л}$ . Из биохимических параметров отмечалось повышение АЛТ — 50 ед./л и ЛДГ — 543 ед./л. В коагулограмме: фибриноген — 2,7 г/л, АЧТВ — 25,5 сек, ПВ — 12,3 сек, D-димер — 2653 нг/мл. Тест на РНК SARS-CoV-2 в мазке со слизистой носоглотки — отрицательный. В миелограмме: бластные клетки — 0,4 %, костный мозг — нормальной клеточности, токсическая зернистость в единичных нейтрофилах, эритропоэз — без особенностей, количество мегакариоцитов — уменьшено до  $5 \times 10^6/\text{л}$ , видимой «отшнуровки» тромбоцитов от цитоплазмы мегакариоцитов не было. Активность ADAMTS13 в плазме крови составила 114 %. Исключены вирусные гепатиты В и С, ВИЧ.

Ситуация была расценена как ИТП, ассоциированная с перенесенной COVID-19. Был проведен курс терапии дексаметазоном в дозе 40 мг/сут в течение 4 дней. Ответ не получен. Безопасное количество тромбоцитов поддерживалось за счет трансфузий концентратов тромбоцитов. В качестве «второй линии» была начата терапия элтромбопагом в дозе 50 мг/сут. Через неделю применение агонистов рТПО получен «тромбоцитарный ответ» (тромбоциты —  $286 \times 10^9/\text{л}$ ).

В данном клиническом наблюдении дифференциальный диагноз проводился между ИТП, ассоциированной с инфекцией SARS-CoV-2, и лекарственно-индуцированной тромбоцитопенией, связанной с применением антибиотика пенициллинового ряда. Тромбоцитопения является самым частым гематологическим побочным эффектом комбинации амоксициллина и клавулановой кислоты [45]. Для пенициллинов и цефалоспоринов характерен гаптенный механизм индукции тромбоцитопении. В конкретном случае возникновение тромбоцитопении укладывается в 14-дневный период после завершения терапии препаратом. Характерным является отсутствие существенного ответа на ГКС [46], уменьшение количества мегакариоцитов в пунктате костного мозга, выраженные тромбоцитопения ( $< 20 \times 10^9/\text{л}$ ) и кровоточивость [47]. Доступных тест-систем для определения таргетных аутоантител в случае лекарственной тромбоцитопении не существует, как и специфических методов терапии. Диагноз лекарственно-индуцированной тромбоцитопении выглядел более убедительным, в связи с чем прием элтромбопага был остановлен на 10-й день. «Тромбоцитарный ответ» сохраняется при сроке наблюдения 2 мес.

### **Клиническое наблюдение 3**

Мужчина, 35 лет, без предшествующих хронических заболеваний, в мае 2020 г. был госпитализирован в одну из больниц г. Москвы после эпизода судорожного синдрома. При поступлении предъявлял жалобы на спонтанное возникновение синяков на коже, слабость, пошатывание при ходьбе и онемение пальцев левой

руки. Температура тела — 36,6 °С. Отмечался геморрагический синдром в виде многочисленных петехий и экхимозов на коже по всему телу, частота дыхательных движений — 20 в минуту. АД — 120/80 мм рт. ст. Печень, селезенка, лимфатические узлы не пальпировались. Обращала на себя внимание дисметрия слева по данным координационных проб и пошатывание в пробе Ромберга. В гемограмме: гемоглобин — 146 г/л, лейкоциты —  $10,6 \times 10^9$ /л, тромбоциты —  $5 \times 10^9$ /л. Коагулограмма и биохимический анализ крови были без отклонений от нормы. СРБ — 2,2 мг/л. По данным КТ диагностировано нетравматическое субдуральное и субарахноидальное кровоизлияние. Вирусные гепатиты В и С, ВИЧ — исключены. У больного была диагностирована впервые выявленная ИТП, осложненная внутричерепным кровоизлиянием.

В качестве первой линии проведено два цикла терапии дексаметазоном (40 мг/сут × 4 суток). Количество тромбоцитов кратковременно повышалось максимально до  $40\text{--}43 \times 10^9$ /л. Вслед за ГКС было выполнено два введения ромиплостима в дозе 3 мкг/кг (250 мкг) с интервалом в 1 неделю с достижением полного «тромбоцитарного ответа». Неврологические нарушения и геморрагический синдром были купированы. В течение последующих 1,5 мес. количество тромбоцитов оставалось в пределах нормальных значений ( $152\text{--}288 \times 10^9$ /л) без какой-либо терапии.

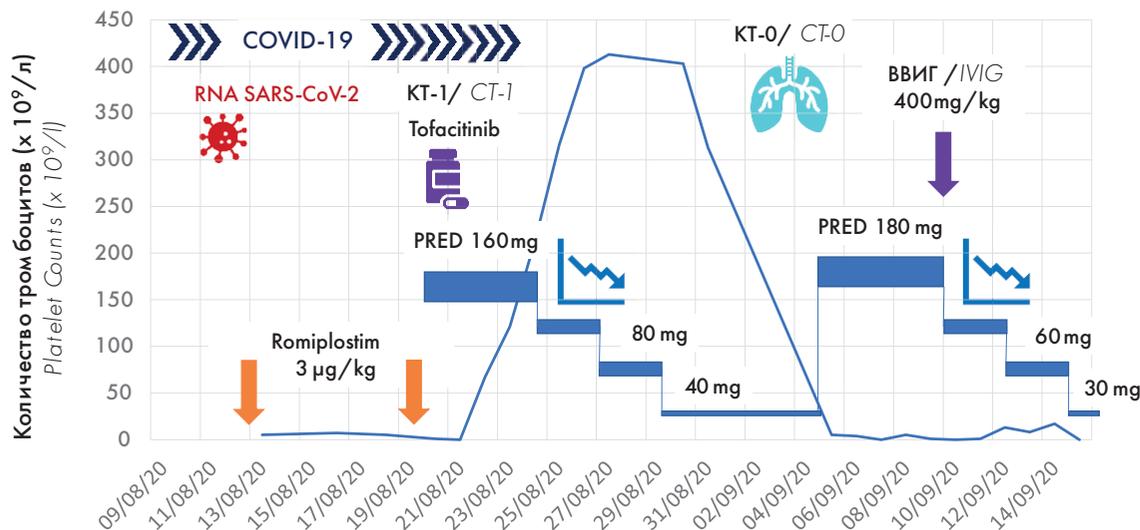
Ухудшение состояния произошло в августе 2020 г., когда возникли жалобы на повышение температуры тела до 37,8 °С, сухой кашель, общую слабость, потерю обоняния и вкуса. Инфекция COVID-19 подтверждена тестом на РНК SARS-CoV-2 мазка слизистой носоглотки. Возобновился геморрагический синдром. В связи с рецидивом тромбоцитопении амбулаторно выполнено еще два введения ромиплостима. Через сутки больной был госпитализирован в гематологическое отделение ГКБ № 52. При поступлении в клинической картине преобладали носовые кровотечения, кожный геморрагический синдром и глубокая тромбоцитопения. В гемограмме: гемоглобин — 133 г/л, лейкопения —  $3,6 \times 10^9$ /л, лимфопения —  $0,8 \times 10^9$ /л и тромбоцитопения —  $5 \times 10^9$ /л. В биохимическом анализе крови: общий белок — 71,4 г/л, альбумин — 45,1 г/л, мочевины — 4,6 ммоль/л, креатинин — 93,6 мкмоль/л, общий билирубин — 11,6 ммоль/л, глюкоза — 6,7 ммоль/л, ферритин — 244 мкг/л, АСТ — 23 ед./л, АЛТ — 56 ед./л, щелочная фосфатаза — 70 ед./л, ГГТП — 50 ед./л, ЛДГ — 245 ед./л, натрий — 143 ммоль/л, калий — 3,6 ммоль/л, хлориды — 105 ммоль/л, СРБ — 0,2 мг/л, интерлейкин-6 — 2 пг/мл, прокальцитонин — 0,49 нг/мл. Коагулограмма: фибриноген — 3,24 г/л, АЧТВ — 28 сек, ПВ — 11,7. По данным КТ в легких выявлены единичные очаги уплотнения по типу «матового стекла», соответствующие вирусной пневмонии COVID-19 (КТ 1). Органы брюшной полости и малого таза были без патологических изме-

нений, за исключением незначительной спленомегалии. КТ-признаков внутричерепного кровоизлияния не было. В миелограмме: бластные клетки — 0,8 %, костный мозг — пониженной клеточности, мегакарициты —  $20 \times 10^9$ /л. Иммунофенотипирование мононуклеаров костного мозга — без патологических находок. Цитомегаловирус, вирус Эпштейна — Барр, герпес-вирусы 1-го и 2-го типов в материале костного мозга при ПЦР-исследовании не обнаружены. Антитромбоцитарные антитела в сыворотке крови 1000 % от контроля, растворимый гликокалицин — 180 %. Гормоны щитовидной железы — в норме.

Ситуация была расценена как рецидив ИТП, «запущенный» COVID-19. Длительность анамнеза ИТП составила 3–4 мес., что соответствовало персистирующей форме заболевания. По поводу COVID-19 больной получал иммуносупрессивную (тофацитиниб 20 мг/сут × 4 суток), детоксикационную и антикоагулянтную терапию. В связи с рецидивом тромбоцитопении проведено два цикла терапии преднизолоном в высоких дозах (160 и 180 мг/сут) и одно введение ВВИГ в дозе 400 мг/кг (суммарно — 30 г). Клинические проявления COVID-19 полностью исчезли в течение 2 недель, после чего на контрольной КТ не было признаков поражения легких. Антитела к нуклеокапсиду SARS-CoV-2: IgM — 1,37 (< 2), IgG — 63 (< 10). ИЛ-6 и СРБ — в норме. Динамика изменения количества тромбоцитов и проведенная терапия представлены на рисунке 5.

В последующем больной возобновил терапию ромиплостимом в амбулаторном режиме и продолжил прием преднизолона в дозе 10 мг/сутки. Достигнут полный «тромбоцитарный ответ», который поддерживается в течение последних 4 мес.

Таким образом, в первой линии терапии у больного не было ответа на терапию дексаметазоном в «высоких дозах», но был получен полный «тромбоцитарный ответ» в результате двух введений ромиплостима. Во время рецидива ИТП, возникшего после инфицирования SARS-CoV-2, была попытка повторного применения ромиплостима. Назначение агониста рТПО было неэффективным, и снова использовались высокие дозы ГКС. «Тромбоцитарный ответ» получен только после первого введения ГКС (рис. 5), которое выполнено сразу после инъекции ромиплостима, и полностью отсутствовал после второго блока высоких доз преднизолона. На последующем амбулаторном этапе лечения у больного был достигнут стабильный полный «тромбоцитарный ответ» (тромбоциты >  $150 \times 10^9$ /л). При назначении агонистов рТПО следует учитывать, что «тромбоцитарный ответ» не может быть получен быстро, требуется до 2–3 недель для достижения целевого количества тромбоцитов. Указанный временной интервал должен быть «прикрыт» средствами неотложной терапии, такими как ГКС и ВВИГ. В данном клиническом наблюдении также нельзя полностью исключить вклад иммуносупрессивного эффекта тера-



**Рисунок 5.** Динамика количества тромбоцитов и особенности проведенной терапии больному с рецидивом ИТП, опосредованным COVID-19  
**Figure 5.** Platelet count dynamics and therapy in patient with COVID-19-mediated relapsed ITP

пии тофацитинибом. Описание одного такого случая в литературе имеется [48], однако в представленном нами наблюдении применение тофацитиниба было кратковременным и ориентированным лишь на лечение «цитокинового шторма», вызванного COVID-19.

Ромиплостим способен индуцировать «тромбоцитарный ответ» у 79–88 % больных ИТП, однако для поддержания длительного ответа у большинства пациентов требуется постоянное лечение [49]. Формально ромиплостим зарегистрирован в России и других странах для лечения взрослых больных хронической ИТП после спленэктомии, резистентных к другим видам лечения (ГКС, ВВИГ), или в качестве терапии «второй линии» у больных с сохраненной селезенкой при противопоказаниях к ее удалению. Постепенно накапливаются данные, подтверждающие, что у отдельных больных, даже с рецидивирующей или рефрактерной формами ИТП, может сохраняться ответ после прекращения терапии агонистами рТПО [50]. Повторное применение агони-

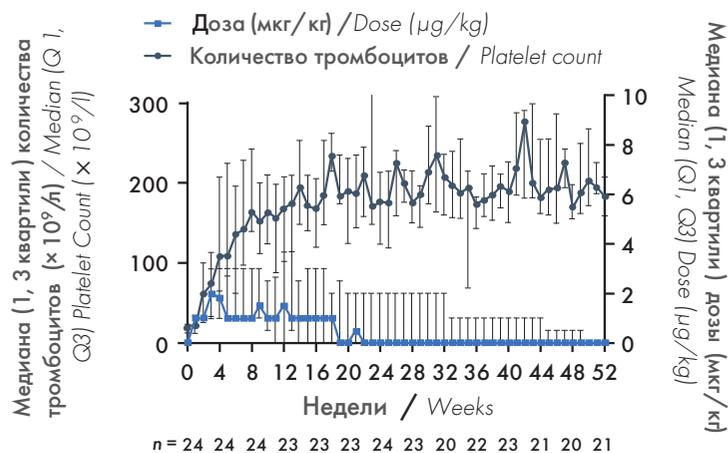
стов рТПО в случае рецидива тромбоцитопении столь же эффективно, как и первое, что послужило обоснованием концепции «назначения по требованию» в ситуации нетяжелой ИТП [51].

В реальной практике применение агонистов рТПО не ограничивается хронической ИТП. Эффективность применения ромиплостима при персистирующей ИТП была продемонстрирована в исследовании Amgen 20080435 (фаза 2) [52]. В общей сложности в протокол было включено 75 взрослых больных ИТП, которым не выполнялась спленэктомия, медиана длительности анамнеза заболевания составила 11 мес. (межквартильный интервал — 8–12 мес.). Согласно условиям протокола, спустя 24 нед терапии у больных, у которых сохранялся ответ (тромбоциты  $\geq 50 \times 10^9/l$ ), проводили постепенную отмену препарата, снижая дозу каждые 2 недели. Оказалось, что в случае персистирующей ИТП возможно достичь стабильного ответа у 31 % больных, не требуя в обозримом периоде наблюдения какого-либо лечения (рис. 6).

Поэтому ранний перевод на агонисты рТПО больных с ИТП и неэффективностью стандартной терапии «первой линии» (ГКС, ВВИГ), тем более уже переболевших COVID-19, выглядит оправданным и рациональным. В случае персистирующей ИТП попытка постепенной отмены ромиплостима возможна после относительно продолжительного периода лечения, поскольку ремиссии у большинства больных наблюдались после 24 недель терапии.

### ВВИГ

ВВИГ остается опцией для клинических ситуаций, когда требуется незамедлительное повышение количества тромбоцитов для остановки кровотечения или в качестве средства «второй линии» при неэффективности ГКС. Применение адекватных доз ВВИГ



**Рисунок 6.** Количество тромбоцитов и доза ромиплостима у больных, достигших ремиссии ИТП [52]

**Figure 6.** Platelet count and romiplostim dosage in patients with ITP remission [52].

1 г/кг 1–2 дня или 400 мг/кг в течение 5 дней сопряжено с существенными финансовыми затратами, что ограничивает широкое использование данной опции.

Роль ВВИГ в лечении больных тяжелой инфекцией COVID-19 неизвестна. В небольшом ретроспективном исследовании из китайской провинции Ухань было показано, что применение ВВИГ в качестве дополнительного метода лечения пневмонии COVID-19 в течение 48 часов после поступления в ОРИТ может уменьшить потребность в искусственной вентиляции легких и способствовать более раннему выздоровлению больных [53]. Однако можно предположить, что, поскольку в стандартном ВВИГ нет адекватных титров нейтрализующих антител к SARS-CoV-2, его применение вряд ли окажет биологическое воздействие на COVID-19.

### *Ритуксимаб*

Применение ритуксимаба вызывает длительную деплецию В-клеток и может само по себе приводить к серьезным инфекционным осложнениям. Влияние ритуксимаба на риск заражения COVID-19 неясно. Ритуксимаб может подавить нормальную продукцию антител и таким образом ослабить защиту против SARS-CoV-2 [54]. До тех пор, пока нет дополнительной информации, следует избегать применения ритуксимаба у впервые выявленных больных ИТП и больных с рецидивами ИТП на всем протяжении пандемии COVID-19 в тех ситуациях, когда это возможно.

### *Иммунодепрессанты*

Обобщенные данные по иммунокомпрометированным больным, включая лиц со злокачественными опухолями, ВИЧ и первичными иммунодефицитами, реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток и солидных органов, получающих иммуносупрессивную терапию, показывают, что нет особенностей клинических проявлений COVID-19 по сравнению с больными в общей популяции [55]. В то же время у больных онкологическими заболеваниями и у реципиентов органов выше риск тяжелого течения COVID-19 и летальность. Поэтому во время пандемии COVID-19 правильным представляется избегать применения иммунодепрессантов у больных ИТП.

### *Трансфузии концентратов тромбоцитов*

Трансфузия донорских тромбоцитов не рекомендуется для использования у больных ИТП, у которых нет признаков кровотечения. Лишь в одном ретроспективном исследовании, включавшем 40 больных ИТП, совместное применение трансфузий концентратов тромбоцитов и ВВИГ привело к прекращению кровотечения и быстрому увеличению количества тромбоцитов и сопровождалось минимальными побочными эффектами [56]. У больных ИТП, инфицированных SARS-CoV-2, трансфузии концентратов тромбоцитов могут привести к усугублению протромботического состояния, харак-

терного для COVID-19, а у больных ИТП донорские тромбоциты будут потребляться слишком быстро, чтобы оказать какую-либо пользу. Переливание донорских тромбоцитов следует проводить только в том случае, если считается, что кровотечение опасно для жизни или локализуется в критическом месте.

### *Лечение хронической ИТП вне рецидива*

Лечение больных со стабильным течением хронической ИТП не следует модифицировать под влиянием пандемии. Больные должны продолжать получать свои привычные препараты, даже если это ГКС или иммунодепрессанты. Нет данных о том, что больные, перенесшие спленэктомию, имеют повышенный риск инфицирования SARS-CoV-2. В отношении этих больных следует продолжить тактику своевременного профилактического назначения антибиотиков и вакцинации против пневмококка, гемофильной инфекции типа В и менингококка. Ревакцинация через 5 лет требуется только против пневмококка. Больные ИТП, не нуждающиеся в лечении в течение последних 12 мес. или постоянно получающие агонисты рТПО, также не относятся к группе повышенного риска заражения COVID-19 и должны соблюдать стандартные меры профилактики инфекции, как все другие люди.

### *Вакцинация больных ИТП против COVID-19*

Данных по вакцинации больных ИТП против COVID-19 нет. Вакцинация может обсуждаться только у больных со стабильным течением ИТП и безопасным количеством тромбоцитов, которые не нуждаются в терапии или получают эффективную терапию, например агонистами рТПО. В настоящее время в России доступны для масштабного вакцинирования населения два препарата.

Вакцина «Спутник V» (Гам-Ковид-Вак) состоит из двух компонентов. В состав компонента I входит рекомбинантный аденовирусный вектор на основе аденовируса человека 26-го серотипа, несущий ген белка S вируса SARS-CoV-2, в состав компонента II — вектор на основе аденовируса человека 5-го серотипа, несущий ген белка S вируса SARS-CoV-2 [57]. Теоретически аденовирусы, в том числе аденовирус человека 5-го серотипа, сами по себе способны индуцировать тромбоцитопению, что было показано как в эксперименте, так в клинических исследованиях. Механизм тромбоцитопении заключается в деструкции тромбоцитов макрофагами печени и селезенки, активированными аденовирусом [58]. С практической точки зрения риск этого осложнения невелик. Согласно данным исследования 1–2-й фазы, тромбоцитопения возникла у 1 (5 %) человека после введения компонента I вакцины «Гам-Ковид-Вак» и у 1 (5 %) из 20 здоровых добровольцев — после введения компонента II [57]. Возможно, что это был один и тот же испытуемый, но из публикации это не ясно. Важно, что все лабо-

раторные отклонения были клинически незначимыми (1–2-й степени токсичности). В исследовании 3-й фазы вакцины «Гам-Ковид-Вак» в общей сложности было привито 14 964 взрослых добровольца. Ни одного случая тромбоцитопении на столь репрезентативной выборке доложено не было [59].

Вакцина «ЭпиВакКорона» представляет собой химически синтезированные пептидные антигены S-белка вируса SARS-CoV-2, конъюгированные с белком-носителем [60]. Никаких указаний на нежелательные явления, за исключением реакций в месте инъекции и кратковременного повышения температуры тела, нет.

На основании ограниченных данных, полученных на здоровых добровольцах, сложно выработать рекомендации по вакцинированию больных ИТП. Решение о вакцинации больных ИТП следует принимать индивидуально с учетом всех возможных рисков. Не вызывает сомнения, что польза вакцинации в период пандемии COVID-19 превышает риски рецидива тромбоцитопении, вероятность которого, по всей видимости, крайне мала.

Таким образом, основываясь на международных рекомендациях [16, 27] и собственном опыте, можно сделать следующие выводы:

- У больных впервые диагностированной ИТП, негативных по SARS-CoV-2, применение агонистов рТПО (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 агонистов рТПО может потенци-

ально усиливать тромботические риски COVID-19. Для этих больных стандартные методы лечения (ГКС, ВВИГ) являются предпочтительными.

- Стартовая доза преднизолона 20 мг/сут 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. Небольшие дозы, как правило, бесполезны.

- 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 НМГ/НФГ, если у них количество тромбоцитов  $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$  и нет геморрагического синдрома. При меньшем количестве тромбоцитов следует ограничиться прерывистой механической компрессией ног до тех пор, пока нельзя будет использовать гепарины.

## Литература

1. Молочков А.В., Каратеев Д.Е., Огнева Е.Ю. и др. Коморбидные заболевания и прогнозирование исхода COVID-19: результаты наблюдения 13 585 больных, находившихся на стационарном лечении в больницах Московской области. Альманах клинической медицины. 2020; 48(1): 1–10. DOI: 10.18786/2072-0505-2020-48-040.
2. Al-Samkari H., Karp Leaf R.S., Dzik W.H., et al. COVID-19 and coagulation: Bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood*. 2020; 136(4): 489–500. DOI: 10.1182/blood.2020006520.
3. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». М.: МЗ РФ. 2020; Версия 10 (08.02.2021): 261 с.
4. Huang C., Wang Y., Li X., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395: 497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
5. Lippi G., Plebani M., Henry B.M. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2020; 145–8. DOI: 10.1016/j.cca.2020.03.022.
6. Guan W., Ni Z., Hu Yu., et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020; 382(18): 1708–20. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.

## References

1. Molochkov A.V., Karateev D.E., Ogneva E.Yu., et al. Comorbidities and predicting the outcome of COVID-19: The treatment results of 13 585 patients hospitalized in the Moscow Region. *Almanac of Clinical Medicine*. 2020; 48(Suppl 1): S1–10. DOI: 10.18786/2072-0505-2020-48-040. (in Russian).
2. Al-Samkari H., Karp Leaf R.S., Dzik W.H., et al. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood*. 2020; 136(4): 489–500. DOI: 10.1182/blood.2020006520.
3. Interim guidelines "Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)" Ministry of Health of the Russian Federation. 2020; Version 10. 08.02.2021: 261 p. (in Russian).
4. Huang C., Wang Y., Li X., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395: 497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
5. Lippi G., Plebani M., Henry B.M. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2020; 145–8. DOI: 10.1016/j.cca.2020.03.022.
6. Guan W., Ni Z., Hu Yu., et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020; 382(18): 1708–20. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.

7. Chen W, Li Z, Yang B, et al. Delayed-phase thrombocytopenia in patients of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Br J Haematol.* 2020; 190(2): 179–84. DOI: 10.1111/bjh.16885.
8. Yang X, Yang Q, Wang Y, et al. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(6): 1469–72. DOI: 10.1111/jth.14848.
9. Xu P, Zhou Q, Xu J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. *Ann Hematol.* 2020; 99(6): 1205–8. DOI: 10.1007/s00277-020-04019-0.
10. Chan J.F., Kok K., Zhu Zh., et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect.* 2020; 9(1): 221–36. DOI: 10.1080/22221751.2020.1719902.
11. Yeager C.L., Ashmun R.A., Williams R.K., et al. Human aminopeptidase N is a receptor for human coronavirus 229E. *Nature.* 1992; 357(6377): 420–2. DOI: 10.1038/357420a0.
12. Mehta P, McAuley D.F., Brown M., et al. COVID-19: Consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020; 395(10229): 1033–4. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
13. Thachil J. What do monitoring platelet counts in COVID-19 teach us? *J Thromb Haemost.* 2020; 18(8): 2071–2. DOI: 10.1111/jth.14879.
14. Roncati L, Ligabue G., Nasillo V., et al. A proof of evidence supporting abnormal immunothrombosis in severe COVID-19: Naked megakaryocyte nuclei increase in the bone marrow and lungs of critically ill patients. *Platelets.* 2020; 31(8): 1085–9. DOI: 10.1080/09537104.2020.1810224.
15. Xu P, Zhou Q, Xu J., et al. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. *Ann Hematol.* 2020; 99(6): 1205–8. DOI: 10.1007/s00277-020-04019-0.
16. Pavord S., Thachil J., Hunt B.J., et al. Practical guidance for the management of adults with immune thrombocytopenia during the COVID-19 pandemic. *Br J Haematol.* 2020; 189(6): 1038–43. DOI: 10.1111/bjh.16775.
17. Галстян Г.М., Колосова И.В., Модел С.В. и др. Гепарининдуцированная тромбоцитопения у онкогематологических больных с миелотоксической тромбоцитопенией. *Гематология и трансфузиология.* 2015; 60(3): 53–7.
18. Joly B.S., Coppo P., Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2017; 129(21): 2836–46. DOI: 10.1182/blood-2016-10-709857.
19. Wada H., Matsumoto T., Suzuki K., et al. Differences and similarities between disseminated intravascular coagulation and thrombotic microangiopathy. *Thromb J.* 2018; 16: 14. DOI: 10.1186/s12959-018-0168-2.
20. Vayne C., Guéry E., Rollin J., et al. Pathophysiology and diagnosis of drug-induced immune thrombocytopenia. *J Clin Med.* 2020; 9(7): 2212. DOI: 10.3390/jcm9072212.
21. Zulfiqar A-A., Lorenzo-Villalba N. Immune thrombocytopenia in a patient with COVID-19. *N Engl J Med.* 2020; 382: e43. DOI: 10.1056/NEJMc2010472.
22. Меликян А.Л., Пустовал Е.И., Цветаева Н.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (первичной иммунной тромбоцитопении) у взрослых (редакция 2016 г.). *Гематология и трансфузиология.* 2017; 62(1–S1): 1–24.
23. Provan D., Arnold D., Bussell J., et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2019; 3(22): 3780–817. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000812.
24. Neunert C., Terrell D.R., Arnold D.M., et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2019; 3(23): 3829–66. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000966.
25. Mithoowani S., Gregory-Miller K., Goy J., et al. High-dose dexamethasone compared with prednisone for previously untreated primary immune thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2020; 190(2): 179–84. DOI: 10.1111/bjh.16885.
8. Yang X, Yang Q, Wang Y, et al. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(6): 1469–72. DOI: 10.1111/jth.14848.
9. Xu P, Zhou Q, Xu J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. *Ann Hematol.* 2020; 99(6): 1205–8. DOI: 10.1007/s00277-020-04019-0.
10. Chan J.F., Kok K., Zhu Zh., et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect.* 2020; 9(1): 221–36. DOI: 10.1080/22221751.2020.1719902.
11. Yeager C.L., Ashmun R.A., Williams R.K., et al. Human aminopeptidase N is a receptor for human coronavirus 229E. *Nature.* 1992; 357(6377): 420–2. DOI: 10.1038/357420a0.
12. Mehta P, McAuley D.F., Brown M., et al. COVID-19: Consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020; 395(10229): 1033–4. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
13. Thachil J. What do monitoring platelet counts in COVID-19 teach us? *J Thromb Haemost.* 2020; 18(8): 2071–2. DOI: 10.1111/jth.14879.
14. Roncati L, Ligabue G., Nasillo V., et al. A proof of evidence supporting abnormal immunothrombosis in severe COVID-19: Naked megakaryocyte nuclei increase in the bone marrow and lungs of critically ill patients. *Platelets.* 2020; 31(8): 1085–9. DOI: 10.1080/09537104.2020.1810224.
15. Xu P, Zhou Q, Xu J., et al. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. *Ann Hematol.* 2020; 99(6): 1205–8. DOI: 10.1007/s00277-020-04019-0.
16. Pavord S., Thachil J., Hunt B.J., et al. Practical guidance for the management of adults with immune thrombocytopenia during the COVID-19 pandemic. *Br J Haematol.* 2020; 189(6): 1038–43. DOI: 10.1111/bjh.16775.
17. Galstyan G.M., Kolosova I.V., Model S.V., et al. Heparin-induced thrombocytopenia in oncohematological patients with myelotoxic thrombocytopenia. *Gematologiya i transfuziologiya.* 2015; 60(3): 53–7. (in Russian).
18. Joly B.S., Coppo P., Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2017; 129(21): 2836–46. DOI: 10.1182/blood-2016-10-709857.
19. Wada H., Matsumoto T., Suzuki K., et al. Differences and similarities between disseminated intravascular coagulation and thrombotic microangiopathy. *Thromb J.* 2018; 16: 14. DOI: 10.1186/s12959-018-0168-2.
20. Vayne C., Guéry E., Rollin J., et al. Pathophysiology and diagnosis of drug-induced immune thrombocytopenia. *J Clin Med.* 2020; 9(7): 2212. DOI: 10.3390/jcm9072212.
21. Zulfiqar A-A., Lorenzo-Villalba N. Immune thrombocytopenia in a patient with COVID-19. *N Engl J Med.* 2020; 382: e43. DOI: 10.1056/NEJMc2010472.
22. Melikyan A.L., Pustoval E.I., Tsvetaeva N.V., et al. National clinical recommendations for diagnosis and therapy of idiopathic thrombocytopenic purpura (primary thrombocytopenic purpura) in adults (2016). *Gematologiya i Transfuziologiya.* 2017; 62(1–S1): 1–24. (in Russian).
23. Provan D., Arnold D., Bussell J., et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2019; 3(22): 3780–817. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000812.
24. Neunert C., Terrell D.R., Arnold D.M., et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2019; 3(23): 3829–66. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000966.
25. Mithoowani S., Gregory-Miller K., Goy J., et al. High-dose dexamethasone compared with prednisone for previously untreated primary immune thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2020; 190(2): 179–84. DOI: 10.1111/bjh.16885.

- topenia: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol.* 2016; 3(10): e489–96. DOI: 10.1016/S2352-3026(16)30109-0.
26. World Health Organization. COVID-19 Clinical management: Living guidance 25 January 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19>
27. COVID-19 and immune thrombocytopenic purpura (Version 6.0). <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-itp>
28. Румянцев А.Г. Основные свойства внутривенных иммуноглобулинов и показания к их применению. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2011; 10(2): 39–50.
29. FAI<sup>2</sup>R /SFR/SNFMI/SOFREMIP/CRI/IMIDIATE consortium and contributors. Severity of COVID-19 and survival in patients with rheumatic and inflammatory diseases: Data from the French RMD COVID-19 cohort of 694 patients. *Ann Rheum Dis.* 2020: annrheumdis-2020-218310. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-218310.
30. Catala Lopez F, Corrales I, Martin Serrano G, et al. Risk of thromboembolism with thrombopoietin receptor agonists in adult patients with thrombocytopenia: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Med Clin.* 2012; 139(10): 421–9. DOI: 10.1016/j.medcli.2011.11.023.
31. Violi F, Pastori D, Cangemi R., et al. Hypercoagulation and antithrombotic treatment in Coronavirus 2019: A new challenge. *Thromb Haemost.* 2020; 120(6): 949–56. DOI: 10.1055/s-0040-1710317.
32. Klok F.A., Kruijpb M.J.H.A., van der Meer N.J.M., et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020; 191: 145–7. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.013.
33. Ekstrand C., Linder M., Bérangère 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.
34. Rodeghiero F, Stasi R., Giagounidis A., et al. Long-term safety and tolerability of romiplostim in patients with primary immune thrombocytopenia: A pooled analysis of 13 clinical trials. *Eur J Haematol.* 2013; 91(5): 423–36. DOI: 10.1111/ejh.12181.
35. Garabet L, Henriksson C.E., Lozano M.L., et al. Markers of endothelial cell activation and neutrophil extracellular traps are elevated in immune thrombocytopenia but are not enhanced by thrombopoietin receptor agonists. *Thromb Res.* 2020; 185: 119–24. DOI: 10.1016/j.thromres.2019.11.031.
36. Boyle S., White R.H., 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.
37. Cervera R., Tektonidou M.G., Espinosa G., et al. Task Force on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (APS) and Non-criteria APS Manifestations (II): Thrombocytopenia and skin manifestations. *Lupus.* 2011; 20(2): 174–81. DOI: 10.1177/0961203310395052.
38. Wong R., Saleh M., Khelif A., et al. Safety and efficacy of long-term treatment of chronic/persistent ITP with eltrombopag: Final results of the EXTEND study. *Blood.* 2017; 130(23): 2527–36. DOI: 10.1182/blood-2017-04-748707.
39. Lansbury L, Rodrigo C., Leonardi Bee J., et al. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019; 2(2): CD010406. DOI: 10.1002/14651858.CD010406.pub3.
40. Delaney J.W., Pinto R., Long J., et al. The influence of corticosteroid treatment on the outcome of influenza A(H1N1)pdm09 related critical illness. *Crit Care.* 2016; 20: 75. DOI: 10.1186/s13054-016-1230-8.
41. Arabi Y.M., Mandourah Y., Al-Hameed F., et al. Corticosteroid therapy for critically ill patients with Middle East respiratory syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018; 197(6): 757–67. DOI: 10.1164/rccm.201706-1172OC.
- topenia: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol.* 2016; 3(10): e489–96. DOI: 10.1016/S2352-3026(16)30109-0.
26. World Health Organization. COVID-19 Clinical management: Living guidance 25 January 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19>
27. COVID-19 and immune thrombocytopenic purpura (Version 6.0). <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-itp>
28. Rummyantsev A.G. Main characteristics of intravenous immunoglobulin preparations and indications for their use. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2011; 10(2): 39–50. (In Russian).
29. FAI<sup>2</sup>R /SFR/SNFMI/SOFREMIP/CRI/IMIDIATE consortium and contributors. Severity of COVID-19 and survival in patients with rheumatic and inflammatory diseases: Data from the French RMD COVID-19 cohort of 694 patients. *Ann Rheum Dis.* 2020: annrheumdis-2020-218310. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-218310.
30. Catala Lopez F, Corrales I, Martin Serrano G, et al. Risk of thromboembolism with thrombopoietin receptor agonists in adult patients with thrombocytopenia: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Med Clin.* 2012; 139(10): 421–9. DOI: 10.1016/j.medcli.2011.11.023.
31. Violi F, Pastori D, Cangemi R., et al. Hypercoagulation and antithrombotic treatment in Coronavirus 2019: A new challenge. *Thromb Haemost.* 2020; 120(6): 949–56. DOI: 10.1055/s-0040-1710317.
32. Klok F.A., Kruijpb M.J.H.A., van der Meer N.J.M., et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020; 191: 145–7. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.013.
33. Ekstrand C., Linder M., Bérangère 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.
34. Rodeghiero F, Stasi R., Giagounidis A., et al. Long-term safety and tolerability of romiplostim in patients with primary immune thrombocytopenia: A pooled analysis of 13 clinical trials. *Eur J Haematol.* 2013; 91(5): 423–36. DOI: 10.1111/ejh.12181.
35. Garabet L, Henriksson C.E., Lozano M.L., et al. Markers of endothelial cell activation and neutrophil extracellular traps are elevated in immune thrombocytopenia but are not enhanced by thrombopoietin receptor agonists. *Thromb Res.* 2020; 185: 119–24. DOI: 10.1016/j.thromres.2019.11.031.
36. Boyle S., White R.H., 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.
37. Cervera R., Tektonidou M.G., Espinosa G., et al. Task Force on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (APS) and Non-criteria APS Manifestations (II): Thrombocytopenia and skin manifestations. *Lupus.* 2011; 20(2): 174–81. DOI: 10.1177/0961203310395052.
38. Wong R., Saleh M., Khelif A., et al. Safety and efficacy of long-term treatment of chronic/persistent ITP with eltrombopag: Final results of the EXTEND study. *Blood.* 2017; 130(23): 2527–36. DOI: 10.1182/blood-2017-04-748707.
39. Lansbury L, Rodrigo C., Leonardi Bee J., et al. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019; 2(2): CD010406. DOI: 10.1002/14651858.CD010406.pub3.
40. Delaney J.W., Pinto R., Long J., et al. The influence of corticosteroid treatment on the outcome of influenza A(H1N1)pdm09 related critical illness. *Crit Care.* 2016; 20: 75. DOI: 10.1186/s13054-016-1230-8.
41. Arabi Y.M., Mandourah Y., Al-Hameed F., et al. Corticosteroid therapy for critically ill patients with Middle East respiratory syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018; 197(6): 757–67. DOI: 10.1164/rccm.201706-1172OC.

42. Wang T., Chen R., Liu C., et al. Attention should be paid to venous thromboembolism prophylaxis in the management of COVID-19. *Lancet Haematol.* 2020; 7(5): e362–3. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30109-5.
43. Kipshidze N., Dangas G., White C.J., et al. Viral coagulopathy in patients with COVID-19: Treatment and care. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2020; 26: 1076029620936776. DOI: 10.1177/1076029620936776.
44. Horby P., Lim W.S., Emberson J.R., et al. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19 — Preliminary report RECOVERY Collaborative Group. *N Engl J Med.* 2020; NEJMoa2021436. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436.
45. Mansour H., Saad A., Azar M., Khoueiry P. Amoxicillin/clavulanic acid-induced thrombocytopenia. *Hosp Pharm.* 2014; 49(10): 956–60. DOI: 10.1310/hpj4910-956.
46. van den Bemt P.M., Meyboom R.H., Egberts A.C. Drug-induced immune thrombocytopenia. *Drug Saf.* 2004; 27(15): 1243–52. DOI: 10.2165/00002018-200427150-00007.
47. Vayne C., Guéry E.A., Rollin J., et al. Pathophysiology and diagnosis of drug-induced immune thrombocytopenia. *J Clin Med.* 2020; 9(7): 2212. DOI: 10.3390/jcm9072212.
48. Komeda Y., Sakurai T., Sakai K., et al. Refractory case of ulcerative colitis with idiopathic thrombocytopenic purpura successfully treated by Janus kinase inhibitor tofacitinib: A case report. *World J Clin Cases.* 2020; 8(24): 6389–95. DOI: 10.12998/wjcc.v8.i24.6389.
49. Kuter D.J., Bussel J.B., Lyons R.M., et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: A double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2008; 371(9610): 395–403. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60203-2.
50. Birocchi S., Podda G.M., Manzoni M., et al. Thrombopoietin receptor agonists for the treatment of primary immune thrombocytopenia: A meta-analysis and systematic review. *Platelets.* 2020: 1–11. DOI: 10.1080/09537104.2020.1745168.
51. Tarantino M.D., Fogarty P., Mayer B., et al. Efficacy of eltrombopag in management of bleeding symptoms associated with chronic immune thrombocytopenia. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2013; 24(3): 284–96. DOI: 10.1097/MBC.0b013e32835fac99.
52. Newland A., Godeau B., Priego V., et al. Remission and platelet responses with romiplostim in primary immune thrombocytopenia: Final results from a phase 2 study. *Br J Haematol.* 2016; 172(2): 262–73. DOI: 10.1111/bjh.13827.
53. Xie Y., Cao S., Dong H., et al. Effect of regular intravenous immunoglobulin therapy on prognosis of severe pneumonia. *J Infect.* 2020; 81(2): 318–56. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.044.
54. Schulze-Koops H., Krueger K., Vallbracht I., et al. Increased risk for severe COVID-19 in patients with inflammatory rheumatic diseases treated with rituximab. *Ann Rheum Dis.* 2020: annrheumdis-2020-218075. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-218075.
55. Mohammed A.H., Blebil A., Dujaili J., Rasool-Hassan B.A. The risk and impact of COVID-19 pandemic on immunosuppressed patients: Cancer, HIV, and solid organ transplant recipients. *AIDS Rev.* 2020; 22(3): 151–7. DOI: 10.24875/AIDSRev.20000052.
56. Spahr J.E., Rodgers G.M. Treatment of immune-mediated thrombocytopenia purpura with concurrent intravenous immunoglobulin and platelet transfusion: A retrospective review of 40 patients. *Am J Hematol.* 2008; 83(2): 122–5. DOI: 10.1002/ajh.21060.
57. Logunov D.Y., Dolzhikova I.V., Zubkova O.V., et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: Two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet.* 2020; 396(10255): 887–97. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31866-3.
42. Wang T., Chen R., Liu C., et al. Attention should be paid to venous thromboembolism prophylaxis in the management of COVID-19. *Lancet Haematol.* 2020; 7(5): e362–3. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30109-5.
43. Kipshidze N., Dangas G., White C.J., et al. Viral coagulopathy in patients with COVID-19: Treatment and care. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2020; 26: 1076029620936776. DOI: 10.1177/1076029620936776.
44. Horby P., Lim W.S., Emberson J.R., et al. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19 — Preliminary report RECOVERY Collaborative Group. *N Engl J Med.* 2020; NEJMoa2021436. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436.
45. Mansour H., Saad A., Azar M., Khoueiry P. Amoxicillin/clavulanic acid-induced thrombocytopenia. *Hosp Pharm.* 2014; 49(10): 956–60. DOI: 10.1310/hpj4910-956.
46. van den Bemt P.M., Meyboom R.H., Egberts A.C. Drug-induced immune thrombocytopenia. *Drug Saf.* 2004; 27(15): 1243–52. DOI: 10.2165/00002018-200427150-00007.
47. Vayne C., Guéry E.A., Rollin J., et al. Pathophysiology and diagnosis of drug-induced immune thrombocytopenia. *J Clin Med.* 2020; 9(7): 2212. DOI: 10.3390/jcm9072212.
48. Komeda Y., Sakurai T., Sakai K., et al. Refractory case of ulcerative colitis with idiopathic thrombocytopenic purpura successfully treated by Janus kinase inhibitor tofacitinib: A case report. *World J Clin Cases.* 2020; 8(24): 6389–95. DOI: 10.12998/wjcc.v8.i24.6389.
49. Kuter D.J., Bussel J.B., Lyons R.M., et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: A double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2008; 371(9610): 395–403. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60203-2.
50. Birocchi S., Podda G.M., Manzoni M., et al. Thrombopoietin receptor agonists for the treatment of primary immune thrombocytopenia: A meta-analysis and systematic review. *Platelets.* 2020: 1–11. DOI: 10.1080/09537104.2020.1745168.
51. Tarantino M.D., Fogarty P., Mayer B., et al. Efficacy of eltrombopag in management of bleeding symptoms associated with chronic immune thrombocytopenia. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2013; 24(3): 284–96. DOI: 10.1097/MBC.0b013e32835fac99.
52. Newland A., Godeau B., Priego V., et al. Remission and platelet responses with romiplostim in primary immune thrombocytopenia: Final results from a phase 2 study. *Br J Haematol.* 2016; 172(2): 262–73. DOI: 10.1111/bjh.13827.
53. Xie Y., Cao S., Dong H., et al. Effect of regular intravenous immunoglobulin therapy on prognosis of severe pneumonia. *J Infect.* 2020; 81(2): 318–56. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.044.
54. Schulze-Koops H., Krueger K., Vallbracht I., et al. Increased risk for severe COVID-19 in patients with inflammatory rheumatic diseases treated with rituximab. *Ann Rheum Dis.* 2020: annrheumdis-2020-218075. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-218075.
55. Mohammed A.H., Blebil A., Dujaili J., Rasool-Hassan B.A. The risk and impact of COVID-19 pandemic on immunosuppressed patients: Cancer, HIV, and solid organ transplant recipients. *AIDS Rev.* 2020; 22(3): 151–7. DOI: 10.24875/AIDSRev.20000052.
56. Spahr J.E., Rodgers G.M. Treatment of immune-mediated thrombocytopenia purpura with concurrent intravenous immunoglobulin and platelet transfusion: A retrospective review of 40 patients. *Am J Hematol.* 2008; 83(2): 122–5. DOI: 10.1002/ajh.21060.
57. Logunov D.Y., Dolzhikova I.V., Zubkova O.V., et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: Two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet.* 2020; 396(10255): 887–97. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31866-3.

58. Raddi N., Vigant F., Wagner-Ballon O., et al. Pseudotyping serotype 5 adenovirus with the fiber from other serotypes uncovers a key role of the fiber protein in adenovirus 5-induced thrombocytopenia. *Hum Gene Ther.* 2016; 27(2): 193–201. DOI: 10.1089/hum.2015.154.
59. Logunov D.Y., Dolzhikova I.V., Shcheblyakov D.V., et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: An interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet.* 2021; Available online 2 February 2021. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00234-8.
60. Вакцина ЭпиВакКорона на основе пептидных антигенов для профилактики COVID-19. Инструкция по применению. Регистрационное удостоверение № ЛП-006504, 13.10.2020. <http://base.garant.ru/files/base/74754034/2622682163.pdf>.

### Информация об авторах

**Семочкин Сергей Вячеславович\***, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отделения высокодозной химиотерапии с блоком трансплантации костного мозга, МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-гематолог, ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52» Департамента здравоохранения г. Москвы, e-mail: semochkin\_sv@rsmu.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8129-8114>

**Митина Татьяна Алексеевна**, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения клинической гематологии и иммунотерапии, ГБУЗ МО МОНКИ им. М. Ф. Владимирского, e-mail: mi\_69@inbox.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7493-0030>

**Толстых Татьяна Николаевна**, кандидат медицинских наук, врач-гематолог, ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52» Департамента здравоохранения г. Москвы, e-mail: t.perestoronina@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7308-0927>

#### \* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 8.02.2021

Принята в печать: 12.01.2021

58. Raddi N., Vigant F., Wagner-Ballon O., et al. Pseudotyping serotype 5 adenovirus with the fiber from other serotypes uncovers a key role of the fiber protein in adenovirus 5-induced thrombocytopenia. *Hum Gene Ther.* 2016; 27(2): 193–201. DOI: 10.1089/hum.2015.154.
59. Logunov D.Y., Dolzhikova I.V., Shcheblyakov D.V., et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: An interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet.* 2021; Available online 2 February 2021. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00234-8.
60. “EpiVacCorona” Vaccine for the Prevention of COVID-19. Instructions for use. Registration certificate N 006504, 13.10.2020. <http://base.garant.ru/files/base/74754034/2622682163.pdf> (In Russian).

### Information about the authors

**Sergey V. Semochkin\***, Dr. Sci. (Med.), Principal Researcher, Department of High-Dose Chemotherapy with Bone Marrow Transplantation Unit, Herten Moscow Oncology Research Center; Prof., Chair of Oncology, Haematology and Radiation Therapy, Pirogov Russian National Research Medical University; Physician (haematology), City Clinical Hospital No. 52, e-mail: semochkin\_sv@rsmu.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8129-8114>

**Tatiana A. Mitina**, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Clinical Haematology and Immunotherapy, Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, e-mail: mi\_69@inbox.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7493-0030>

**Tatiana N. Tolstykh**, Cand. Sci. (Med.), Physician (haematology), City Clinical Hospital No. 52, e-mail: t.perestoronina@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7308-0927>

#### \* Corresponding author

Received 8.02.2021

Accepted 12.01.2021