

# Редки Болести и Лекарства Сираци

Брой 1 / 2023 г.

ISSN 1314-3581  
<http://journal.raredis.org>

## Тромбоцитопения и COVID-19 – предизвикателството все още остава

Ваня Славчева Попова

Клиника по Хематология, УМБАЛ „Д-р Георги Странски“, Плевен

### Резюме

Бързото разпространение на COVID-19, както и критичният брой на смъртните случаи в световен мащаб наложиха необходимостта за кратко време да се предприемат ефективни мерки за ограничаване разпространението на заболяването, изграждане на диагностично терапевтичен алгоритъм и мерки, свързани с превенцията на болестта. Към днешни дни е общоприето становището за системния характер на заболяването, като в немалка част от наличните доклади са представени данни за ангажиране на хемопоезата.

Целта на настоящия преглед е на базата на публикувани доклади за периода след 2019 г. да се направи обзор върху възможните патогенетични механизми, водещи до развитие на тромбоцитопения при пациенти с доказан COVID-19.

**Ключови думи:** тромбоцитопения, COVID-19, прогноза

## Thrombocytopenia and COVID-19 – the challenge still remains

Vanya Slavcheva Popova

Clinic of Hematology, University Hospital “Dr. Georgi Stranski”, Pleven

### Abstract

The rapid spread of COVID-19 as well as the critical number of deaths worldwide have necessitated the need to take effective measures to limit the spread of the disease, introduce measures related to its prevention, and build a diagnostic and therapeutic algorithm. To date, it is generally accepted that the disease is systemic in nature, with evidence of hemopoiesis involvement presented in a significant number of available reports.

This review aims to survey the probable pathogenetic mechanisms involved in the development of thrombocytopenia in patients with proven COVID-19, based on published reports for the period after 2019.

**Keywords:** thrombocytopenia, COVID-19, prognosis

---

### Кореспонденция:

Д-р Ваня Славчева Попова, гм  
e-mail: [slavcheva\\_v@yahoo.com](mailto:slavcheva_v@yahoo.com)

### Correspondence:

Dr. Vanya Slavcheva Popova, PhD  
e-mail: [slavcheva\\_v@yahoo.com](mailto:slavcheva_v@yahoo.com)

## Въведение

Пандемията от COVID-19 се превърна в глобален проблем, надхвърляйки брой на регистрираните смъртни случаи в световен мащаб над 6 млн. към юни 2022 г. [1]. Клиничното протичане на заболяването варира в широки граници, от асимптоматична до тежка форма, налагаща асистирана вентилация и изявена полиорганна недостатъчност. От решаващо значение за определяне на хода и прогресията на заболяването са възпалителният процес [2], както и рискови фактори, свързани с пациента (Фигура 1).

## Обсъждане

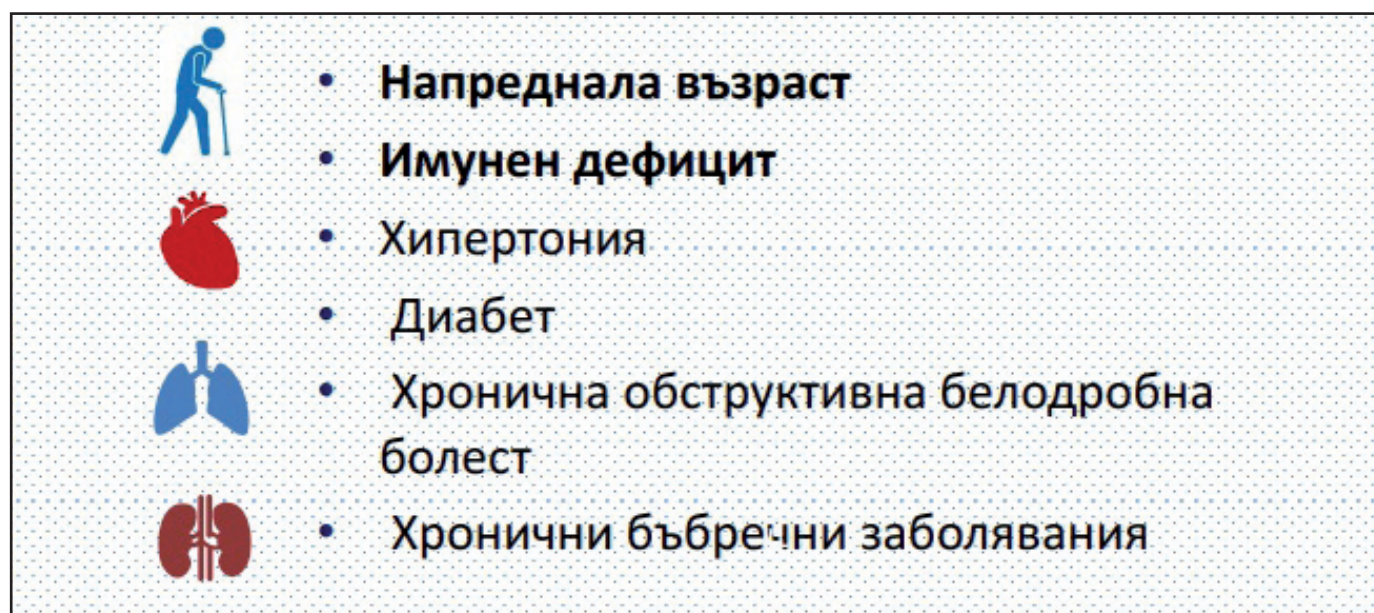
Взаимодействието на вируса с клетките на гостоприемника се опосредства от вирусния шип (S), който се свързва с рецептора на ангиотензин- конвертиращия ензим 2 (ACE2) на гостоприемника [3]. Следва имунен отговор с участието на клетъчни и хуморални компоненти на имунната система. В случаите на нарушена имунна активация, проявяваща се като хипервъзпаление [4], се стига до повишена продукция на проинфламаторни стимули или т.нар. „цитокينوва буря“. Понастоящем не е ясно дали имунната хиперактивност или неуспехът да се разреши възпалителния отговор, поради продължаваща вирусна репликация или имунна дисрегулация, са в основата на тежко заболяване [5]. Повишената пролиферация на Th17 и необичайно високите нива на интерлевкин -6,  $\gamma$ - интерферон, гранулоцитномакрофагиален- колонии стимулиращ фактор, тумор некрозис фактор- $\alpha$  могат да причинят клетъчна смърт и последваща тъканна увреда [6].

Клиничната симптоматика на заболяването в повечето от случаите е свързана с прояви от страна на дихателната система, а стандартните хематологични показатели

нерядко се асоциират с различни по тежест цитопении. Докладваната честота на тромбоцитопенията при пациенти с COVID-19 варира в широки граници, от 5 до 41,7% [7]. Няколко постулирани патогенетични механизма се асоциират с нарушена мегакариопоеза при инфекция с коронавирус. Един от тези механизми е намалена продукция на тромбоцити, причинена от директно засягане на хемопоетичната стволова клетка и развитие на аберентна мегакариопоеза с последващи нарушено съзряване и диференциране на мегакариоцитите. Променената продукция на тромбопоетин, предизвикана от една страна от вируса на COVID-19 поради увреждане на хепатоцитите, от друга страна от използваните медикаменти за лечение на инфекцията, са също част от факторите, които биха могли да бъдат отговорни за развитието на тромбоцитопения по т.нар. централен механизъм. Патологично завишените възпалителни цитокини допринасят за отклонения в мегакариопоезата, оказвайки негативен ефект върху костномозъчната ниша.

Костният мозък е основната структура за производство на тромбоцити, въпреки че съществуват косвени доказателства за участието на белия гроб в биогенезата на тромбоцитите [8]. Още през 1937 г. William Howell описва наличието на гигантски клетки в белите гробове, установени при хистологично изследване, и приема, че това са активни в производството на тромбоцити мегакариоцити [9]. Алвеоларното увреждане при COVID-19 води до редукция на ефективните капилярни легла в белия гроб. Засягат се процесите на фрагментация на мегакариоцитите, както и производството на тромбоцити в белодробната микроциркулация, с последваща тромбоцитопения [7].

Друг възможен патогенетичен механизъм на тромбоцитопенията при COVID-19 е повишената периферна



Фигура 1. Идентифицирани рискови фактори за развитието на COVID-19



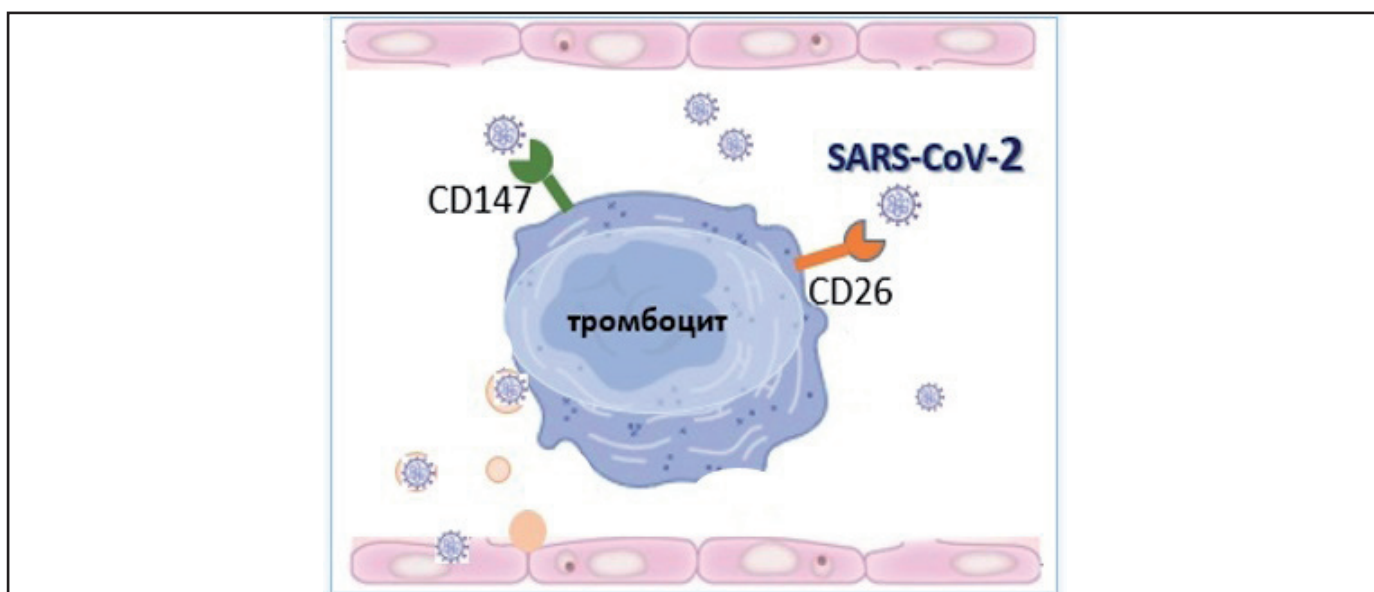
консумация на тромбоцити. Увредените белодробни тъкани и ендотелни клетки могат да активират тромбоцитите в белите дробове с последваща агрегация и образуване на микротромби [10]. Хипоксията, автоимунни реакции и взаимодействие на SARS-CoV-2 с тромбоцитите са фактори, които също могат да повлияят тромбоцитното активиране [11]. Все още е дискусабилен въпросът кои мезакаринцитни и тромбоцитни рецептори участват в процеса на заразяване. Предполагат се различни ACE2- независими механизми на взаимодействие на SARS-CoV-2 и клетъчния компонент на хемостазата [12].

Допуска се участие на рецепторите CD147, CD26, както и участие на екстрацелуларни везикули, освободени от увредения съдов ендотел съдържащи SARS-CoV-2 (Фигура 2) [13].

В проучване на Tessa Barrett и кол., обхващащо група от 3915 хоспитализирани пациента с доказана COVID-19 инфекция, авторите приемат, че ниският брой, увеличеният размер ( $\uparrow$ MPV) и незрелостта/зрелостта ( $\uparrow$ IPF) на тромбоцитите са свързани с тежко протичане на заболяването. Смъртността при COVID-19 се асоциира с прогресираща тромбоцитопения като последица от дисеминирана тромбоцитна активация и консумация [14-15].

Макар и по-рядко, тромбоцитопенията при COVID-19 може да е следствие от повишено разрушаване на тромбоцитите, причинено от образуването на антители. Автоимунитетът, предизвикан от вирусни инфекции, може да бъде свързан с молекулярна мимикрия и експресия на криптогенен антиген [16].

Клиничната изява на заболяването е различна, вари-



Фигура 2. Механизми на инфектиране на тромбоцитите от вируса на COVID-19 (адаптирана по Campbell R A и колеги)



Фигура 3. Лабораторни отклонения, асоциирани с тежък COVID-19

раща от грипозна симптоматика до тежка дихателна недостатъчност. В докладите обикновено се съобщават тромботични събития и много рядко изявена хеморагична диатеза. Проследени в динамика, лабораторните параметри търпят промени. Освен PCR-test за потвърждаване на инфекцията е уместно да се изследват пълна кръвна картина, коагуляционен статус, биохимичен панел, инфламаторни маркери (Фигура 3).

В диференциално диагностичен план е желателно да се изключат: дисеминирана интравазална коагулация, хемофагоцитна лимфохистиоцитоза, тромботична, тромбоцитопенична пурпура, хепарин индуцирана тромбоцитопения (обикновено започва 5-10 дни след стартиране на лечението с хепарин), други инфекциозни заболявания (серологично изследване за хроничен хепатит, цитомегал вирус, варицела зостер, човешки имунодефицитен вирус, Epstein-Barr вирус), както и системни аутоимунни заболявания.

За краткия период от близо три години все още няма изградени ясни правила, почиращи върху доказателства за лечение на тромбоцитопенията, възникнала в хода на корона вирусна инфекция. Стероидите и интравенозният имуноглобулин са средство на избор, а в случаите на тежка тромбоцитопения е уместно да се обсъди трансфузия на тромбоцитен концентрат. Агонистите на тромбопоеитиновите рецептори трябва да се избягват, предвид риска от тромбоза при пациентите с COVID-19 [17].

### Заклучение

За периода от март 2022 г. до март 2023 г. регистрираният брой на смъртните случаи, причинени от коронавирус, е с тенденция за редуциране. Прогнозата на заболяването и показателите свързани с нея, както и късните последици от прекарана COVID-19 инфекция все още остават предизвикателство. Бъдещи клинични проучвания с ясно дефинирани крайни цели, включващи по-голям брой пациенти биха допринесли за изграждане на стандарти в диагностиката, лечението и проследяването на пациентите с коронавирусна инфекция.

### Библиография

1. Slavcheva V. Treatment of chronic lymphocytic leukemia during COVID-19. *Hematology*. 2022; 58(1-2):19-24.
2. Shi Y, Wang Y, Shao C, et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ*. 2020 May;27(5):1451-1454.
3. Mohammed RN, Tamjidifar R, Rahman HS, et al. Correction: A comprehensive review about immune responses and exhaustion during coronavirus disease (COVID-19). *Cell Commun Signal*. 2022 Sep 8;20(1):139. Erratum for: *Cell Commun Signal*. 2022 Jun 2;20(1):79.
4. Fara A, Mitrev Z, Rosalia RA, et al. Cytokine storm and COVID-19: a chronicle of pro-inflammatory cytokines. *Open Biol*. 2020 Sep;10(9):200160.
5. Mangalmurti N, Hunter CA. Cytokine Storms: Understanding COVID-19. *Immunity*. 2020 Jul 14;53(1):19-25.

6. Morgulchik N, Athanasopoulou F, Chu E, et al. Potential therapeutic approaches for targeted inhibition of inflammatory cytokines following COVID-19 infection-induced cytokine storm. *Interface Focus*. 2021 Dec 10;12(1):20210006.
7. Zhang Y, Zeng X, Jiao Y, et al. Mechanisms involved in the development of thrombocytopenia in patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020 Sep;193:110-115.
8. Lefrançois E, Ortiz-Muñoz G, Caudrillier A, et al. The lung is a site of platelet biogenesis and a reservoir for haematopoietic progenitors. *Nature*. 2017 Apr 6;544(7648):105-109.
9. Johnston I, Hayes V, Poncz M. Threading an elephant through the eye of a needle: Where are platelets made? *Cell Res*. 2017 Sep;27(9):1079-1080.
10. Xu P, Zhou Q, Xu J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. *Ann Hematol*. 2020 Jun;99(6):1205-1208.
11. Rohlfing AK, Rath D, Geisler T, et al. Platelets and COVID-19. *Hamostaseologie*. 2021 Oct;41(5):379-385.
12. Conway EM, Mackman N, Warren RQ, et al. Understanding COVID-19-associated coagulopathy. *Nat Rev Immunol*. 2022 Oct;22(10):639-649.
13. Campbell RA, Boilard E, Rondina MT. Is there a role for the ACE2 receptor in SARS-CoV-2 interactions with platelets? *J Thromb Haemost*. 2021 Jan;19(1):46-50.
14. Barrett TJ, Bilaloglu S, Cornwell M, et al. Platelets contribute to disease severity in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2021 Dec;19(12):3139-3153.
15. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020 May;18(5):1023-1026.
16. Bobircă A, Bobircă F, Ancuța I, et al. COVID-19-A Trigger Factor for Severe Immune-Mediated Thrombocytopenia in Active Rheumatoid Arthritis. *Life (Basel)*. 2022 Jan 6;12(1):77.
17. Ravi S, Khadka S, Raghu CS, et al. COVID-19 Presenting With a Challenging Combination of Thrombocytopenia and Thrombosis. *J Med Cases*. 2022 Apr;13(4):168-171.