

УДК 616.411-003.971

НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ ТРОМБОЦИТОПЕНИЯХ ЛЕКАРСТВЕННОГО И НЕЛЕКАРСТВЕННОГО ГЕНЕЗА В КЛИНИКЕ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ

© 2014 И.В. Куртов, И.Л. Давыдкин, А.М. Осадчук, Р.К. Хайретдинов, М.С. Шамина

Самарский государственный медицинский университет, Самара

Поступила в редакцию 07.12.2014

В статье показаны особенности клинической картины и изменений системы гемостаза при тромбоцитопениях лекарственного и нелекарственного генеза. Показаны нарушения тромбоцитарного и плазменного гемостаза, возникающие при обострении геморрагического синдрома у больных тромбоцитопениями различного генеза в клинике внутренних болезней.

Ключевые слова: *тромбоцитопения, гемостаз*

Тромбоцитопении – это группа заболеваний и синдромов, при которых количество тромбоцитов в периферической крови меньше установленной для здоровых людей различного возраста нормы – $150 \cdot 10^9/\text{л}$ [1]. Практически удобно делить тромбоцитопении на 2 группы: первичные тромбоцитопенические пурпуры (идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, изоиммунные и трансиммунные тромбоцитопении, наследственные формы). Идиопатическая или иммунная тромбоцитопеническая пурпура является самой частой из первичных тромбоцитопений. Вторичные (симптоматические) тромбоцитопении представляют собой симптом и всегда имеют причину [3, 5, 8, 12]. Вторичные приобретенные гетероиммунные тромбоцитопении возникают в ходе иммуннопатологической реакции антиген-антитело. При них наблюдается выработка антител против антигенов, фиксированных на поверхности тромбоцитов больного. Роль гаптена, как правило, играет лекарственный препарат или вирус [2, 9-11, 15]. Заболевание протекает остро и обычно встречается у детей.

Куртов Игорь Валентинович кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсом трансфузиологии. E-mail: sam-med@mail.ru

Давыдкин Игорь Леонидович доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом трансфузиологии. E-mail: dadi2006@rambler.ru

Осадчук Алексей Михайлович доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом трансфузиологии. E-mail: maxlife2004@mail.ru

Хайретдинов Раис Кэрдусович кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсом трансфузиологии. E-mail: doctorrais@mail.ru

Шамина Мария Сергеевна ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом трансфузиологии

Перечень лекарственных препаратов, способных вызвать тромбоцитопению при приеме стандартных доз, достаточно велик [13, 14, 16-18]. Следует отметить, что в клинической практике встречаются и лекарственные тромбоцитопении токсического генеза [4, 6, 7].

Цель работы: изучить показатели тромбоцитарно-коагуляционного гемостаза при лекарственных и нелекарственных тромбоцитопениях и взаимосвязь лабораторных данных с выраженностью геморрагического синдрома при тромбоцитопениях различного генеза.

Материал и методы. Группу больных с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой (ИТП) составили 52 пациента, в том числе 16 человек после спленэктомии, 37 женщин и 15 мужчин, в возрасте от 18 до 70 лет. В возрасте от 18 до 49 лет были 36 человек (69,2%), 16 больных (30,8%) – старше 50 лет. Длительность заболевания к началу обследования составила: от 1 до 5 лет – у 23 пациентов (44,2%), от 6 до 10 лет – у 6 (11,5%), более 10 лет – у 23 человек (44,2%). В группу пациентов лекарственной тромбоцитопении (ЛТ) включены 28 человек в возрасте от 18 до 70 лет, женщин – 20, мужчин 8. В возрастной группе от 18 до 49 лет были 25 (89,3%) человек, 3 больных (10,7%) – старше 50 лет. В группу миелотоксической тромбоцитопении (МТ) включены 30 пациентов, 18 мужчин и 12 женщин, в возрасте от 18 до 72 лет. В возрасте от 18 до 49 лет были 13 человека (43,3%), 17 пациентов (56,7%) – старше 50 лет. Длительность основного заболевания, по поводу которого пациенты получали лекарственные препараты, составила: у 7 больных (23,3%) – 1 год, у 15 больных (50%) – от 2 до 4-х лет, у 8 пациентов (26,7%) – более 5 лет.

Исследование гемостаза включало в себя следующие показатели: подсчет количества тромбоцитов, агрегация тромбоцитов, индуцированная АДФ и коллагеном, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновый индекс, тромбиновое время, антитромбин III. Для исследования фибринолитической системы крови определялось время XII-а активированного фибринолиза. Исследования проводились на автоматическом анализаторе гемостаза STA Compact - Diagnostica Stago и импедансном 4-х канальном агрегометре «Хронолог 590». Исследование проводилось при обострении заболевания в периоде выраженных геморрагических проявлений и в фазе ремиссии заболевания, когда геморрагический синдром отсутствовал.

Результаты и обсуждение. В анамнезе всех пациентов с ЛТ в различные периоды времени отмечались аллергические реакции, все больные перенесли эпизод побочного действия лекарств, причем у 4 больных (14,3%) побочное действие наблюдалось за 15-30 дней до госпитализации в клинику, у 10 (35,7%) этот период составляет 2-12 месяцев, у 14 человек (50%) – от 2 до 10 лет. Продолжительность ЛТ составляла по анамнезу от 2 до 4-х недель у 7 больных (25%), от 2 до 12 месяцев у 9 больных (32,1%), от 2 до 9 лет у 8 больных (28,6%), свыше 10 лет у 4 пациентов (14,3%). Непосредственной причиной развития ЛТ были препараты, указанные в табл. 1. До развития тромбоцитопении и поступления в клинику эти препараты вызывали общеизвестные побочные действия в виде анафилактического шока, обморока, удушья, кожного зуда, крапивницы, выраженной гиперемии кожи, артралгии, отека Квинке. Таким образом, у обследованных больных лекарственную иммунопатологическую тромбоцитопению наиболее часто вызывал пенициллин (5 человек), затем анальгин

(4 больных). На долю трех групп препаратов: антибиотики, анальгетики и нестероидные противовоспалительные препараты – приходится 71,4 % всех случаев ЛТ.

Таблица 1. Препараты, вызвавшие лекарственную иммунопатологическую тромбоцитопению

Препарат	Число больных
анальгин	4
цитрамон	2
индометацин	1
гентамицин	1
диакарб	1
левомицитин	2
метациклин	1
мерказолил	2
новокаин	2
пенициллин	5
ремантадин	1
доксоциклин	2
эритромицин	1
мовалис	1
бисептол	1
панангин	1
ИТОГО	28

Все пациенты МТ в течение длительного времени получали различные препараты по поводу имеющихся у них заболеваний. Давность приема медикаментов составляла: до 1-го года – 7 больных, 1-2 года – 12 пациентов, 3-4 года – 5 человек, 5 лет и более – 6 больных. Структура заболеваний в данной группе больных указана в табл. 2. В табл. 3 указан список препаратов, вызвавших МТ у данных больных. В группах больных исключались терминальные стадии заболеваний, характеризующиеся развитием гемоцитопений и отрицательной динамикой заболевания.

Таблица 2. Структура заболеваний в группе МТ

Заболевание	Возраст, лет				Пол	
	17-25	26-40	41-65	старше 65	М	Ж
хронический лимфолейкоз	-	-	5	8	7	6
миеломная болезнь	-	-	2	1	1	2
псориаз, артропатическая форма	-	2	2	-	2	2
ревматоидный полиартрит	-	2	2	1	2	3
деформирующий остеоартроз	-	-	1	2	1	2

Таблица 3. Препараты, вызвавшие миелотоксическую тромбоцитопению

Препарат	Количество больных
циклофосфан	16
винкристин	16
метотрексат	9
нестероидные противовоспалительные препараты (диклофенак, анальгин, ортофен)	15

При анализе клинических проявлений тромбоцитопений установлено, что усиление геморрагического синдрома при всех формах тромбоцитопений наступает на фоне выраженного снижения количества кровяных пластинок, но при ЛТ появление геморрагического синдрома происходит при более высоком уровне тромбоцитов, чем при ИТП и МТ. Появление петехий и экхимозов на верхней половине туловища, гематурии достоверно чаще встречаются при ЛТ, чем при ИТП. Снижается агрегация тромбоцитов, особенно выраженная в группе МТ, под действием АДФ- и коллаген-агрегации. Показатели плазменного гемостаза изменяются мало. Отмечается достоверное понижение ПТИ при обострении МТ. При усилении геморрагического синдрома достоверно замедляется фибринолиз при ИТП и МТ, что носит, вероятно,

компенсаторный характер, при ЛТ фибринолиз практически не изменяется. Отсутствием замедления фибринолиза можно объяснить обострение заболевания при ЛТ на фоне более высоких цифр тромбоцитов, чем при ИТП и МТ. Показатели гемостаза при обострении геморрагического синдрома у больных с различными видами тромбоцитопений приведены в табл. 4. Отсутствие замедления времени активированного фибринолиза при наличии выраженного геморрагического синдрома может быть дополнительным признаком лекарственной иммунопатологической тромбоцитопении. Снижение протромбинового индекса при усилении геморрагического синдрома у пациентов с лекарственным анамнезом может свидетельствовать о миелотоксическом характере тромбоцитопении.

Таблица 4. Показатели гемостаза при обострении геморрагического синдрома у больных с различными видами тромбоцитопений

Показатели гемостаза	Здоровые n = 30 M ± m	ИТП обострение n = 164 M ± m	ЛТ обострение n = 75 M ± m	МТ обострение n = 74 M ± m
тромбоциты (×10 ⁹ /л)	224,5±19,3	31,2±4,2 (2, 4)*	59,9±8,8 (2, 3, 5)	32,7±3,4 (2, 4)
АДФ-агрегация, (om)	10,0±2,2	5,6±0,7 (2, 5)	3,2±1,1 (2, 5)	3,1±0,5 (2, 3, 4)
коллаген-агрегация, (om)	21,0±2,0	13,9±2,6 (2, 5)	10,7±3,0 (2, 5)	8,7±1,5 (2, 3)
протромбиновый индекс, (%)	98,0±2,6	96,8±6,0 (5)	97,3±3,6 (5)	75,4±3,6 (2, 3, 4)
тромбиновое время, (сек.)	20,0±0,3	22,1±2,6	22,5±0,7	20,9±1,7
время фибринолиза, (мин.)	8,3±1,3	13,6±1,2 (2, 4)	9,0±1,8 (5)	16,3±2,1 (2, 4)

Примечание: * - указаны номера столбцов, с которыми различие в показателях достоверно, P<0,05

Выводы: клинико-лабораторные данные отличаются у больных ИТП и ЛТ. Геморрагический синдром и обострение заболевания клинически тяжелее протекает у больных с отягощенным лекарственным аллергологическим анамнезом, для больных с МТ дополнительную играют роль и нарушения плазменного гемостаза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Баркаган, З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. – М.: Медицина, 1988. 528 с.
2. Kaufman, D.N. Acute thrombocytopenic purpura in relation to the use of drugs / D.N. Kaufman, J.P. Kelly, C.B. Johannes et al. // Blood. 1993. Vol. 82. P. 2714-2718.
3. Aster, R.H. Drug-induced immune cytopenias // Toxicology. 2005. Vol. 15, 209(2). P. 149-153.
4. Городецкий, В.М. Осложнения противоопухолевой терапии // Гематология и трансфузиология. 1998. № 1. С. 11-15
5. Косарев, В.В. Осложнения фармакотерапии: побочные и атипичные реакции / В.В. Косарев, С.А. Бабанов, А.В. Глазистов // Самарский мед. журнал. 2008. № 4-5. С. 62-67.
6. Подольцева, Э.И. Профилактика и лечение гематологических осложнений химиотерапии у онкологических больных // Прак. онкология. 2000. № 2. С. 31-37.
7. Птушкин, В.В. Профилактика осложнений химиотерапии // Русский мед. журн. 2004. Т. 12, № 11. С. 11-16.
8. Кондурцев, В.А. Состояние иммунитета у больных идиопатической тромбоцитопенической пурпурой в отдаленном периоде после спленэктомии / В.А. Кондурцев, И.Л. Давыдкин, И.В. Куртов // Клиническая медицина. 2009. № 11. С. 59.
9. Страгунский, Л.С. Аллергические реакции на антибиотики (лекция) / Л.С. Страгунский, В.В. Рафальский // Тер. архив. 2000. № 10. С. 36-43.
10. Arnold, D.M. A systematic evaluation of laboratory testing for drug-induced immune thrombocytopenia /

- D.M. Arnold, S. Kukaswadia, I. Nazi et al. / J. Thromb. Haemost. 2013. Jan. 11(1). P. 169-176.*
11. *Kenney, B. Acute vancomycin-dependent immune thrombocytopenia as an anamnestic response / B. Kenney, C.A. Tormey // Plateles. 2008. Vol. 19, № 5. P. 379-383.*
 12. *Liebman, H.A. Secondary immune thrombocytopenic purpura / H.A. Liebman, R. Stasi // Curr. Opin. Hematol. 2007. Vol. 14, № 5. P. 557-573.*
 13. *Moss, R.A. Drug-induced immune thrombocytopenia // Amer. J. Hematol. 1980. Vol. 9, № 4. P. 439-446.*
 14. *O'Leary, S.T. The risk of immune thrombocytopenic purpura after vaccination in children and adolescents / S.T. O'Leary, J.M. Glanz, D.L. McClure et al. // Pediatrics. 2012. Vol. 129(2). P. 248-255.*
 15. *Pötschke, C. Heparin-induced thrombocytopenia: further evidence for a unique immune response / C. Pötschke, S. Selleng, B.M. Bröker, A. Greinacher // Blood. 2012. Nov 15. 120(20). P. 4238-4245.*
 16. *Royer, B. Methylprednisolone-induced immune thrombocytopenia / B. Royer et al. // Blood. 2010. Vol. 115, №26. P. 5431-5432.*
 17. *Ruggero, M.A. Vancomycin-induced thrombocytopenia without isolation of a drug-dependent antibody / M.A. Ruggero, O. Abdelghany, J.E. Topal // Pharmacotherapy. 2012. Vol. 32, №11. P. 321-325.*
 18. *Van den Bemt, P.M. Drug-induced immune thrombocytopenia / P.M. Van den Bemt, R.H. Meyboom, A.C. Egberts // Drug. Saf. 2004. Vol. 27, № 15. P. 1243-1252.*

SOME INDICATORS OF HEMOSTASIS SYSTEM AT THROMBOCYTOPENIAS OF DRUGS AND NON-DRUGS GENESIS IN CLINIC OF INTERNAL DISEASES

© 2014 I.V. Kurtov, I.L. Davydkin, A.M. Osadchuk, R.K. Khayretdinov, M.S. Shamina

Samara State Medical University

Features of clinical picture and changes in hemostasis system at thrombocytopenias of drugs and non-drugs genesis are shown in article. The violations of platelet and plasma hemostasis arising at aggravation of a hemorrhagic syndrome at patients with thrombocytopenia of various genesis in clinic of internal diseases are shown.

Key words: *thrombocytopenia, hemostasis*

*Igor Kurtov, Candidate of Medicine, Associate Professor at the Department of Hospital Therapy with Course of Transfusiology.
E-mail: sam-med@mail.ru*

*Igor Davydkin, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy with Course of Transfusiology.
E-mail: dagi2006@rambler.ru*

*Aleksey Osadchuk, Doctor of Medicine, Professor at the Department of Hospital Therapy with Course of Transfusiology.
E-mail: maxlife2004@mail.ru*

*Rais Khayretdinov, Candidate of Medicine, Associate Professor at the Department of Hospital Therapy with Course of Transfusiology.
E-mail: doctorrais@mail.ru*

Maria Shamina, Assistant at the Department of Hospital Therapy with Course of Transfusiology