

## Тромбоцитопении в ОРИТ до и во время пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19: ретроспективное сравнительное когортное исследование

Е.Л. Буланова<sup>1,2</sup>, С.Е. Работинский<sup>1,2</sup>, П.А. Дегтярев<sup>1</sup>, Д.О. Синявкин<sup>2</sup>, А.Ю. Буланов<sup>3,\*</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный Университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

<sup>2</sup> ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

<sup>3</sup> ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

### Реферат

**АКТУАЛЬНОСТЬ:** Тромбоцитопения часто встречается у пациентов в критическом состоянии. Ее развитие связывают с высоким риском развития кровотечений и других осложнений, в том числе с неблагоприятным исходом. **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:** Проанализировать частоту встречаемости, тяжесть, прогностическую значимость тромбоцитопении у пациентов, находящихся в критическом состоянии, до и во время коронавирусной инфекции. **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ:** В обсервационное исследование включены пациенты отделений реанимации многопрофильного стационара в разное время: до начала пандемии новой коронавирусной инфекции (НКИ) COVID-19 и в период работы стационара в качестве ковидного госпиталя. Анализировались пациенты всех реанимационных отделений, исключая отделение гематологического профиля. **РЕЗУЛЬТАТЫ:** Период до COVID-19. Среди 314 пациентов выявлен 91 случай тромбоцитопении, что составило 29%. Тяжелая тромбоцитопения среди них отмечена в 35% ( $n = 32$ ). Основные этиологические причины: выполнение экстракорпоральных процедур, болезни печени, ишемический инсульт, острый коронарный синдром. Период во время COVID-19. Тромбоцитопения встречалась чаще, чем у пациентов вне НКИ COVID-19: у 209 из 396 пациентов (52,8%), и по выраженности была более однородной. Наиболее частая причина тромбоцитопении — сочетание сепсиса, острого повреждения печени,

## Thrombocytopenia in the ICU before and during the pandemic of the new coronavirus infection COVID-19: a comparative retrospective cohort study

E.L. Bulanova<sup>1,2</sup>, S.E. Rabortinsky<sup>1,2</sup>, P.A. Degtyarev<sup>1</sup>, D.O. Sinyavkin<sup>2</sup>, A.Yu. Bulanov<sup>3,\*</sup>

<sup>1</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

<sup>2</sup> Moscow City Clinical Hospital 52, Moscow, Russia

<sup>3</sup> N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow, Russia

### Abstract

**INTRODUCTION:** Thrombocytopenia is common in critically ill patients. Its development is associated with a high risk of bleeding and other complications, including adverse outcomes. **OBJECTIVE:** To analyze the incidence, severity, predictive significance of thrombocytopenia in critically ill patients before and during coronavirus infection. **MATERIALS AND METHODS:** The observational study included patients from intensive care units of a multidisciplinary hospital at different periods: before the COVID-19 and during the period when the hospital was operating as a COVID hospital. Patients from all intensive care units, excluding the hematology unit, were analyzed. **RESULTS:** Non-infectious period. Among 314 patients, 91 cases of thrombocytopenia were identified, representing 29%. Severe thrombocytopenia among them was noted in 35% ( $n = 32$ ). The main etiological causes: performing extracorporeal procedures, liver disease, ischemic stroke, acute coronary syndrome. The infectious period. Thrombocytopenia occurred more frequently than in non-COVID patients (in 209 of 396 patients — 52.8%) and was more uniform in severity. The most frequent cause of thrombocytopenia was a combination of sepsis, acute liver injury, performance of extracorporeal procedures and specific drug therapy of COVID-19 infection. **CONCLUSIONS:** According to our data, thrombocytopenia in the intensive care units of a multidisciplinary hospital (non-infectious period) occurred in one-third of critically



выполнение экстракорпоральных процедур и специфическая медикаментозная терапия НКИ COVID-19. **ВЫВОДЫ:** По нашим данным, тромбоцитопения в отделениях реанимации многопрофильного стационара (вне работы с НКИ COVID-19) имела место у трети больных в критическом состоянии. Новая коронавирусная инфекция продемонстрировала увеличение частоты тромбоцитопении у критических пациентов — в представленном исследовании до половины пациентов. Тяжелая тромбоцитопения встречается чаще у больных вне НКИ COVID-19 (35 % vs 20 %). У пациентов с коронавирусной инфекцией тромбоцитопения чаще сопровождалась клиникой кровоточивости (6,2 % vs 2,2 %), при этом обладала меньшей прогностической ценностью как критерий неблагоприятного исхода: наличие тромбоцитопении повышает риск смерти в 5,5 раза (95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 2,979–10,031) в период до COVID-19 и в 1,54 раза (95% ДИ 1,3–1,82) в период НКИ COVID-19.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** тромбоцитопения, отделение реанимации, новая коронавирусная инфекция COVID-19, сепсис, повреждение печени, острый коронарный синдром, ишемический инсульт

\* *Для корреспонденции:* Буланов Андрей Юльевич — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия; e-mail: buldoc68@mail.ru

✉ *Для цитирования:* Буланова Е.Л., Работинский С.Е., Дегтярев П.А., Сиявкин Д.О., Буланов А.Ю. Тромбоцитопении в ОРИТ до и во время пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19: ретроспективное сравнительное когортное исследование. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2022; 4:66–73. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2022-4-66-73>

✉ *Поступила:* 06.07.2022

✉ *Принята к печати:* 05.09.2022

✉ *Дата онлайн-публикации:* 28.10.2022

ill patients. COVID 19 infection demonstrated an increased incidence of thrombocytopenia in critical patients (in the presented study up to half of the patients). Severe thrombocytopenia is more common in patients of non-infectious period (35 % vs 20 %). In patients with coronavirus infection, thrombocytopenia was more frequently associated with a bleeding clinic (6.2 % vs 2.2 %), with less prognostic value as a criterion for adverse outcome: the presence of thrombocytopenia increased the risk of death by 5.5 times (95 % CI 2.979–10.031) in noninfectious and by 1.54 times (95 % CI 1.3–1.82) in COVID-19 infection.

**KEYWORDS:** thrombocytopenia, intensive care units, COVID-19, sepsis, liver diseases, acute coronary syndrome, ischemic stroke

\* *For correspondence:* Andrey Yu. Bulanov — Dr. Med. Sci., Leading Researcher, N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow, Russia; e-mail: buldoc68@mail.ru

✉ *For citation:* Bulanova E.L., Rabotinsky S.E., Degtyarev P.A., Sinyavkin D.O., Bulanov A.Yu. Thrombocytopenia in the ICU before and during the pandemic of the new coronavirus infection COVID-19: a comparative retrospective cohort study. Annals of Critical Care. 2022;4:66–73. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2022-4-66-73>

✉ *Received:* 06.07.2022

✉ *Accepted:* 05.09.2022

✉ *Published online:* 28.10.2022

DOI: 10.21320/1818-474X-2022-4-66-73

## Введение

Тромбоцитопения — это симптом, проявляющийся как при специфических заболеваниях системы крови, так и при общесоматической патологии, в ряде случаев осложняя медикаментозную терапию. По количествен-

ному признаку тромбоцитопенией считается снижение количества тромбоцитов ниже  $150 \times 10^9/\text{л}$  [1–3]. Для пациентов в критическом состоянии тромбоцитопения является частым симптомом, ее развитие ассоциируется со множеством причин, она является независимым предиктором различных осложнений и неблагоприятного

исхода [4–10]. Многие авторы описывают высокую распространенность тромбоцитопении в отделениях интенсивной терапии, А. Greinacher (2010) указывает на 35–45% случаев [4–8, 11]. Распространение новой коронавирусной инфекции (НКИ) COVID-19 внесло свой вклад в усугубление течения самых разных заболеваний, особенно у пациентов реанимационного профиля. Некоторые авторы указывают на тромбоцитопению как характерный признак коронавирусной инфекции [12–14]. Эпидемиология тромбоцитопении у пациентов в критическом состоянии и в условиях НКИ остается малоизученной и в связи с этим актуальной проблемой.

**Цели исследования.** Проанализировать частоту встречаемости, тяжесть, прогностическую значимость тромбоцитопении у пациентов, находящихся в критическом состоянии вне и во время коронавирусной инфекции.

## Материалы и методы

Выполнено ретроспективное когортное исследование. Критерии включения: все пациенты отделений анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) многопрофильного стационара: кардиологического, неврологического, общехирургического, нефрологического, акушерского, гинекологического в период работы в штатном режиме (период до НКИ COVID-19) и в период оказания помощи больным с НКИ COVID-19). Не включались пациенты специализированной онкогематологической реанимации, в то же время пациенты онкогематологического профиля в ОРИТ общего профиля также были включены в исследование. Всего 710 пациентов ( $n = 314$  до НКИ COVID-19 — группа 1;  $n = 396$  — в период НКИ COVID-19 — группа 2). Группы не различались между собой по полу и возрасту. Общая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

**Таблица 1.** Общая характеристика пациентов

**Table 1.** Characteristics of patients

Показатель	Группа 1	Группа 2
Число пациентов	314	396
Возраст, лет	59 (51,25–69,75)	62 (52–72)
Распределение по полу, мужчин/женщин	139/175	189/207

Анализировалось количество тромбоцитов по данным клинического анализа крови (гематологический анализатор Advia2120i, Siemens), выполненного у всех пациентов с 7:00 до 8:00 в день проведения исследования. В рамках комплексной оценки гемостаза выполнялась коагулограмма (ACL TOP 500), тромбоэластограмма (TEG 5000); клиническая оценка, включающая выявление синдромов, потенциально приводящих к снижению числа тромбоцитов, наличие и выраженность геморрагического синдрома, а также исход. Оценка указанных показателей выполнялась в ОРИТ с интервалом не менее 2 нед. для предотвращения повторных включений пациентов.

Все пациенты неинфекционных ОРИТ получали терапию низкомолекулярным гепарином в профилактической дозе; в инфекционном стационаре — низкомолекулярный гепарин в лечебной дозе. Исключение составляли пациенты с тяжелым геморрагическим синдромом.

Тромбоцитопения классифицировалась по степени тяжести в зависимости от количества тромбоцитов: легкая форма —  $100\text{--}150 \times 10^9/\text{л}$ , средняя —  $50\text{--}100 \times 10^9/\text{л}$  и тяжелая  $< 50 \times 10^9/\text{л}$ .

## Статистический анализ

Накопление, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы BioStat Pro 5.9.8. Переменные были исследованы с помощью визуальных (гистограммы) и аналитических методов (критерий Колмогорова—Смирнова) для определения нормальности распределения. Количественные данные, не подчиняющиеся закону нормального распределения, представляли в виде медианы и 25–75-го перцентилей —  $Me (Q1\text{--}Q3)$ . Межгрупповые сравнения проводили с использованием  $U$ -критерия Манна—Уитни. Расчет относительного риска смерти проводился с помощью построения четырехпольной таблицы сопряженности, исходя из количества исследуемых, имеющих определенные значения факторного и результативного признаков; оценивались значения границ 95%-го доверительного интервала (95% ДИ). Статистически значимыми считались тесты при  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования

**Период до НКИ COVID-19.** Среди 314 пациентов группы 1 выявлен 91 случай тромбоцитопении, что составило 29%. Тяжелая тромбоцитопения среди них отмечена в 35% ( $n = 32$ ).

Наиболее часто тромбоцитопения встречалась у пациентов, получающих экстракорпоральные процедуры. Легкая форма тромбоцитопении часто наблюдалась у пациентов кардиологической, неврологической — 11 (12%) и акушерской — 9 (9,8%) реанимаций. Печеночная патология, опухоли, сепсис сопровождались преимущественно глубокой тромбоцитопенией. Один пациент (1,1%) с тромботической микроангиопатией продемонстрировал тяжелую тромбоцитопению. Аутоиммунные заболевания (исключая иммунную тромбоцитопению, характеризующуюся в подавляющем большинстве случаев глубокой тромбоцитопенией; она не встретилась в данной выборке) встречались реже. Тромбоэмболия ветвей легочной артерии выявлена в 6 (6,6%) случаях и сопровождалась неглубокой и средней степенью тромбоцитопении. Причины и тяжесть тромбоцитопении проиллюстрированы на рис. 1.

Геморрагический синдром незначительный, в виде гематом в области пункции сосудов встречался у 12 (13,2%) пациентов с опухолями, сепсисом, печеночной, кардиальной патологией с легкой и у 10 (10,1%) пациентов со средней степенью тяжести тромбоцитопении. Больные с онкологическими заболеваниями, сепсисом ( $n = 12$ ; 13,2%) демонстрировали тяжелую тромбоцитопению, сопровождающуюся обильными петехиальными высыпаниями, гематомами как в области инвазивных вмешательств, так и спонтанными, но без тяжелого геморрагического синдрома; заместительная терапия не требовалась. У двух больных (2,2%) с опухолевым процессом желудка и кишечника с дивертикулитом глубокая тромбоцитопения (ниже  $20 \times 10^9/\text{л}$ ) сопровождалась массивным желудочно-кишечным кровотечением.

**В период НКИ COVID-19.** Тромбоцитопения встречалась чаще, чем у пациентов вне НКИ COVID-19: у 209 из 396 пациентов группы 2 (52,8%) и по выраженности была более однородной. На рис. 2 отражены глубина и причины тромбоцитопении в этой группе. Наиболее частая причина тромбоцитопении — сочетание сепсиса, острого повреждения печени, выполнение экстракорпоральных процедур и специфическая медикаментозная терапия инфекции НКИ COVID-19.

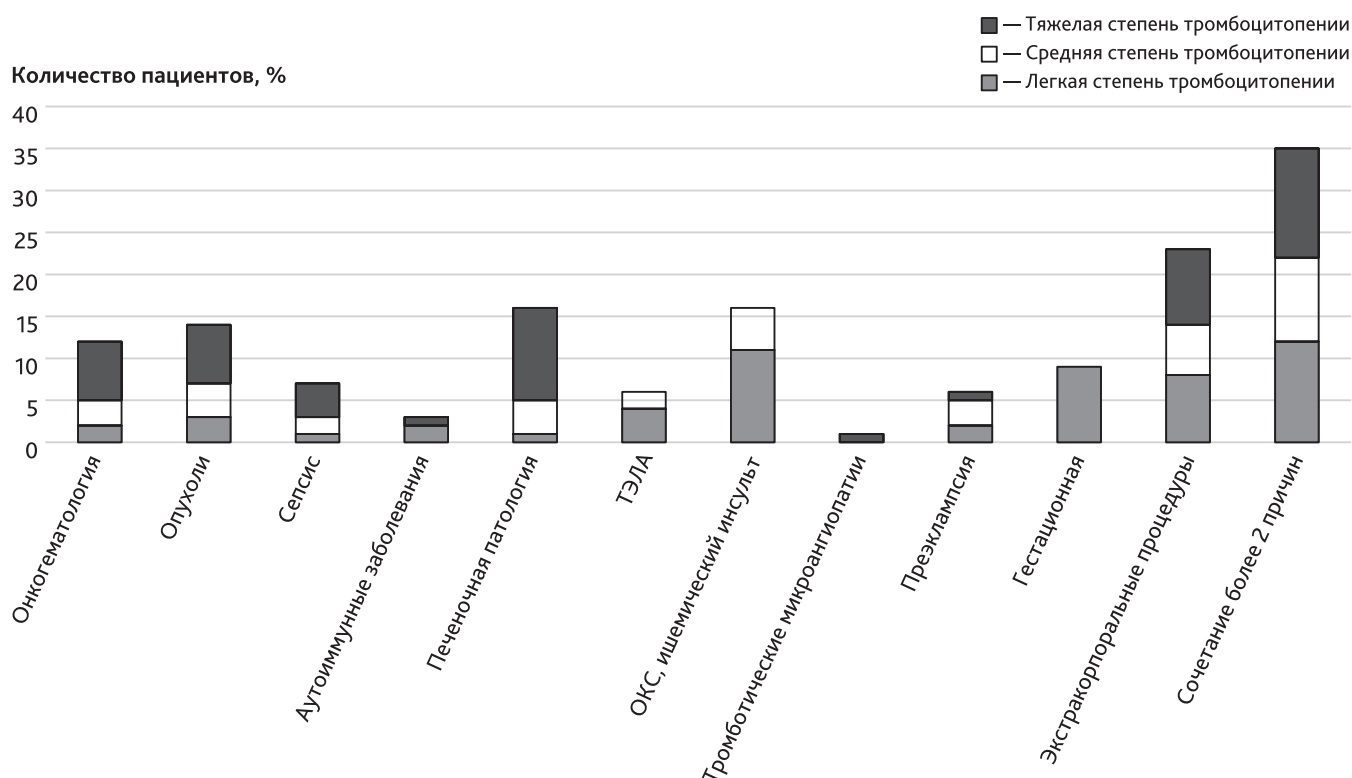


Рис. 1. Причины и степень тяжести тромбоцитопении в период до НКИ COVID-19

ОКС — острый коронарный синдром; ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии.

Fig. 1. Causes and severity of thrombocytopenia before COVID-19

ОКС — acute coronary syndrome (ACS); ТЭЛА — pulmonary embolism (PE).

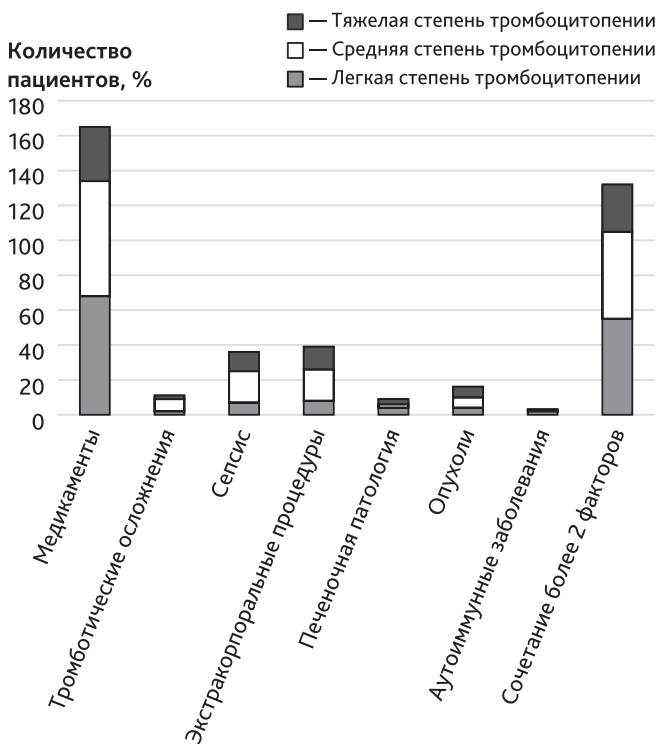


Рис. 2. Причины и степень тяжести тромбоцитопении в период НКИ COVID-19

Fig. 2. Causes and severity of thrombocytopenia in an COVID-19 period

В этой группе пациентов, по данным нашего анализа, тяжелая тромбоцитопения встречается реже: 20% ( $n = 42$ ) (рис. 3). При этом у 13 (6,2%) участников исследования был выявлен значимый геморрагический синдром, потребовавший заместительной терапии эритроцитосодержащими средами: у 5 (2,4%) пациентов с легкой формой, у 2 (0,96%) пациентов — со средней и у 6 (2,9%) пациентов — с тяжелой формой тромбоцитопении.

Распределение частоты встречаемости тромбоцитопении по степени тяжести представлено в табл. 2.

Рассчитанный относительный риск смерти свидетельствовал о наличии прямой связи между тромбоцитопенией

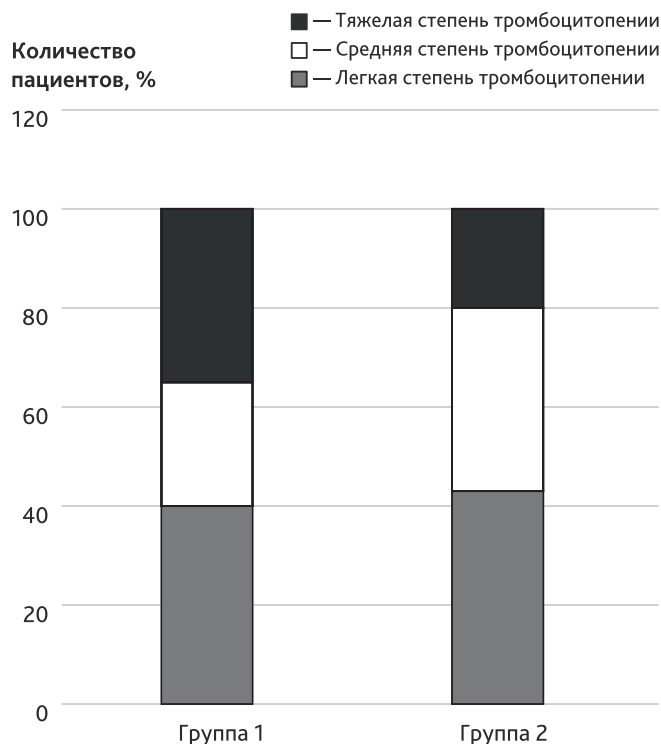


Рис. 3. Сравнение тромбоцитопении по степени тяжести до НКИ COVID-19 и в период НКИ COVID-19

Fig. 3. Comparison of thrombocytopenia by severity before COVID-19 and during COVID-19 period

и неблагоприятным исходом у больных в критическом состоянии. Наличие тромбоцитопении повышало риск смерти в 5,5 раза (95% ДИ 2,979–10,031) в группе 1 и в 1,54 раза (95% ДИ 1,3–1,82) в группе 2.

### Обсуждение

Выделяют несколько причин тромбоцитопении. Традиционно выраженное снижение количества тромбоцитов связывают с высоким риском кровоточивости — спонтанной и связанной с выполнением инвазив-

Таблица. 2. Частота встречаемости тромбоцитопении в зависимости от степени тяжести

Table. 2. The frequency of occurrence of thrombocytopenia depending on the severity

Степень тяжести тромбоцитопении	Период до НКИ COVID-19 (группа 1)	Период во время НКИ COVID-19 (группа 2)
Всего случаев тромбоцитопении	91* (29%)	209* (52,8%)
тяжелая степень	32 (35%)	42 (20%)
средняя степень	23 (25%)	78 (37%)
легкая степень	36 (40%)	89 (43%)

\* Абсолютное значение.



ных процедур. Тромбоциты, как и другие клетки крови и белки плазмы, «вытекают» из поврежденного сосуда и активно потребляются с целью формирования сгустка в области повреждения сосуда. Риск кровотечения всегда высок при тяжелой тромбоцитопении и повышается у пациентов отделений интенсивной терапии с легкой или умеренной формой при наличии сопутствующих факторов нарушения гемостаза: активный фибринолиз, дефект тромбоцитов, выполнение инвазивных процедур, дилуция на фоне массивной инфузионной терапии, печеночная недостаточность и др. Своевременный контроль эффективности антикоагулянтной терапии, при необходимости снижение дозы препаратов или временный перерыв — это необходимые и достаточные в ряде случаев профилактические меры по предотвращению геморрагических осложнений.

Потребление и снижение числа тромбоцитов происходят и на фоне массивного тромбообразования [15]. У ряда пациентов глубокая тромбоцитопения является следствием развития различных вариантов микротромбирования сосудов. Сочетание истощения тромбина, глубокой тромбоцитопении и активации фибринолиза наблюдается в условиях развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС) [16]. Тяжелая инфекция с исходом в сепсис, полиорганную недостаточность и на этом фоне выраженное потребление клеток крови, костномозговая дисфункция — частый спутник критических больных.

Медленное и постепенное снижение количества тромбоцитов может быть вызвано дефицитом костного мозга, фолатов, витамина В<sub>12</sub>. Мы наблюдали пациентов с кардиологической, неврологической патологией с легкой формой тромбоцитопении и в качестве ее причины рассматривали снижение костномозговой функции, относительную недостаточность витамина В<sub>12</sub> и фолатов, а также их потребление на фоне основного заболевания: инфаркта или ишемического инсульта у пациентов преимущественно пожилого возраста. Легкая форма тромбоцитопении присутствовала в акушерском ОРИТ у пациенток, наблюдавшихся в раннем послеоперационном периоде после кесарева сечения и анамнестически на протяжении 3-го триместра беременности. Этот вариант тромбоцитопении отнесен к гестационной. Многие авторы считают ее не патологией, а особенностью 3-го триместра беременности: она не носит иммунный характер, не вызывает геморрагических осложнений, число тромбоцитов нормализуется самостоятельно в раннем послеродовом периоде [17].

Резкое и быстрое снижение числа тромбоцитов в течение 7–10 дней указывает на иммунные механизмы, в том числе вызванные гепарином при наличии указаний на терапию [10, 11, 18]. В нашем исследовании не зарегистрировано лабораторно доказанных случаев иммунной тромбоцитопении, в том числе гепарин-индуцированной (отсутствие антител к тромбоцитам

и антител к комплексу гепарин — тромбоцитарный фактор IV).

В период НКИ COVID-19 продемонстрирована большая встречаемость тромбоцитопении: половина случаев против трети у неинфекционных больных. Вирус является самостоятельной причиной снижения числа тромбоцитов. Это связано с несколькими механизмами [19–21]. Вирус напрямую и посредством цитокинового шторма поражает костный мозг, препятствуя нормальной дифференцировке гемопоэтических клеток, в том числе мегакариоцитов, запускает иммунные механизмы разрушения клеток и их апоптоз [12, 15, 20]. Снижается выработка тромбопоэтина, нарушая мегакариопоэз [22]. Активированный эндотелий облегчает адгезию, способствует агрегации тромбоцитов, нейтрофилов, моноцитов. Локальная повышенная агрегация в сосудах легких приводит к микросгусткам на уровне капилляров, застою крови. Адгезия тромбоцитов с нейтрофилами облегчает фагоцитоз тромбоцитов, улучшая клиренс тромбоцитов в селезенке. Вирус напрямую индуцирует экспрессию тканевого фактора, активируя каскад коагуляции через повышение генерации тромбина; а также активируя моноциты и макрофаги, которые экспрессируют тканевый фактор [21]. В результате усиливается микротромбообразование с потреблением тромбоцитов.

Большой вклад в развитие тромбоцитопении внесло воздействие лекарственных средств. Известной причиной тромбоцитопении являются нестероидные противовоспалительные средства, антибиотики, цитостатики, гепарины [3].

Тяжелая инфекция с исходом в сепсис, выполнение экстракорпоральных процедур и механическое потребление клеток, острое повреждение печени, тромбозы, вышеперечисленные синдромы выявлялись у больных с разной степенью тромбоцитопении.

В начале пандемии COVID-19 многие исследователи указывали на частую встречаемость тромбоцитарных осложнений у тяжелых больных [13, 15, 23]. Дальнейшие работы указывают на то, что у этих пациентов часто присутствуют не только тромбозы, но и геморрагический синдром [14, 15], в том числе спонтанный. Это подтверждается и нашим настоящим анализом. Концепция геморрагических осложнений при НКИ COVID-19 также приобретает значимость и заставляет пересмотреть тактику инвазивных вмешательств, антикоагулянтной терапии, заместительной трансфузии и лабораторной оценки. В период НКИ COVID-19 геморрагический синдром был значительно более выражен у пациентов с разной степенью тяжести тромбоцитопении. Появление кровоточивости даже при легкой и средней степени тромбоцитопении объяснялось сочетанным острым печеночным повреждением у всех пациентов с выраженным нарушением регуляции синтеза фибриногена и в ряде случаев — снижением активности факторов протромбинового комплекса. Низкая концентрация фибриногена и тромбоцитопения приводят к значимому

нарушению формирования физиологического сгустка крови. Эти нарушения неоднократно наблюдались клинически и лабораторно: снижение активности факторов протромбинового комплекса по данным коагулограммы, а также удлинение времени начала свертывания крови (интервал  $r$ ) и снижение плотности сгустка крови (максимальной амплитуды) при тромбоэластографическом исследовании.

Было показано, что и до НКИ COVID-19, и в период COVID-19 снижение количества тромбоцитов у критических больных является фактором риска летального исхода. Подтверждение этому обнаружено и при анализе литературы [7, 9, 11]. Однако относительный риск смерти у пациентов с НКИ COVID-19 оказался гораздо ниже, чем у пациентов многопрофильного стационара, что свидетельствует против включения числа тромбоцитов в ряд прогностических маркеров при НКИ.

## Заключение

По нашим данным, тромбоцитопения в отделениях реанимации многопрофильного стационара (вне работы с НКИ COVID-19) имела место у 29% больных. У критических пациентов с НКИ наблюдалось увеличение частоты тромбоцитопении — в представленном исследовании до 52,8%. Тяжелая тромбоцитопения встречалась

### ORCID авторов:

Буланова Е.Л. — 0000-0002-8909-6592  
Работинский С.Е. — 0000-0001-6404-4107  
Дегтярев П.А. — 0000-0003-1613-3476

чаще у больных вне НКИ COVID-19 (35% vs 20%). У пациентов с коронавирусной инфекцией тромбоцитопения чаще сопровождалась клиникой кровотоциности (6,2% vs 2,2%), при этом обладала меньшей прогностической ценностью как критерий неблагоприятного исхода: наличие тромбоцитопении повышало риск смерти в 5,5 раза (95% ДИ 2,979–10,031) до НКИ COVID-19 и в 1,54 раза (95% ДИ 1,3–1,82) — в период НКИ COVID-19.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Disclosure.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Все авторы в равной степени участвовали в разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

**Author contribution.** All authors according to the ICMJE criteria participated in the development of the concept of the article, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article.

**Этическое утверждение.** Для примененного дизайна исследования одобрение этического комитета не требовалось.

**Ethics approval.** Ethic approval by the local Ethical Committee is not required for current study design.

Синявкин Д.О. — 0000-0002-9222-7987  
Буланов А.Ю. — 0000-0001-6999-8145

## Литература/References

- [1] Заболотских И.Б., Проценко Д.Н. Интенсивная терапия. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. [Zabolotskikh I.B., Protsenko D.N. Intensivnaya terapiya. Nacionalnoe rukovodstvo. M.: GEOTAR-Media, 2020 (In Russ)]
- [2] Шиффман Ф.Дж. Патофизиология крови. Пер. с англ. М.: БИНОМ; СПб.: Невский диалект. 2000. [Shiffman F.J. Patofisiologiya krovi. M.: BINOM; SPb.: Nevsky dialekt, 2000. (In Russ)]
- [3] Erkurt M.A., Kaya E., Berber I., et al. Thrombocytopenia in Adults: Review Article. J Hematol. 2012; 1(2–3): 44–53.
- [4] Jonsson A.B., Rygård S.L., Hildebrandt T., et al. Thrombocytopenia in intensive care unit patients: A scoping review. Acta Anaesthesiol Scand. 2021; 65(1): 2–14. DOI: 10.1111/aas.13699
- [5] Knöbl P. Thrombocytopenia in the intensive care unit: Diagnosis, differential diagnosis, and treatment. Med Klin Intensivmed Notfmed. 2016; 111(5): 425–33. DOI: 10.1007/s00063-016-0174-8
- [6] Wang H.L., Aguilera C., Knopf K.B., et al. Thrombocytopenia in the intensive care unit. J Intensive Care Med. 2013; 28(5): 268–80. DOI: 10.1177/0885066611431551
- [7] Thachil J., Warkentin T.E. How do we approach thrombocytopenia in critically ill patients? Br J Haematol. 2017; 177(1): 27–38. DOI: 10.1111/bjh.14482
- [8] Zarychanski R., Houston D.S. Assessing thrombocytopenia in the intensive care unit: the past, present, and future. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2017; 1: 660–6. DOI: 10.1182/asheducation-2017.1.660
- [9] Levi M. Platelets in Critical Illness. Semin Thromb Hemost. 2016; 42(3): 252–7. DOI: 10.1055/s-0035-1570080
- [10] Thiele T., Selleng K., Selleng S., et al. Thrombocytopenia in the intensive care unit—diagnostic approach and management. Semin Hematol. 2013; 50(3): 239–50. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2013.06.008

- [11] *Greinacher A., Selleng K.* Thrombocytopenia in the Intensive Care Unit Patient. *Hematology*. 2010; 135–43.
- [12] *Mei H., Luo L., Hu Y.J.* Thrombocytopenia and thrombosis in hospitalized patients with COVID-19. *Hematol Oncol*. 2020; 13(1): 161. DOI: 10.1186/s13045-020-01003-z
- [13] *Галстян Г.М.* Коагулопатия при COVID-19. *Пульмонология*. 2020; 30(5): 645–57. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-645-657 [Galstyan G.M. Coagulopathy in COVID-19. *Pulmonologiya*. 2020; 30(5): 645–57. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-645-657 (In Russ)]
- [14] *Iba T., Levy J.H., Levi M., et al.* Coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020; 18(9): 2103–9. DOI: 10.1111/jth.14975
- [15] *Asakura H., Ogawa H.* COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Int J Hematol*. 2021; 113(1): 45–57. DOI: 10.1007/s12185-020-03029-y
- [16] *Thachil J.* Disseminated Intravascular Coagulation: A Practical Approach. *Anesthesiology*. 2016; 125: 230–6. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001123
- [17] *Eslick R., McLintock C.* Managing ITP and thrombocytopenia in pregnancy. *Platelets*. 2020; 31(3): 300–6. DOI: 10.1080/09537104.2019.1640870
- [18] *Буланова Е.Л., Дзюба С.В., Симарова И.Б. и др.* Гепарин-индуцированная тромбоцитопения — анализ проблемы в рамках многопрофильного стационара. *Анестезиология и реаниматология*. 2018; (5): 70–4. DOI: 10.17116/anaesthesiology201805170 [Bulanova E.L., Dzyuba S.V., Simarova I.B., et al. Heparin-induced thrombocytopenia: analysis of the problem in a multifield hospital. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2018; (5): 70–4. DOI: 10.17116/anaesthesiology201805170 (In Russ)]
- [19] *Chang D., Lin M., Wei L., et al.* Epidemiologic and clinical characteristics of novel coronavirus infections involving 13 patients outside Wuhan, China. *JAMA*. 2020; 323(11): 1092–3. DOI: 10.1001/jama.2020.1623
- [20] *Panyang Xu Qi Zhou, Jiancheng Xu.* Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. *Ann Hematol*. 2020; 99(6): 1205–8. DOI: 10.1007/s00277-020-04019-0
- [21] *Subramaniam S., Scharer I.* Procoagulant activity during viral infections. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2018; 23: 1060–81. DOI: 10.2741/4633.
- [22] *Кузник Б.И.* Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. Чита: Экспресс-издательство, 2010. [Kuznik B.I. Kletochnyye i molekulyarnyye mekhanizmy regulyatsii sistemy gemostaza v norme i v poyezdkakh. Chita: Ekspress-izdatelstvo, 2010. (In Russ)]
- [23] *Лебедева А.А., Куликов А.Н., Ковальчук Ю.П. и др.* Эндотелиальная дисфункция и тромботические события у больных с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова*. 2021; 28(4): 38–47. DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-4-38-47 [Lebedeva A.A., Kulikov A.N., Koval'chuk Yu.P., et al. Endothelial dysfunction and thrombotic events in patients with severe novel coronavirus infection COVID-19. *Pavlov University*. 2021; 28(4): 38–47. DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-4-38-47 (In Russ)]