

ИММУННАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКАЯ ПУРПУРА У ПОЖИЛОГО ПАЦИЕНТА с COVID-19 (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Жаныбек кызы А.¹, А.Д. Адамбекова², Н.А. Байдолотова¹,
М.С. Турсунбаев¹, С.М. Маматов¹

Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева

¹Кафедра госпитальной терапии с курсом гематологии

²Кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии

г. Бишкек, Кыргызская Республика

Резюме. Иммунная тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) – аутоиммунное заболевание, характеризующееся снижением количества тромбоцитов и слизисто-кожными геморрагиями. Многие вирусы были идентифицированы как триггеры аутоиммунного процесса, в том числе вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), вирус гепатита С (ВГС), вирус Эпштейна-Барра (ЭБВ), цитомегаловирус (ЦМВ), парвовирус, краснуха и корь. Редко сообщалось об ассоциации с новым коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома, инфекцией SARS-CoV-2 (инфекция Covid-19). Здесь мы сообщаем о случае заболевания ИТП у пожилого пациента, вызванного новой коронавирусной инфекцией. Он продемонстрировал неадекватный ответ на внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ), но ответил на кортикостероиды без серьезных побочных эффектов. Необходимы дальнейшие исследования для определения оптимальных терапевтических стратегий ИТП при инфекции Covid-19.

Ключевые слова: иммунная тромбоцитопеническая пурпура, пожилой возраст, COVID-19, лечение.

КОВИД-19 МЕНЕН ООРУГАН УЛГАЙГАН БЕЙТАПТЫН ИММУНДУК ТРОМБОЦИТОПЕНИЯЛЫК ПУРПУРАСЫ (КЛИНИКАЛЫК УЧУР)

Жаныбек кызы А.¹, А.Д. Адамбекова², Н.А. Байдолотова¹,
М.С. Турсунбаев¹, С.М. Маматов¹

И.К. Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясы.

¹Госпиталдык терапия кафедрасы жана гематология курсу

²Микробиология, вирусология жана иммунология кафедрасы

Бишкек ш., Кыргыз Республикасы

Резюме. Иммунодук тромбоцитопения (ИТР) - тромбоциттердин аздыгы жана былжыр чел жана териден кан агуу менен мүнөздөлгөн аутоиммунодук оору. Көптөгөн вирустар аутоиммунодук триггерлер катары аныкталган, анын ичинде адамдын иммунодук жетишсиздигинин вирусу (ВИЧ), гепатит С вирусу (HCV), Эпштейн-Барр вирусу (EBV), цитомегаловирус (CMV), парвовирус, кызамык. Жаңы катуу кармаган респиратордук синдромдун коронавирусу, SARS-CoV-2 инфекциясы (Covid-19 инфекциясы) менен байланышы сейрек кездешет. Бул жерде биз жаңы коронавирус инфекциясы менен шартталган улгайган пациентте ИТР учурун кабарлайбыз. Ал кантамырга куюучу иммуноглобулинге адекваттуу эмес жооп көрсөткөн, бирок кортикостероиддерге олуттуу терс таасирлери жок жооп берген. Ковид-19 инфекциясында ИТР үчүн оптималдуу терапиялык стратегияларды аныктоо үчүн кошумча изилдөөлөр керек.

Негизги сөздөр: иммунодук тромбоцитопениялык пурпура, карылык, COVID-19, дарылоо.

IMMUNE THROMBOCYTOPENIC PURPURA IN AN ELDERLY PATIENT WITH COVID-19 (CLINICAL CASE)

Janybek kyzy A.¹, A.D. Adambekova², N.A. Baidolotova¹,
M.S. Tursunbekov¹, S.M. Mamatov¹

Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev

¹Department of Hospital Therapy with Hematology Course

²Department of Microbiology, Virology and Immunology

Bishkek, Kyrgyz Republic

Summary. Immune thrombocytopenia (ITP) is an autoimmune disease characterized by a low platelet count and mucocutaneous bleeding. Many viruses have been identified as autoimmune triggers, including human immunodeficiency virus (HIV), hepatitis C virus (HCV), Epstein-Barr virus (EBV), cytomegalovirus (CMV), parvovirus, rubella, and measles. A rare association with the novel severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV-2 infection (Covid-19 infection), has been reported. Here we report a case of ITP in an elderly patient caused by a novel coronavirus infection. He demonstrated an inadequate response to IVIG but responded to corticosteroids without serious side effects. Further research is needed to determine optimal therapeutic strategies for ITP in Covid-19 infection.

Key words: immune thrombocytopenic purpura, old age, COVID-19, treatment.

Введение. Иммунная тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) – редкое заболевание, опосредованное аутоантителами, характеризующееся количеством тромбоцитов $<100000/\text{мм}^3$, преимущественно с незначительными кровотечениями из слизистых оболочек [1,2]. ИТП возникает либо *de novo*, либо вторично по отношению к другим основным заболеваниям. Общие состояния, связанные с вторичной ИТП, включают лимфопролиферативные заболевания, другие аутоиммунные заболевания и заболевания коллагеновых сосудов. ИТП также связана с некоторыми основными вирусными инфекциями [3]. ВИЧ и ВГС являются хорошо изученными причинами ИТП, в то время как вирус Эпштейна-Барра (ВЭБ), цитомегаловирус (ЦМВ), вирусы герпеса, парвовирус, краснуха и корь также были идентифицированы как причины ИТП [2,4].

Продолжающаяся вспышка инфекции SARS-CoV-2 (инфекция Covid-19) была впервые выявлена в Ухане, провинция Хубэй, Китай, в декабре 2019 года [3]. Тромбоцитопения является фактором риска повышения заболеваемости и смертности у пациентов с инфекцией Covid-19 [5]. Тромбоцитопения у пациентов с Covid-19 может быть результатом диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром), сепсиса или быть вызвана приемом лекарств [4]. ИТП при Covid-19 регистрируется редко [6,7].

Цель статьи: описание клинического случая и анализ клинических и лабораторно-

инструментальных данных медицинских записей, особенностей течения заболевания у пожилого пациента с иммунной тромбоцитопенической пурпурой, развившегося на фоне COVID-19.

Материалы и методы. Клиническое наблюдение пациента 82 лет на базе Ошской межобластной клинической больницы.

Клинический случай. Пациент К. А. Ж., 82 года состоял на диспансерном учет по поводу артериальной гипертензии и сахарного диабета 2 типа. В течение 1 недели наблюдались чрезмерные синяки, усталость, лихорадка и сухой кашель. При опросе выяснилось, что он контактировал с Covid-19. При физикальном осмотре наблюдалась субфебрильная температура ($37,6^\circ\text{C}$), частота дыхания 24 ударов в минуту. При поступлении имелись пурпурные высыпания, широко разбросанные по коже, и геморрагические буллы в полости рта. Клинические признаки пациента включали гипоксемию (пульсоксиметрия 90% на окружающем воздухе) и синусовую тахикардию (110 уд/мин). При аускультации легких выявлено ослабление дыхательных шумов с мелкими бибазиллярными хрипами.

Лабораторные анализы при поступлении: гемоглобин 12 г/дл, общее количество лейкоцитов $5200/\text{мм}^3$, нейтрофилов $2800/\text{мм}^3$, лимфоцитов $1850/\text{мм}^3$ и количество тромбоцитов 10200 тыс. При биохимических тестах уровень С-реактивного белка был повышен до 17 мг/л (нормальный диапазон 0–5) при нормальном

уровне прокальцитонина - 0,06 нг/мл (нормальный диапазон <0,5). Уровни сывороточного ферритина, ЛДГ и тропонина-I (62 мкг/мл, 241 ЕД/л и 11 пг/мл соответственно), а также протромбин и активированное частичное тромбопластиновое время были в пределах нормальных значений. Уровень фибриногена составлял 364 мг/дл (нормальный диапазон 200–400), D-димер был слегка повышен (0,91 мкг/мл; нормальный диапазон 0–0,5). ПЦР с обратной транскриптазой выявила наличие РНК SARS-CoV-2 в мазке из носоглотки.

Компьютерная томография (КТ) грудной клетки выявила обширные рассеянные затемнения по типу «матового стекла» в обоих легких, что соответствует тяжелой пневмонии, вызванной Covid-19 (рис. 1). В мазке периферической крови шистоцитов и атипичных

клеток не обнаружено. Периферическая кровь подтвердила наличие тромбоцитопении. Учитывая очень пожилой возраст пациента и возможную связь с множественной миеломой (ММ) и ИТП, были проверены уровни иммуноглобулинов, иммунофиксация сыворотки и мочи, а также электрофорез белков, и все они оказались в пределах нормы [8]. Аспирация костного мозга выявила нормоклеточный костный мозг с сопутствующим увеличением мегакариоцитов нормального размера. Остальные клеточные линии были нормальными, признаков дисплазии и гемофагоцитоза не было. Биопсия костного мозга также выявила увеличение количества мегакариоцитов при отсутствии других существенных отклонений. Цитогенетический анализ выявил нормальный кариотип.

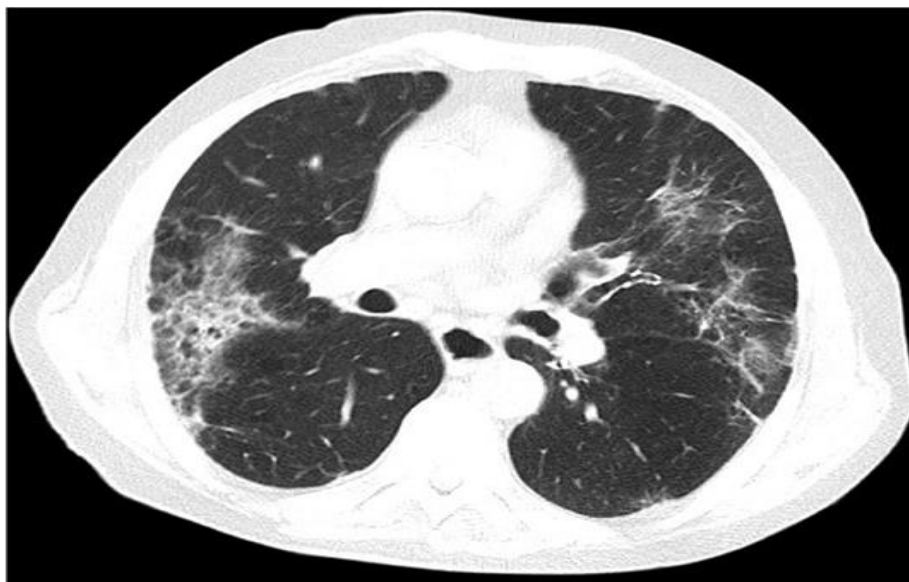


Рис. 1. Компьютерная томография грудной клетки показывает обширные рассеянные затемнения по типу «матового стекла» в обоих легких, что соответствует тяжелой пневмонии, вызванной Covid-19.

Для лечения пневмонии, вызванной Covid-19, было начато лечение азитромицином в дозе 500 мг в первый день, плюс 250 мг в день в дни 2–5. Считалось, что у пациента развилась вторичная ИТП, вызванная Covid-19. Другие вирусные, аутоиммунные и злокачественные заболевания были проверены и оказались отрицательными. Из-за наличия геморрагических булл у пациента был высокий риск опасного для жизни кровотечения из-за вторичной ИТП. Внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ) вводили из расчета 1 г/кг массы тела в течение двух дней подряд. Через три дня после начала приема ВВИГ количество тромбоцитов у него составило 25000/мм³. Таким образом, был начат пероральный прием преднизолона в дозе 1 мг/кг/день. На 10-е сутки поступления в

больницу пурпура исчезла, сатурация кислорода окружающего воздуха составила 96%. Количество тромбоцитов увеличилось до 100000/мм³. В связи с гематологическим ответом, достигнутым на 7-й день приема преднизолона, а также с учетом побочных эффектов кортикостероидов, связанных с сопутствующими заболеваниями и очень пожилым возрастом, дозу снизили до 0,5 г/кг/сут и планировали прекратить через 4 недели. Сейчас он находится на 3-й неделе лечения кортикостероидами в дозе 0,25 г/кг/день, симптомов кровотечения нет. Заключительные лабораторные анализы показали следующее: гемоглобин 11 г/дл, общее количество лейкоцитов 4400/мм³, нейтрофилов 2500/мм³, лимфоцитов 1720/мм³ и количество тромбоцитов 172000 тыс.

Обсуждение. Covid-19 — системная инфекция, оказывающая значительное влияние на систему кроветворения. При поступлении у 36,2% пациентов наблюдается тромбоцитопения, которая более выражена среди тяжелых и нетяжелых случаев (57,7 против 31,6%) [9]. Тромбоцитопения является фактором риска повышения заболеваемости и смертности при инфекции Covid-19 [5]. Тромбоцитопения у пациентов с Covid-19 может быть вызвана сепсисом, синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром) или лекарственным воздействием [5]. Недавно в нескольких сообщениях о случаях заболевания было высказано предположение, что ИТП может быть связана с инфекцией Covid-19 [6,7]. ИТП — редкое аутоиммунное заболевание, при котором многие вирусы, включая главным образом ВИЧ и ВГС, были идентифицированы как триггеры аутоиммунного процесса [3].

Механизм вирус-индуцированной тромбоцитопении четко не выяснен. Вирусы могут вызывать снижение выработки тромбоцитов путем заражения мегакариоцитов. Это приводит к апоптозу мегакариоцитов, снижению созреваания мегакариоцитов или снижению экспрессии рецептора тромбопоэтина. Вирусы могут также инфицировать гемопоэтические стволовые клетки и приводить к уменьшению количества клеток-предшественников и индукции колониеобразующих единиц мегакариоцитов с дефицитом роста из-за нарушения продукции цитокинов инфицированными клетками в костном мозге. Другое предположение относительно вирус-индуцированной тромбоцитопении заключается в разрушении тромбоцитов, при котором вирусы либо напрямую взаимодействуют с тромбоцитами, либо распознают иммунные комплексы IgG и вирусные антигены [10]. Исследование костного мозга нашего пациента не выявило подавления гемопоэтических предшественников, но увеличило количество мегакариоцитов, что позволяет предположить иммуноопосредованное разрушение тромбоцитов.

Точный механизм ИТП, связанной с новым коронавирусом, четко не выяснен. Предполагается, что после заражения иммунные реакции, возникающие против Covid-19, могут перекрестно реагировать с человеческими белками, которые имеют общие пептидные последовательности с вирусом, и, таким образом, приводить к аутоиммунным патологическим последствиям [11].

Zulficar A.A. et al. (2020) был первыми, кто сообщил об ИТП у 65-летнего пациента с Covid-

19 [5]. В этом отчете ИТП развилась после прекращения симптомов, связанных с Covid-19. Bomhof G. et al. (2021) сообщили о серии случаев ИТП у пациентов с Covid-19, включая 67-летнего мужчину, 66-летнюю женщину и 59-летнего мужчину [7]. В вышеупомянутой серии случаев ИТП развивалась не только во время активной инфекции COVID-19, но и в течение 10 дней после разрешения симптомов Covid-19. У нашего пациента при первом обращении развилась ИТП, поскольку он страдал от симптомов, связанных с Covid-19. Первый зарегистрированный случай ИТП вовремя Covid-19 ответил на лечение преднизолоном и элтромбопагом [5]. В то время как два из трех зарегистрированных случаев выздоровели от ИТП с помощью ВВИГ и дексаметазона, один пациент умер от внутримозгового кровотечения из-за задержки диагноза [7].

Исследования пожилых людей с ИТП отсутствуют, а рекомендации по лечению основаны в основном на мнении экспертов. Лечение ИТП может быть затруднено, особенно у пациентов старше 75 лет (очень пожилой возраст) и должно учитывать сопутствующие заболевания, сопутствующую терапию и тяжесть кровотечения. Механизм повышенного риска кровотечения у пациентов с ИТП старшего возраста до конца не понятен, но возраст связан с эндотелиальной дисфункцией [12]. В нашем случае мы сообщили о пожилom пациенте с Covid-19 с геморрагическими буллезными поражениями с высокой склонностью к опасным для жизни кровотечениям. С увеличением продолжительности жизни частота ИТП увеличилась и стала более сложной для пожилых людей. Тем не менее, наш случай подразумевает, что ВВИГ и кортикостероиды могут оставаться оптимальными методами лечения первой линии у пожилых пациентов с Covid-19 с ИТП.

Элтромбопаг обычно используется для лечения ИТП [13]. Поскольку элтромбопаг в отдельных случаях представляет повышенный риск венозной тромбоэмболии, его следует использовать с осторожностью при инфекции Covid-19, которая, как сообщается, сама по себе приводит к состоянию гиперкоагуляции [14,15]. Кроме того, данные о безопасности элтромбопага у пожилых пациентов с ИТП ограничены. Частота тромботических событий была значительно увеличена у пациентов с ИТП старше 65 лет, получавших лечение элтромбопагом [16]. После неадекватного ответа на ВВИГ наш пациент получил преднизолон, в результате чего количество тромбоцитов составило 100000/мм³ на 10-й день. В нашем случае от использования элтромбопага мы

отказались, в основном из-за отсутствия данных о безопасности у пожилых пациентов с ИТП и во избежание риска обострения. активации коагуляции при инфекции Covid-19.

Выводы. В нашей статье мы сообщили о случае 82-летнего пациента мужского пола с гипертензией в анамнезе, диабетом 2 типа и положительным мазком на Covid-19, у которого наблюдались чрезмерные кровоподтеки, утомляемость, лихорадка, сухой кашель и признаки пневмония. У нашего пациента не было в анамнезе аутоиммунных заболеваний. Отличительной особенностью нашего пациента является его относительно пожилой возраст и то, что у него развивается ИТП при первом обращении, поскольку он страдал от симптомов, связанных с Covid-19, не после разрешения симптомов Covid-19, что контрастирует с большинством предыдущих случаев, в которых сообщалось о ИТП после разрешения симптомов

Covid-19 [6,7]. Наши результаты подтверждают, что ИТП при первоначальном обращении может наблюдаться у пациентов, инфицированных Covid-19, и у этих пациентов следует исключить другие потенциальные причины тромбоцитопении, чтобы избежать летальных осложнений и назначить соответствующее лечение.

Учитывая эффективность стероидов и ВВИГ, основанную на экспертном мнении у пожилых пациентов с ИТП, эту терапию стоит рассматривать как лечение ИТП пожилых людей с инфекцией Covid-19. Однако, принимая во внимание отчет «Центров по контролю и профилактике заболеваний» и «Всемирной организации здравоохранения», в котором говорится, что кортикостероиды могут подавлять иммунные реакции и выведение патогенов Covid-19, следует избегать длительного лечения стероидами

Литература

1. Эсенгелди к.А., Садыкова А.А., Каратаева Г.Т., Мурзабек к.А., Маматова С.М., Эсенгелдиева О.Э. и др. Терапия идиопатической тромбоцитопенической пурпуры или иммунной тромбоцитопении. Вестник КPCY. 2021;21 (5):143-148.
2. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold D M, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*. 2009;113:2386–93. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-07-162503>
3. Liebman HA. Viral-associated immune thrombocytopenic purpura. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr*. 2008;212-8. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2008.1.212>
4. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. China novel coronavirus I, research T: a novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382:727-33. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>
5. Liu Y, Sun W, Guo Y, Chen L, Zhang L, Zhao S, et al. Association between platelet parameters and mortality in coronavirus disease 2019: retrospective cohort study. *Platelets*. 2020;31(4): 490–6. <https://doi.org/10.1080/09537104.2020.1754383>
6. Zulfiqar AA, 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>
7. Bomhof G, Mutsaers PGNJ, Leebeek FWG, Te Boekhorst PAW, Hofland J, Croles FN, et al. COVID-19-associated immune thrombocytopenia. *British J Haematol*. 2020;190(2):e61-e64. <https://doi.org/10.1111/bjh.16850>
8. Sarfraz H, Anand K, Liu S, Shah S. Multiple myeloma with concurrent immunethrombocytopenic purpura. *Ecancermed Sci*. 2020;14:1012. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2020.1012>
9. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol*. 2020;95(7):834–847. <https://doi.org/10.1002/ajh.25829>
10. Assinger A. Platelets and infection – an emerging role of platelets in viral infection. *Front Immunol*. 2014;5:649. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00649>
11. Oldstone M.B. Molecular mimicry: its evolution from concept to mechanism as a cause of autoimmune diseases. *Monoclon Antib Immunodiagn Immunother*. 2014;33:158–165. <https://doi.org/10.1089/mab.2013.0090>
12. Donato AJ, Morgan RG, Walker AE, Lesniewski LA. Cellular and molecular biology of aging endothelial cells. *J Mol Cell Cardiol*. 2015;89:122–135. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2015.01.021>
13. Cooper N, Ghanima W. Immune thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2019;381:945–55. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1810479>
14. Jansen AJ, Swart RM, te Boekhorst P.A. Thrombopoietin-receptor agonists for immune thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2011;365(23): 2240–2241. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1112230>

15. Connors JM, Levy JH. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(7):1559–61. <https://doi.org/10.1111/jth.14849>
16. Olney HJ, Pabinger I, Mayer B, et al. Efficacy and safety of eltrombopag in elderly patients with chronic immune thrombocytopenia: analysis of five clinical trials. *Blood.* 2011;118:3294. <https://doi.org/10.1182/blood.V118.21.3294.3294>

Для цитирования

Жаныбек кызы А., Адамбекова А.Д., Байдолотова Н.А., Турсунбаев М.С., Маматов С.М. Иммунная тромбоцитопеническая пурпура у пожилого пациента с COVID-19 (клинический случай). *Евразийский журнал здравоохранения.* 2024;2:36-41. <https://doi.org/10.54890/1694-8882-2024-2-36>

Сведения об авторах

Жаныбек кызы Айгерим – аспирант кафедры госпитальной терапии с курсом гематологии КГМА имени И.К. Ахунбаева, г. Бишкек, Кыргызская Республика.

Адамбекова Асель Доктурбековна – д.м.н., и.о. профессора кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии КГМА имени И.К. Ахунбаева, г. Бишкек, Кыргызская Республика.

Байдолотова Нурай - ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом гематологии КГМА имени И.К. Ахунбаева, г. Бишкек, Кыргызская Республика.

Турсунбаев Мухаметалим Сатканкулович – к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом гематологии КГМА имени И.К. Ахунбаева, г. Бишкек, Кыргызская Республика.

Маматов Сагынали Мурзаевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом гематологии КГМА имени И.К. Ахунбаева, г. Бишкек, Кыргызская Республика. <https://orcid.org/0000-0001-8540-3252>. E-mail: s.480077@mail.ru.