

**АНАЛИЗ ГЕМОСТАЗИОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У
БОЛЬНЫХ С ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЕЙ**

Маткаримова Д.С., Жахонов А.Х.

Ташкентская медицинская академия (г. Ташкент, Узбекистан)

Алфраганус Университет (г. Ташкент, Узбекистан)

SUMMARY

Target. To assess the degree of hemostasiological disorders in patients with immune thrombocytopenia in the Khorezm region.

Material and methods. The study included 68 patients with ИТП, who, according to the stage of the disease. All the subjects were under observation or inpatient treatment at the Khorezm Regional Multidisciplinary Medical Center (HRMMC). The control group consisted of conditionally healthy persons of comparable age without immunocomplex pathologies and disturbances in the hemostasis system (n= 30).

All subjects were subjected to a study of indicators of the hemostasis system, on a coagulometer HumaClot Junior (HC-4127, Germany) using reagents "HUMAN, Germany". Statistical processing of the obtained data was carried out by the method of variation statistics using the Microsoft Office Excel-2014 program.

Results: The state of the hemostasis system in ИТП is characterized by a decrease in the activity of blood coagulation activity, while the degree of hemostasiological disorders depends on the stage of the disease, which in turn serves as evidence of the need for hemostatic studies in predicting dangerous hemorrhagic complications in ИТП.

Key words. immune thrombocytopenia, hemostasis system, bleeding, decreased blood coagulation.

Актуальность. Первичная иммунная тромбоцитопения (ИТП) является аутоиммунным заболеванием, которое характеризуется срывом толерантности к собственным антигенам тромбоцитов [1,2,5].

По данным современных исследователей частота ИТП колеблется от 1-2 до 13 на 100000 населения, не имеет географических особенностей распространения, в то же время имеются явные различия по полу: мужчины болеют ИТП в 3-4 раза реже, чем женщины, а в репродуктивном возрасте эта разница еще больше в 6-8 раз [15].

Отличительной чертой иммунной тромбоцитопении является её гематологическая вариабельность, что проявляется различной степенью выраженности геморрагического синдрома: от отсутствия или минимальных

проявлений кровоточивости до развития тяжелых, угрожающих жизни, кровотечений [3,7,9].

Патогенетические механизмы лежащие в основе развития ИТП, крайне сложны. Как отмечают зарубежные исследователи опосредованное антителами подавление образования тромбоцитов достаточно сложный и до конца не изученный процесс [4,6,8]. Тем не менее известно, что процесс тромбоцитообразования регулируется тромбopoэтином, основная часть которого вырабатывается в печени [10,12]. Продолжительность жизни тромбоцитов также частично контролируется апоптозом, который может быть ускорен тромбоцитарными антителами [11,14]. Наряду с этим, в литературе сообщается о неоднородности изменений в системе гемостаза при ИТП [2].

Всё это диктует необходимость проведения широкого дифференциального поиска, с применением высокочувствительных лабораторных методов обследования. В этой связи, изучение особенностей гемостазиологических проявлений при ИТП продолжает оставаться одной из актуальных проблем современной гематологии.

Цель. Оценить степень гемостазиологических нарушений у больных с иммунной тромбоцитопенией в Хорезмской области.

Научная новизна. Комплексное исследование состояния системы гемостаза у больных с ИТП позволяет предупредить развитие тяжелых геморрагических осложнений.

Материал и методы. В настоящем исследовании принимало участие 68 пациентов с ИТП (медиана возраста $46,3 \pm 4,8$ лет), которые находились на наблюдении и лечении в консультативной поликлинике, а также в отделении гематологии Хорезмского областного многопрофильного медицинского центра (ХОММЦ, Ургенч).

Исследования проводились с учетом стадии заболевания, в зависимости от которой пациенты распределены на 1-ю группу (n=38) пациентов с рецидивом и 2-ю группу (n=30) пациентов, находившихся в стадии ремиссии. Контрольную группу составили условно-здоровые лица сопоставимого возраста без нарушений в системе гемостаза (n= 30).

Исследование системы гемостаза, включало подсчет количества тромбоцитов по показателям гемограммы в периферической крови методом фазово-контрастной микроскопии, определение времени свертывания крови (ВСК), длительности кровотечения (ДК), ретракции кровяного сгустка в пробирке по Балуде В.П. и соавт. (1980), активированного частичного тромбопластинового времени плазмы (АЧТВ), протромбинового индекса (ПТИ), тромбинового времени (ТВ), растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), уровень фибриногена. Исследование системы гемостаза проводили на

коагулометре HumaClot Junior (НС -4127, Germany) с использованием реактивов «HUMAN, Германия». Гемостазиологические исследования проводились в лаборатории ХОММЦ.

Статистическую обработку полученных данных проводили методом вариационной статистики, с помощью программы Microsoft Office Excel-2014 с вычислением среднего квадратичного отклонения и средней арифметической ошибки по способу моментов ($M \pm m$), критерия достоверности различий Стьюдента (t) и степени достоверности (p).

Результаты и выводы. Изменения со стороны показателей системы гемостаза в 1-й группе больных по отношению к таковым в контрольной группе характеризовались удлинением ДК в 2,5 раза ($246,2 \pm 13,2$ сек против $96,97 \pm 1,59$ сек; $p < 0,05$), тогда как ВСК хотя и несколько удлинялось ($334,6 \pm 1,8$ сек против $310,3 \pm 2,05$ сек; $p < 0,05$), но все же не отклонялось от нормы, что является характерным для ИТП.

Удлинение ДК при ИТП объясняется значительным снижением количества тромбоцитов в 8,7 раз ($25,4 \pm 1,34 \times 10^9/\text{л}$ против $220,3 \pm 2,84 \times 10^9/\text{л}$; $p < 0,05$) (Таблица 1.).

Таблица 1

Показатели системы гемостаза в 1-й группе пациентов с ИТП и в контрольной группе ($M \pm m$)

Показатели	Контрольная группа, (n=30)	1-я группа ИТП, (n=38)	2-я группа ИТП, (n=30)
ВСК, сек	$310,33 \pm 2,05$	$334,6 \pm 1,8$	$303,1 \pm 1,95$
ДК, сек	$96,97 \pm 1,59$	$246,2 \pm 13,2$	$97,5 \pm 1,8$
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	$220,3 \pm 2,84$	$25,4 \pm 1,34$	$190,6 \pm 3,7$
АЧТВ, сек	$30,5 \pm 0,28$	$30,7 \pm 0,41$	$30,05 \pm 0,35$
ПТИ, %	$90,83 \pm 1,07$	$94,5 \pm 1,05$	$91,5 \pm 1,26$
ТВ, сек	$8,9 \pm 0,12$	$10,2 \pm 0,20$	$9,9 \pm 0,23$
Фибриноген, г/л	$4,1 \pm 0,53$	$3,34 \pm 0,06$	$4,3 \pm 0,7$
Ретракция	$0,3 \pm 0,009$	$0,06 \pm 0,01$	$0,29 \pm 0,002$

Примечание: $p (< 0,05)$ – статистическая достоверная значимость и $p (> 0,05)$ – статистическая недостоверная значимость различий показателей по сравнению с таковыми в контрольной группе.

Во 2-й группе показатели ДК ($97,5 \pm 1,8$ сек против $96,97 \pm 1,59$ сек в контроле, $p > 0,05$), ВСК ($303,1 \pm 1,95$ сек против $310,3 \pm 2,05$ сек в контроле, $p > 0,05$)

и количество тромбоцитов ($190,6 \times 3,7 \times 10^9/\text{л}$ против $220,3 \pm 2,84 \times 10^9/\text{л}$ в контроле; $p > 0,05$) находились в пределах нормальных значений. Со стороны значений АЧТВ, ПТИ, ТВ и фибриногена в обеих подгруппах не выявлено их отклонений от нормы.

Важным показателем, показывающим выраженность нарушений в системе гемостаза при ИТП, является и уровень ретракции кровяного сгустка, который оказался значимо сниженным в 1-й группе по отношению как к контрольной группе, так и во 2-й группе в 5 раз ($0,06 \pm 0,01$ против $0,3 \pm 0,009$; $p < 0,05$) и 4,8 раза ($0,06 \pm 0,01$ против $0,29 \pm 0,002$; $p < 0,05$).

Таким образом, состояние системы гемостаза при ИТП характеризуется снижением свертывающей активности крови, результатом которой являются клинические проявления геморрагического синдрома, находящиеся в зависимости от выраженности гемостазиологических изменений. Выявленные нарушения в основной группе больных ИТП выражаются удлинением ДК в 1,8 ($p < 0,05$), снижением количества тромбоцитов в 2,0 ($p < 0,05$), агрегационной функции тромбоцитов в 2,1 и 2,25 ($p < 0,05$) и ретракции кровяного сгустка в 1,7 ($p < 0,05$) раза, зависящие от стадии заболевания, что в свою очередь служит доказательством о необходимости гемостазиологических исследований в прогнозировании опасных геморрагических осложнений при ИТП.

Выводы:

1. Состояние системы гемостаза при ИТП характеризуется снижением активности свертывающей активности крови, результатом которой являются клинические проявления геморрагического синдрома, находящиеся в зависимости от выраженности гемостазиологических изменений.

2. Степень гемостазиологических нарушений зависит от стадии заболевания, что в свою очередь служит доказательством о необходимости гемостазиологических исследований в прогнозировании опасных геморрагических осложнений при ИТП.

Литература:

1. Зотова И. И. Клинические и молекулярно-генетические показатели тяжести течения и эффективности терапии у больных иммунной тромбоцитопенией. Автореф. дис. С-Петербург, 2018. С. 22.
2. Зотова И.И. Первичная иммунная тромбоцитопения. Современный взгляд на патогенез и лечение (обзор литературы) / И.И.Зотова, С.В. Грицаев, С.С. Бессмельцев // Вестник гематологии. – 2017. – Т.13, №4 – С.48–63.
3. Зотова И.И., Грицаев С.В. Патогенетическое обоснование терапии идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (первичной иммунной тромбоцитопении) у взрослых Казанский медицинский журнал, 2018 г., том 99, №2. С. 279-286.

4. Исаева Б. Э. Иммунная тромбоцитопения у детей: оптимизация методов лечения и прогнозирование исходов. Автореф. дис. Бишкек, 2018, с. 26.
5. David E. Schmidt, Katja M. J. Heitink-Pollé et al. Transient and chronic childhood immune thrombocytopenia are distinctly affected by Fc- γ receptor polymorphisms. *Blood Adv* (2019) 3 (13): 2003-2012. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000068>.
6. Deane S., Teuber S. S., Gershwin M. E. The geoepidemiology of immune thrombocytopenic purpura. *Autoimmunity Reviews* 9 (2010) A342–A349.
7. Grimaldi-Bensouda L., Nordon C., Leblanc T., Abenhaim L., Allali S., Armari-Alla C., Berger C. et al. Childhood immune thrombocytopenia: a nationwide cohort study on condition management and outcomes. *Pediatr Blood Cancer* 2017;64 (7).
8. Kuter D.J. Milestones in understanding platelet production: a historical overview. *Br. J. Haematol.* 2014; 165 (2): 248–258. DOI: 10.1111/bjh.12781.]. Stasi R, Newland AC. ITP: a historical perspective. *Br J Haematol* 2011;153(4):437-450.
9. Kuwana M. Helicobacter pylori-associated immune thrombocytopenia: Clinical features and pathogenic mechanisms. *World J Gastroenterol.* 2014 Jan 21; 20(3): 714–723. Published online 2014 Jan 21. doi: 10.3748/wjg.v20.i3.714 PMID: PMC3921481 PMID: 24574745.
10. Melikyan A.L., Pustovaya E.I., Volodicheva E.M. et al. Incidence of Primary Immune Thrombocytopenia (ITP) in adults in one region of Russia. *Blood.* 2016; 128 (22): 4941.
11. Michel M. Immune thrombocytopenia nomenclature, consensus reports, and guidelines: what are the consequences for daily practice and clinical research? *Semin Hematol* 2013;50(Suppl 1):S50-S54.
12. Peerschke E., Panicker S., Bussel J. Classical complement pathway activation in immune thrombocytopenia purpura: inhibition by a novel C1s inhibitor. *Br J Haematol* (2016) 173(6):942–5. doi:10.1111/bjh.13648.
13. Rodeghiero F., Michel M., Gernsheimer T., Ruggeri M., Blanchette V., Bussel J.B. et al. Standardization of bleeding assessment in immune thrombocytopenia: report from the International Working Group. *Blood* 2013; 121:2596–2606.
14. Rodeghiero F., Stasi R., Gernsheimer T. 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: 2386–2393. DOI: 10.1182/ blood-2008-07-162503.
15. Sean Deane, Suzanne S., Teuber M. Eric Gershwin. The geoepidemiology of immune thrombocytopenic purpura. //Autoimmunity Reviews Volume 9, Issue 5, March 2010, Pages A342-A349.