

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН  
ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ



Курбонова З.Ч., Бабаджанова Ш.А.

**ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПРИОБРЕТЕННОЙ  
ТРОМБОЦИТОПАТИИ**

(Методические рекомендации)

Ташкент 2018

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН  
ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ



Курбонова З.Ч., Бабаджанова Ш.А.

**ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПРИОБРЕТЕННОЙ  
ТРОМБОЦИТОПАТИИ**

(Методические рекомендации)

Ташкент 2018

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН  
ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

«СОГЛАСОВАНО»

Начальник отдела науки и  
инновационного развития,  
д.м.н., профессор  
Н.Л.Хабиллов

« 14 » 12 2018г

«УТВЕРЖДАЮ»

Начальник Главного Управления  
Науки и медицинского образования,  
д.м.н., профессор  
К.У.Кисмаилов



ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПРИОБРЕТЕННОЙ  
ТРОМБОЦИТОПАТИИ

(Методические рекомендации)



Ташкент 2018

2

2

Методические рекомендации рассмотрены и утверждены на заседании проблемной комиссии и Ученого совета ТМА от 31.10.2018г. Протокол № 3

Методические рекомендации зарегистрированы на портале МЗ РУз

**УЧРЕЖДЕНИЕ РАЗРАБОТЧИК:**

Ташкентская медицинская академия (ТМА)

**СОСТАВИТЕЛИ:**

**Курбонова З.Ч.** ассистент кафедры гематологии, трансфузиологии и лабораторного дела ТМА

**Бабаджанова Ш.А** профессор кафедры гематологии, трансфузиологии и лабораторного дела ТМА, д.м.н.

**РЕЦЕНЗЕНТЫ:**

**Шамсутдинова М.И.** доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и лабораторного дела ТМА, д.м.н.

**Махмудова А.Д.** заместитель директора по науке НИИ Гематологии и переливания крови, д.м.н.

**Аннотация**

Работа посвящена изучению нарушений со стороны сосудисто - тромбоцитарного гемостаза при хронических гепатитах и циррозах печени вирусной этиологии. Установлено, что геморрагические проявления при данных патологиях вызваны приобретенными тромбоцитопениями и тромбоцитопатиями: нарушением количественных и функциональных свойств тромбоцитов. В отличие от цирроза печени HBV этиологии, цирроз печени HCV этиологии характеризуется уменьшением образования тромбоцитов в костном мозге. При циррозе печени HBV этиологии изменения в картине крови, в основном, вызваны явлениями гиперспленизма: тромбоцитопения, анемия и лейкопения. Выявленные нарушения тромбоцитарного гемостаза обосновывает необходимость изучения состояния гемостаза у больных циррозом печени вирусной этиологии и своевременного проведения диагностики и лечения приобретенной тромбоцитопатии.

Методические рекомендации предназначены для гематологов, гепатологов, гастроэнтерологов, студентов бакалавриатуры, магистратуры и клинических ординаторов медицинских ВУЗов.

Сфера применения – терапевтические стационары.

## Содержание

<b>Обоснование</b>	<b>5</b>
<b>Основная часть</b>	<b>7</b>
<b>Лечение приобретенной тромбоцитопатии</b>	<b>15</b>
<b>Оценка экономической эффективности</b>	<b>17</b>
<b>Заключение</b>	<b>18</b>
<b>Практические рекомендации</b>	<b>18</b>
<b>Рекомендуемая литература</b>	<b>19</b>

## Обоснование.

Гемостаз - это функция организма, обеспечивающая, с одной стороны, сохранение крови в кровеносном русле в жидком состоянии, а с другой стороны – остановку кровотечения и предотвращение кровопотери при повреждении кровеносных сосудов. Органы и ткани, участвующие в выполнении этих функций, образуют систему гемостаза. Элементы системы гемостаза участвуют также в таких важных процессах жизнедеятельности, как воспаление, репарация тканей, поддержание гомеостаза и др. Система гемостаза активно реагирует на различные экзогенные и эндогенные воздействия, может иметь врожденные и приобретенные функциональные нарушения - «болезни системы гемостаза» [3,4].

Печень играет центральную роль в поддержании гемостаза, так как большинство коагуляционных факторов, антикоагулянтных протеинов, компонентов системы фибринолиза и стимуляторов тромбоцитопоза синтезируются гепатоцитами. Снижение выработки факторов свертывания крови печеночными клетками играет ключевую роль в изменениях гемостаза и возникновении геморрагического синдрома при заболеваниях печени. В возникновении нарушений гемостаза при заболеваниях печени участвуют сложные механизмы взаимодействия тромбоцитов, факторов свертывания и системы фибринолиза [10].

Следовательно, хронические или острые заболевания печени часто имеют глубокое воздействие на систему гемостаза. Нарушение хрупкого равновесия факторов свертывания крови ассоциируется с развитием кровотечений [11, 8].

Кровотечения, возникающие у больных циррозом печени (ЦП), кровотечения из варикозных вен пищевода, гематомы, геморрагическая пурпура, носовое кровотечение, кровотечение из десен, меноррагии являются актуальной клинической проблемой [5].

В патогенезе хронических гепатитов (ХГ) и прогрессировании их в ЦП большое значение имеет нарушение внутрпеченочной гемодинамики, что может быть связано с повреждением эндотелиальной выстилки синусоидов и дисфункцией эндотелия. [7]. Вместе с тем, известно, печень играет центральную роль в поддержании гемостаза, так как большинство коагуляционных факторов, антикоагулянтных протеинов, компонентов системы фибринолиза и стимуляторов тромбоцитопоза синтезируются гепатоцитами.

У больных с циррозом печени вирусной этиологии в стадии декомпенсации имеется отчетливая тенденция к умеренной панцитопении с признаками приобретенной тромбоцитопатии, проявляющаяся снижением индуцированной агрегационной и адгезивной функции тромбоцитов [6].

Таким образом, присоединение коагулопатии, сосудистой эндотелиальной дисфункции и тромбоцитарных нарушений при патологиях печени приводит к снижению гемостатического резерва печени и ухудшает течение заболевания. Изучение показателей плазменного звена гемостаза у больных циррозом печени вирусной этиологии показало наличие существенных отклонений в сторону гипокоагуляционного сдвига [1]. Это проявлялось снижением концентрации фибриногена, удлинением активного частичного

тромбопластинового времени, нарушением адгезивной и агрегационной свойств тромбоцитов [2].

Нарушения системы гемостаза при хронических и острых заболеваниях печени имеют мультифакторный характер. Несмотря на многочисленные свидетельства нарушений различных компонентов гемостаза при патологии печени, до сих пор сохраняется точка зрения о сохранении гемостатического баланса даже в условиях ее тяжелого поражения [9].

Разработки по комплексной оценке нарушений гемостатического гомеостаза при хронической патологии печени находятся в стадии поиска решения этой проблемы. Сохраняются противоречия в отношении характера, выраженности и направленности гемостатических отклонений при хроническом гепатите и циррозе печени. Отсутствуют убедительные сведения о сопряженности изменений гемостатического баланса с этиологией и клиническими составляющими патологии печени, в том числе с формированием пищеводных флебэктазий. Многие патогенетические аспекты геморрагического синдрома и роль в нем гемостатических сдвигов при хронических заболеваниях печени остаются не изученными.

В целом, следует отметить, что публикации, посвященные изучению состояния кровоточивости при хронических гепатитах и циррозах печени немногочисленны, а результаты их носят противоречивый характер, что обуславливает интерес к проведению дальнейших исследований в данном направлении.

Цель работы: внедрить современные методы диагностики и лечения нарушений тромбоцитарного звена гемостаза у больных хроническими гепатитами и циррозом печени вирусной этиологии.

Клинические исследования выполнялись в отделениях эндогематологии и гепатобилиарной патологии I клиники Ташкентской Медицинской Академии. В исследование включены 80 больных с циррозом печени вирусной этиологии, в стадии декомпенсации, класса В по Чайлду-Пью и 62 больных с хроническими вирусными гепатитами (ХВГ) умеренной активности течения. Диагноз цирроза печени устанавливался согласно классификации Чайлда - Пью на основе диагностических критериев. Обязательным являлось обнаружение маркеров вируса гепатита методом ИФА, методом ПЦР исследования крови определение ДНК вируса гепатита В (HBV) и РНК вируса гепатита С (HCV) и Д (HDV).

I группу составили 30 больных с ЦП HBV этиологии, II группу 30 больных с ЦП HCV этиологии, III группу 20 больных с ЦП HBV+HDV этиологии, IV группу 32 больных с вирусным гепатитом В и V группу включали 30 больных вирусным гепатитом С.

Среди включенных в исследование 142 больных было мужчин - 81 (57,04%) и женщин - 61 (42,96%). Возраст больных колебался от 21 до 69 лет, средний возраст обследованных составил  $48,2 \pm 12,1$  лет. Среди больных лица трудоспособного возраста составили 43,97%.

Контрольную группу составляли 20 пациентов, которые не страдали заболеваниями печени и желчных путей, с отрицательными результатами на маркеры гепатита В и С.

Для исследования сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза было проведено общий анализ периферической крови с подсчетом тромбоцитов, адгезивная, агрегационная функции тромбоцитов, исследование миеелограммы для характеристики мегакариоцитарного ряда костного мозга.

#### Основная часть.

Исследования гемограммы показали, что в основных группах с циррозом печени имеется отчетливая тенденция к умеренной тромбоцитопении (табл.1). Так средние значения тромбоцитов у больных I группы составило  $148 \pm 25,8 \times 10^9/\text{л}$ , у пациентов II группы этот показатель был  $146 \pm 32,9 \times 10^9/\text{л}$ , а у пациентов III группы этот показатель был значительно снижен –  $105 \pm 33,5 \times 10^9/\text{л}$ . Количество тромбоцитов в контрольной группе было  $222 \pm 21,21 \times 10^9/\text{л}$ .

Тромбоцитопения чаще выявлялась у больных с ЦП HCV этиологии, чем при ЦП HBV и HBV+HDV этиологии. Исследования показали, что наиболее частой причиной тромбоцитопении в I и II группе являлась панцитопения в результате гиперспленизма при циррозе печени. При гиперспленизме происходит задержка и разрушение форменных элементов крови – эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов в гипертрофированной селезенке.

Таблица 1.

Показатели периферической крови у больных с ЦП и ХВГ.

Группы	Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$
Контрольная группа n=20	$222 \pm 21,21$	$4,22 \pm 0,37$	$5,95 \pm 1,28$
I группа, n=30	$148 \pm 25,8^*$	$2,88 \pm 0,16^{**}$	$3,54 \pm 0,32^*$
II группа, n=20	$146 \pm 32,9^*$	$2,83 \pm 0,21^{**}$	$3,49 \pm 0,09^{**}$
III группа, n=30	$105 \pm 33,5^{**}$	$3,47 \pm 0,54$	$4,89 \pm 0,69$
IV группа, n=30	$216 \pm 22,8$	$3,47 \pm 0,53$	$6,06 \pm 1,99$
V группа, n=20	$187 \pm 32,9$	$3,46 \pm 0,35$	$5,48 \pm 1,17$

Примечание: \*- $P < 0,05$ , \*\*- $P < 0,01$  достоверно по отношению к контрольной группе.

Как видно из таблицы, показатели красной части крови у больных характеризовались умеренным снижением количества эритроцитов в I и II группах,  $2,88 \pm 0,16 \times 10^{12}/\text{л}$  и  $2,83 \pm 0,21 \times 10^{12}/\text{л}$  соответственно. Количество эритроцитов в III группе составило  $3,47 \pm 0,54 \times 10^{12}/\text{л}$ , а у 20 больных контрольной группы количество эритроцитов было  $4,22 \pm 0,27 \times 10^{12}/\text{л}$ . Анемия тяжелой степени чаще была диагностирована у больных, перенесших кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода, в I и II группах.

Ещё одним показателем, подтверждающим гиперспленизм при циррозе печени, является количество лейкоцитов. Так, у больных I группы количество лейкоцитов в среднем составляло  $3,54 \pm 0,32 \times 10^9/\text{л}$ , во II группе  $3,49 \pm 0,09 \times 10^9/\text{л}$ . В III группе этот показатель был в пределах нормальных значений  $4,89 \pm 0,69 \times 10^9/\text{л}$ , а у 20 больных контрольной группы количество лейкоцитов было  $5,95 \pm 1,28 \times 10^9/\text{л}$ .

Так как при циррозе печени HBV и HBV+HDV этиологии имеется тромбоцитопения, эритроцитопения и лейкопения, и можно судить, что причиной этих изменений является в основном гиперспленизм. Хотя гиперспленизм при циррозе печени HCV этиологии был намного меньше, чем при циррозе печени HBV этиологии, имелась выраженная тромбоцитопения в этой группе больных.

У больных IV и V групп количество тромбоцитов было в пределах нормы, что составляло  $216 \pm 29,6 \times 10^9/\text{л}$  и  $187 \pm 32,9 \times 10^9/\text{л}$  соответственно. Количество эритроцитов в этих группах был незначительно снижен от данных контрольной группы:  $3,47 \pm 0,53 \times 10^{12}/\text{л}$  и  $3,46 \pm 0,35 \times 10^{12}/\text{л}$  соответственно. Количество лейкоцитов у больных IV и V групп был в пределах нормальных значений,  $6,06 \pm 1,99$  и  $5,48 \pm 1,17$  соответственно.

Изучение тромбоцитарных индексов гемограммы, производимой на гематологическом анализаторе, показало, что имеются значительные нарушения среднего объема тромбоцитов (MPV), ширины распределения (анизцитоз) тромбоцитов по их объему (PDV) и тромбокрита (PCT) (табл. 2).

Показатели среднего объема тромбоцитов (MPV) у больных I группы в среднем составляли  $13,27 \pm 1,17$  фл, во II группе больных этот показатель был  $13,57 \pm 0,70$  фл. У больных III группы этот показатель был в пределах  $10,52 \pm 0,76$  фл. Средний объем тромбоцитов (MPV) у пациентов контрольной группы составлял  $8,25 \pm 0,64$  фл. Из вышеисходящего можно сделать вывод, что при циррозах печени вирусной этиологии увеличивается средний объем тромбоцитов, что свидетельствует о преобладании в крови молодых форм тромбоцитов за счет укорочения их продолжительности жизни, который выражен при циррозе печени HBV и HBV+HDV этиологии.

Средний объем тромбоцитов (MPV) у больных IV и V групп был в пределах нормальных значений:  $8,52 \pm 0,662$  фл и  $7,95 \pm 0,66$  фл соответственно.

Показатель PDV у больных I группы в среднем составлял  $29,3 \pm 1,21\%$ , во II группе больных этот показатель был  $22,87 \pm 0,82\%$  и в III группе был в  $22,87 \pm 0,82\%$ . Ширина распределения тромбоцитов по их объему составил  $12,43 \pm 0,92\%$  в контрольной группе. Это показывает, что при циррозах печени вирусной этиологии увеличивается ширина распределения тромбоцитов по их объему, что свидетельствует о выраженном анизцитозе тромбоцитов.

Таблица 2.

Тромбоцитарные индексы гематологического анализатора  
у больных ЦП и ХВГ

Показатели	MPV, фл	PDV, %	PCT, %
Контр. группа, n=20	$8,25 \pm 0,64$	$13,45 \pm 0,51$	$0,28 \pm 0,008$
I группа, n=30	$13,27 \pm 1,17^{***}$	$29,30 \pm 1,21^{***}$	$0,10 \pm 0,008^{***}$
II группа, n=20	$13,57 \pm 0,70^{***}$	$30,57 \pm 0,82^{***}$	$0,10 \pm 0,008^{***}$
III группа, n=30	$10,52 \pm 0,76^*$	$22,91 \pm 0,92$	$0,08 \pm 0,008^{***}$
IV группа, n=32	$8,52 \pm 0,62$	$29,30 \pm 1,21^{***}$	$0,18 \pm 0,01^{***}$
V группа, n=30	$7,95 \pm 0,66$	$30,57 \pm 0,82^{***}$	$0,20 \pm 0,01^{***}$

Примечание: \* -  $P < 0,05$ , \*\*\* -  $P < 0,001$  достоверно по отношению к контрольной группе.

Показатель PDV у больных IV и V групп:  $12,4 \pm 0,9\%$  и  $11,9 \pm 1,0\%$  соответственно. Это показывает, что при хронических вирусных гепатитах увеличивается ширина распределения тромбоцитов по их объему, что свидетельствует о выраженном анизоцитозе тромбоцитов.

При анализе тромбоцрита было выявлено, что он снижался при циррозах печени вирусной этиологии, особенно при ЦП HCV этиологии. Так в I группе PCT был  $0,10 \pm 0,008\%$ , во II группе  $0,10 \pm 0,008\%$ . У больных III группы PCT составил  $0,08 \pm 0,008\%$ . Показатель тромбоцрита в контрольной группе был  $0,28 \pm 0,01\%$ . Данные свидетельствуют о снижении количества тромбоцитов в группах с циррозом печени вирусной этиологии, особенно ЦП HCV этиологии. У больных IV и V групп PCT составил  $0,18 \pm 0,01$  и  $0,20 \pm 0,01$  соответственно.

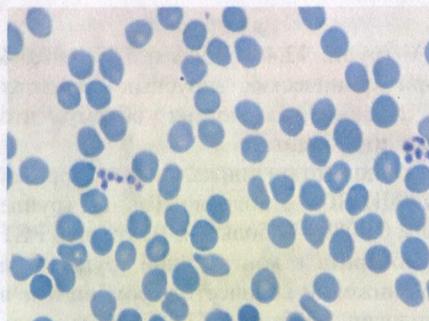
Изучение морфологических особенностей тромбоцитов показало, что при циррозах печени вирусной этиологии преобладают пластинки тромбоцитов с отсутствием или уменьшением грануломера (табл.3). Так, в I группе тромбоциты с грануломером составили  $58,74 \pm 5,21\%$ , пластинки с уменьшением грануломера  $21,83 \pm 0,54\%$  и тромбоциты без грануломера составили  $19,43 \pm 0,96\%$ . Во II группе тромбоциты с грануломером составили  $53,32 \pm 4,32\%$ , пластинки с уменьшением грануломера  $25,12 \pm 0,68\%$  и тромбоциты без грануломера составили  $21,56 \pm 1,02\%$ . В III группе тромбоциты с грануломером составили  $66,17 \pm 3,70\%$ , пластинки с уменьшением грануломера  $17,29 \pm 0,67\%$  и тромбоциты без грануломера составили  $16,54 \pm 0,8896\%$ . В контрольной группе тромбоциты с грануломером составили  $95,15 \pm 2,32\%$ , пластинки с уменьшением грануломера  $3,21 \pm 0,34\%$  и тромбоциты без грануломера составили  $1,64 \pm 0,08\%$ .

Таблица 3.

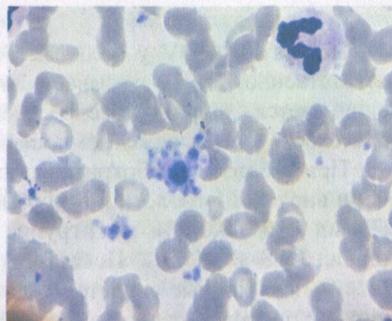
**Морфология тромбоцитов у больных ЦП и ХВГ**

Показатели гемостаза	Пластинки с грануломером, %	Пластинки с уменьшением грануломера, %	Тромбоциты без грануломера, %
Контрольная группа n=20	$95,15 \pm 2,32$	$3,21 \pm 0,34$	$1,64 \pm 0,08$
I группа, n=30	$58,74 \pm 5,21^{***}$	$21,83 \pm 0,54^{***}$	$19,43 \pm 0,96^{***}$
II группа, n=20	$53,32 \pm 4,32^{***}$	$25,12 \pm 0,68^{***}$	$21,56 \pm 1,02^{***}$
III группа, n=30	$66,17 \pm 3,70^{***}$	$17,29 \pm 0,67^{***}$	$16,54 \pm 0,88^{***}$
IV группа, n=32	$85,72 \pm 2,78^*$	$8,44 \pm 0,90^{***}$	$5,84 \pm 0,69^{***}$
V группа, n=30	$87,59 \pm 2,66^*$	$7,19 \pm 0,68^{***}$	$5,22 \pm 0,82^{***}$

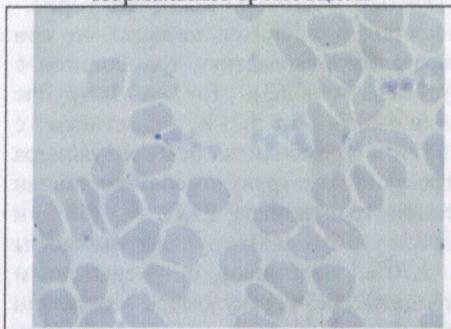
Примечание: \*-P<0.05, \*\*\*-P<0.001 достоверно по отношению к контрольной группе.



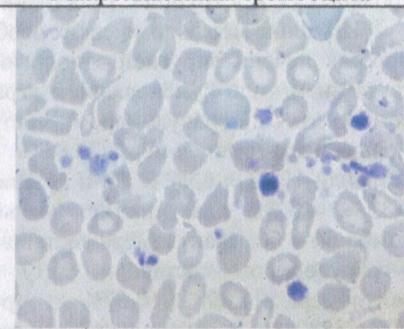
Нормальные тромбоциты



Макропластинка тромбоцита



Тромбоциты без грануломеров



Анизоцитоз тромбоцитов

### Рис. 1. Морфологические особенности тромбоцитов у больных с ЦП

Как видно из таблицы, в IV группе тромбоциты с грануломером составили  $85,72 \pm 2,78\%$ , пластинки с уменьшением грануломера  $8,44 \pm 0,90\%$  и тромбоциты без грануломера составили  $5,84 \pm 0,69\%$ . В V группе тромбоциты с грануломером составили  $87,59 \pm 2,66\%$ , пластинки с уменьшением грануломера  $7,19 \pm 0,68\%$  и тромбоциты без грануломера составили  $5,22 \pm 0,82\%$ . В контрольной группе тромбоциты с грануломером составили  $95,15 \pm 2,32\%$ , пластинки с уменьшением грануломера  $3,21 \pm 0,34\%$  и тромбоциты без грануломера составили  $1,64 \pm 0,08\%$ .

Для определения причинно-следственных связей тромбоцитопении и поражения костного мозга при циррозах печени вирусной этиологии нами был проведен развернутый цитологический анализ красного костного мозга с подсчетом числа клеток всех ростков кроветворения у 15 больных I группы и у 14 больных II группы.

Анализ мегакариоцитарного ряда костного мозга показал, что в I группе в костном мозге количество мегакариоцитов было увеличено, что имело компенсаторный характер для выработки большего количества тромбоцитов и поддержания их количества в крови (табл. 4). Во II группе количество мегакариоцитов было в норме. Вместе с этим, в I группе в костном мозге преобладали тромбоцитсодержащие и тромбоцит отшнуровывающие деятельные мегакариоциты, что свидетельствовало о нормальной выработке

тромбоцитов мегакариоцитами. Во II группе в костном мозге преобладали голоядерные и недейтельные мегакариоциты, свидетельствующие о нарушении выработки тромбоцитов в костном мозге.

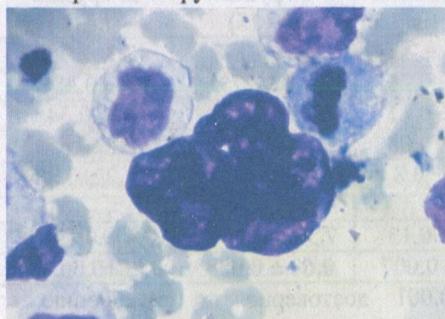
Это свидетельствовало о том, что в первой группе больных выработка тромбоцитов в костном мозге не нарушена, а при циррозе HCV этиологии имеется выраженное угнетение выработки тромбоцитов в костном мозге с компенсаторным увеличением числа мегакариоцитов.

**Таблица 4.**

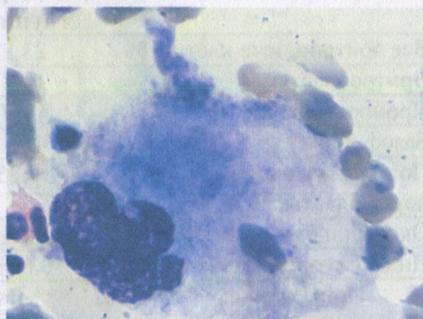
**Анализ мегакариоцитарного ряда костного мозга у больных ЦП**

Мегакариоциты	Контрольная группа	I группа	II группа
Голоядерные мегакариоциты,%	12,3±1,1	19,6±1,3	27,2±0,8
Недейтельные мегакариоциты,%	24,1±1,6***	24,5±1,5*	36,4±0,9***
Тромбоцитсодержащие мегакариоциты,%	33,3±1,8***	26,5±1,9**	19,8±0,6***
Мегакариоциты с отшнуровкой тромбоцитов,%	30,3±1,7***	29,9±2,1***	16,6±0,5***

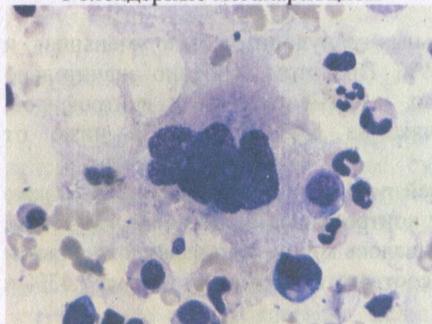
Примечание: \*-P<0.05, \*\*-P<0.01, \*\*\*-P<0.001 достоверно по отношению к контрольной группе.



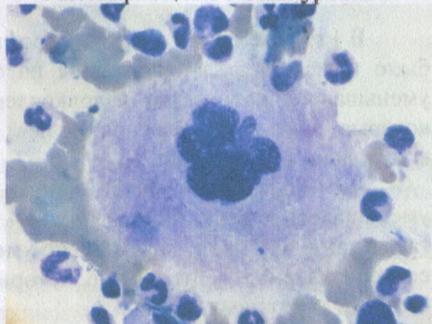
Голоядерные мегакариоциты



Мегакариоциты с отшнуровкой



Недейтельные мегакариоциты



Тромбоцитсодержащие мегакариоциты

**Рисунок 2. Мегакариоциты костного мозга у больных ЦП**

Показатели миелограммы различных групп цирроза печени вирусной этиологии приведены в таблице 5. Как видно из таблицы, имелись заметные изменения по сравнению с контролем в показателях миелограммы I и II групп. В I группе в красном костном мозге отмечалось выраженное увеличение числа незрелых предшественников эритроцитов – общее число эритроидных клеток почти на 16,68% превышало показатели контроля. При этом было увеличено число полихроматофильных нормобластов с задержкой созревания на этом этапе, что указывало на нарушение созревания эритроидных клеток на стадии полихроматофильных нормобластов.

Во II группе в красном костном мозге отмечалась выраженное увеличение числа незрелых предшественников эритроцитов – общее число эритроидных клеток на 18,88% превышало показатели контроля. При этом на фоне достоверного уменьшения числа оксифильных нормобластов наблюдалось 3-5 кратное увеличение числа пронормобластов и базофильных нормобластов. Это указывало на то, что происходило выраженное торможение созревания эритроидных клеток на стадии пронормобластов и базофильных нормобластов.

Таблица 5.

**Цитологический анализ красного ростка костного мозга больных с циррозом печени вирусной этиологии.**

Клетки костного мозга	Контрольная группа (n=15)	I группа (n=15)	II группа (n=14)
Все эритроидные клетки, %	23,22 ± 2,2	39,9±3,7***	42,1±2,7***
Эритробласты, %	1,43 ± 0,23	2,70±0,27***	3,81±0,28***
Пронормобласты, %	1,77 ± 0,12	3,72±0,31***	10,24±0,34***
Базоф.нормобласты, %	4,73 ± 0,08	6,25±0,22***	14,42±0,65***
Полихроматофильные нормобласты, %	9,25 ± 0,8	19,65 ± 0,41***	11,22±0,38*
Оксифильные нормобласты,%	6,04 ± 0,13	7,58±0,36***	2,41±0,12***
Индекс созревания клеток	0,66 ± 0,007	0,68 ± 0,003*	0,28±0,002***

Примечание: \*-P<0.05, \*\*\*-P<0.001 достоверно по отношению к контрольной группе.

В I группе общее число нейтрофильных гранулоцитов было уменьшено и было ниже контрольной группы на 6,39%. При этом особенно значительно уменьшалось количество палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, которые соответственно оказались ниже на 6,43% и 3,78% ниже от контрольных цифр.

Во II группе общее число нейтрофильных гранулоцитов также уменьшалось и было ниже на 13,57% от контрольных показателей. При этом, также как и в I группе значительно уменьшалось количество палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, которые соответственно были ниже на 7,43% и 4,18% от контрольных цифр.

Изложенное дает основание предположить, что при циррозе печени имеет место не только нарушение процесса созревания эритроидных клеток, но и в значительной мере страдает нейтрофильный гранулоцитопоз, что проявляется

в виде торможения дифференцировки клеток нейтрофильного ряда, который более выражен при циррозе печени HCV этиологии. Следует отметить, что в этот срок количественные показатели лимфоцитов, мегакариоцитов, эозинофильных и базофильных гранулоцитов достоверно не отличались от контрольных цифр. На мазках красного костного мозга часто выявлялись крупные макрофаги, в цитоплазме которых находились остатки деструктивных клеток. Ретикулярные клетки встречались относительно редко, и среднее их число достоверно не отличалось от контроля.

Таблица 6.

Цитологический анализ лейкоцитарного ряда костного мозга больных с ЦП и ХВГ

Клетки	Контрольная группа (n=15)	I группа (n=15)	II группа (n=14)
Бласты, %	1,55 ± 0,12	1,51 ± 0,09	1,34 ± 0,11
Все нейтрофилы, %	54,86 ± 0,30	43,47 ± 3,1**	39,29 ± 4,4**
Промиелоциты, %	3,87 ± 0,16	3,26 ± 0,11**	3,22 ± 0,14**
Миелоциты, %	10,53 ± 0,19	9,65 ± 0,15**	8,58 ± 0,17***
Метамиелоциты, %	14,05 ± 0,88	14,36 ± 0,97	12,29 ± 0,65
Палочкоядерные, %	16,88 ± 0,27	10,45 ± 1,5***	9,85 ± 1,2***
Сегментоядерные, %	9,53 ± 0,21	5,75 ± 2,3***	5,35 ± 0,31***
Индекс созревания нейтрофилов	0,93 ± 0,008	0,50 ± 0,005***	0,58 ± 0,009***
Эозинофильные клетки, %	1,52 ± 0,19	1,13 ± 0,12	1,50 ± 1,7
Базофильные клетки, %	0,53 ± 0,07	0,42 ± 0,08	0,37 ± 0,6
Лимфоциты, %	10,30 ± 0,29	6,30 ± 0,16***	7,44 ± 1,5***
Моноциты, %	6,02 ± 0,18	5,19 ± 0,54	5,77 ± 0,46
Плазматические клетки, %	0,57 ± 0,11	0,39 ± 0,11	0,62 ± 0,14
Ретикулярные клетки, %	1,43 ± 0,26	1,69 ± 0,32	1,57 ± 0,24

Примечание: \*\*-P<0,01, \*\*\*-P<0,001 достоверно по отношению к контрольной группе.

Следует отметить, что в ответ на задержку дифференцировки гранулоцитов наблюдалось компенсаторное увеличение количества митозов клеток гранулоцитарного ростка, которое почти на 30% превышало контрольные данные. Число эозинофильных и базофильных гранулоцитов оставалось без достоверных изменений.

Обобщая изложенное, можно заключить, что цирроз печени HCV этиологии сопровождался более существенными изменениями процесса гемоцитопоэза в красном костном мозге. Прежде всего, следует отметить гиперплазию эритроидных клеток костного мозга, обусловленную задержкой процесса дифференцировки этих клеток на уровне проэриthroбластов и базофильных нормобластов. При циррозе печени HCV этиологии гиперплазия эритроидных клеток костного мозга происходит на более зрелых клетках, обусловленная задержкой процесса дифференцировки на уровне полихроматофильных нормобластов. Динамика нарушений процесса эритропоэза коррелировала с уменьшением числа эритроцитов и снижением

содержания гемоглобина в периферической крови, сопровождалась также и нарушением процесса нейтрофильного гранулоцитопоза.

Анализ мегакариоцитарного ряда костного мозга показал, что при циррозе HCV этиологии наблюдается более выраженная депрессия этого ростка.

Исследование функции тромбоцитов показало, что у больных основных групп по сравнению с контрольной группой имеет место отчётливое снижение адгезивных и агрегационных свойств тромбоцитов.

Изучение адгезивной способности тромбоцитов показало, что при циррозах печени вирусной этиологии этот показатель был снижен. По данным исследования, адгезивное свойство тромбоцитов в I группе составило  $18,2 \pm 5,7\%$ , во II группе  $17,9 \pm 2,9\%$  и в III группе  $14,7 \pm 9,7\%$ . Показатели адгезивной способности тромбоцитов контрольной группы составило  $30,3 \pm 8,2\%$ . Показатели адгезивной способности тромбоцитов IV и V групп мало отличались от данных контрольной группы, что составило  $30,5 \pm 7,0\%$ ,  $33,6 \pm 6,7\%$  и  $30,3 \pm 8,2\%$  соответственно.

Изучение агрегационных свойств тромбоцитов проводилось в двух разведениях гемолизат-агрегационного теста: первое разведение  $10^{-2}$  (ГАТ  $10^{-2}$ ) и второе разведение  $10^{-6}$  (ГАТ  $10^{-6}$ ). Имелись выраженные нарушения агрегации тромбоцитов, особенно наглядно это показывал гемолизат-агрегационный тест во втором разведении на субпороговую дозу универсального индуктора агрегации, где выявляется реакция в виде достоверного подавления агрегационной способности тромбоцитов. Так, в I группе время агрегации в первом и втором разведениях оказалось удлинённым, что свидетельствовало о преобладании гипокоагуляции и составило  $112,1 \pm 12,4$  сек и  $138,0 \pm 8,7$  сек. соответственно. Во II группе ГАТ  $10^{-2}$  был  $108,3 \pm 11,6$  сек, ГАТ  $10^{-6}$  составил  $131,0 \pm 13,88$  сек.

В III группе по показателям ГАТ также имелись изменения в сторону гипокоагуляции:  $98,9 \pm 13,9$  сек, ГАТ  $10^{-6}$  составил  $131,7 \pm 17,5$  сек. В контрольной группе эти показатели были следующие: ГАТ  $10^{-2}$   $15,5 \pm 0,8$  сек и ГАТ  $10^{-6}$   $32,8 \pm 0,7$  сек. Выраженное снижение агрегационных свойств тромбоцитов наблюдалось в первом и втором разведениях гемолизат-агрегационного теста в I, II и III группах.

К параметрам, характеризующим тромбоцитарное звено гемостаза, относятся также определение ретракции кровяного сгустка. Изучение времени ретракции тромбоцитов показало, что исходные показатели у больных в I, II, III группах были увеличены, что характерно для состояния гипокоагуляции. Увеличение времени ретракции тромбоцитов от  $0,46 \pm 0,02$  сек. и до  $0,52 \pm 0,02$  сек. основной групп, в отношении от значений  $0,32 \pm 0,02$  сек. контрольной группы были достоверными в группах с циррозом печени.

Таблица 7.

## Состояние тромбоцитарного гемостаза у больных ЦП и ХВГ

Показатели гемостаза	ГАТ $10^2$ сек	ГАТ $10^6$ сек	Ретракция
Контрольная группа, n=20	15,5 ± 0,8	32,8 ± 0,7	0,32 ± 0,02
I группа, n=30	112,1 ± 12,4***	138,0 ± 8,7***	0,50 ± 0,01***
II группа, n=20	108,3 ± 11,6***	131,0 ± 13,88***	0,52 ± 0,02***
III группа, n=30	98,9 ± 13,9	131,7 ± 17,5	0,47 ± 0,02*
IV группа, n=32	37,5 ± 4,7*	71,7 ± 15,6*	0,38 ± 0,02*
V группа, n=30	35,4 ± 5,2*	69,7 ± 12,9**	0,40 ± 0,02**

Примечание: \* -  $P < 0,05$ , \*\* -  $P < 0,01$ , \*\*\* -  $P < 0,001$  достоверно по отношению к контрольной группе.

В IV и V группах по показателям ГАТ имелись значительные изменения в сторону гипокоагуляции: ГАТ  $10^2$  37,5 ± 4,7 сек и 35,4 ± 5,2 сек, ГАТ  $10^6$  71,7 ± 15,6 сек и 69,7 ± 12,9 сек. соответственно. У больных IV и V групп также имелись значительные нарушения гемолизат-агрегационного теста в двух разведениях по сравнению с контрольной группой.

Из вышеприведенных можно сделать вывод, что в происхождении геморрагического синдрома при хронических гепатитах и циррозах печени вирусной этиологии ведущую роль играют приобретенные тромбоцитопатии.

### Лечение приобретенной тромбоцитопатии

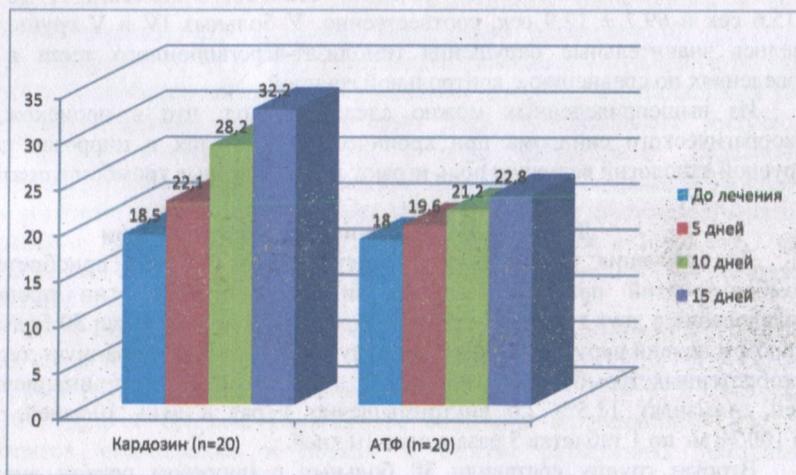
Для изучения сравнительной эффективности лечения приобретенных тромбоцитопатий при циррозах печени вирусной этиологии проведены исследования в двух группах больных. Первую группу составили 30 больных с циррозом печени вирусной этиологии, получавшие комбинированную терапию приобретенных тромбоцитопатий с АТФ: АТФ 10 мг 1,0 внутримышечно 10 дней, этамзилат 12,5% 2,0 внутримышечно 1 раз в день 10 дней, магне В6 100/10 мг по 1 таблетке 3 раза в день 10 дней.

Вторую группу составили 30 больных с циррозом печени вирусной этиологии, которым была назначена комбинированная терапия тромбоцитопатии с применением Аденозина: Аденозин 2,0 внутримышечно 1 раз в день 10 дней, этамзилат 12,5% 2,0 внутримышечно 1 раз в день 10 дней, магне В6 100/10 мг по 1 таблетке 3 раза в день 10 дней.

«Аденозин» раствор для инъекции, производства Claris Injectables Limited, Индия. Действующее вещество аденозин. Форма выпуска: раствор для инъекций 3 мг/мл; по 2 мл раствора в стеклянном флаконе. Состав: Каждый мл препарата содержит активное вещество аденозин 3 мг; вспомогательные вещества: натрия хлорид, вода для инъекций. Описание: Твердые желатиновые капсулы, заполненные микрогранулами шарообразной формы (пеллетами) разных цветов. Фармакологические свойства: эндогенное биологически активное вещество, принимает участие в различных процессах в организме. Оказывает антиаритмическое действие, сосудо­расширяющее, коронарорасширяющее действие. Возникновение многих эффектов Аденозина

связано с активацией аденозиновых рецепторов. Начало действия немедленное. Фармакокинетика: метаболизм быстрый, с участием циркулирующих ферментов в эритроцитах и клетках эндотелия сосудов, путем дезаминирования, прежде всего до инозина.

Наиболее впечатляющие результаты коррекции гемостазиологических показателей при приобретенной тромбоцитопатии у больных с циррозом печени вирусной этиологии продемонстрировало результаты применения Кардозина. Уже к первому контрольному сроку на 5-й день лечения все показатели давали столь выраженный прирост, какого не удавалось продемонстрировать при лечении АТФ. Так, адгезия в этот срок увеличивалось с  $18,2 \pm 2,3\%$  (на начало лечения) до  $22,1 \pm 3,2\%$ . К завершению курса лечения оно выросло ещё – до  $28,2 \pm 2,6\%$  мкмоль/л. Уровень агрегации в разведении  $10^{-2}$  к 5-му дню лечения снизился со стартовых  $112,7 \pm 9,5$  сек до  $68,5 \pm 5,2$  сек, а к окончанию лечения – до  $17,4 \pm 2,2$  сек. Аналогичную динамику демонстрировала агрегация в разведении  $10^{-6}$ : к 5-му дню лечения он снизился с  $138,3 \pm 6,1$  сек до  $76,9 \pm 4,3$  сек; а к окончанию курса лечения – до  $36,9 \pm 1,8$  сек. (диаграмма 1).



**Диаграмма 1. Адгезия тромбоцитов на фоне лечения приобретенной тромбоцитопатии**

В сроки, предусмотренными схемой лечения, терапия Аденозином при приобретенной коагулопатии у больных с циррозом печени вирусной этиологии позволяла добиться существенного улучшения показателей гемостаза, чем применение АТФ. Так, если стартовое значение адгезии тромбоцитов составляло  $18,5 \pm 4,5\%$ , то к пятому дню лечения АТФ он был равен  $19,6 \pm 5,3\%$ , в срок 10 дней  $21,2 \pm 4,6\%$ , через 15 дней  $22,8 \pm 4,6\%$ . К 5-му дню лечения уровень агрегации в разведении  $10^{-2}$  снизился со стартовых  $113,6 \pm 8,2$  сек до  $96,3 \pm 8,3$  сек, а к 10 дню до  $60,5 \pm 5,0$  сек и к 15 дню  $26,4 \pm 2,3$  сек. Уровень агрегации в разведении  $10^{-6}$  к 5-му дню лечения снизился со стартовых  $129,3 \pm 9,6$  сек до  $103,1 \pm 8,4$  сек, а к 10 дню до  $82,9 \pm 4,1$  сек и к 15 дню  $44,8 \pm 2,6$  сек. (табл. 7).

Таблица 8.

## Агрегация тромбоцитов при лечении приобретенной тромбоцитопатии

Показатели		Сроки исследования			
		До лечения	5 дней	10 дней	15 дней
Кардозин (n=20)	10 <sup>-2</sup>	112,7±9,5	68,5±5,2***	17,4±2,2***	14,6±2,3***
	10 <sup>-6</sup>	138,3±6,1	76,9±4,3***	36,9±1,8***	30,3±1,2***
АТФ (n=20)	10 <sup>-2</sup>	113,6±8,2	96,3±8,3*	60,5±5,0***	26,4±2,3***
	10 <sup>-6</sup>	129,3±9,6	103,1±8,4*	82,9±4,1**	44,8±2,6***

Примечание: \*-P<0.05, \*\*-P<0.01, \*\*\*-P<0.001 достоверно по отношению к исходному уровню.

Как видно из данных, приведенных в таблицах 7 и 8, лечение Аденозином оказалось более эффективным, чем с препаратом АТФ. Исследованные свойства тромбоцитов, как адгезия и агрегация при приобретенной тромбоцитопатии в 1,8 раз быстрее нормализовались уже на 10 день применения Аденозина, тогда как использование АТФ на 15 день привело только лишь к улучшению исследуемых показателей.

## Оценка экономической эффективности

Экономическая эффективность диагностики и лечения приобретенных тромбоцитопатий, осложненных геморрагическим синдромом у больных с циррозом печени вирусной этиологии.

Расчет экономического эффекта в денежном эквиваленте проводили в отделении эндогематологии 1- клиники ТМА: стоимость одних суток пребывания пациента в стационаре 120.200 сум. Из них 1 койко/день – 89.200 сум, питание – 10.000 сум, лекарства 11.000 сум и анализы 10.000 сум. Лечение больных с циррозами печени в стационаре в среднем составляет 9,6 ± 1,1 дней, что обходится больному 1.153.920 сум. При профилактике и лечении геморрагического синдрома день госпитализации сократился на 2 дня и при этом экономится 240400 сум.

Таким образом, внедрение ранней диагностики и лечения приобретенной тромбоцитопатии у больных с циррозами печени вирусной этиологии способствовало профилактике геморрагического синдрома, и соответственно, эффективности лечения циррозов печени. Экономический эффект внедрения диагностики и лечения приобретенных тромбоцитопатий заключался в предупреждении геморрагического синдрома и его лечении, тем самым уменьшения койко-дней (на 2 койко - дня), что сэкономило финансовые затраты на одного больного с циррозами печени на 20,83%.

### **Заключение.**

1. Проведённое нами изучение показателей тромбоцитарного звена гемостаза у больных с хроническими гепатитами и циррозами печени вирусной этиологии показало наличие выраженных функциональных нарушений со стороны тромбоцитов при циррозе печени, которые проявлялись снижением адгезивных, и особенно, агрегационных свойств тромбоцитов. Эти изменения начинают проявляться уже на стадии хронического гепатита и достигают своего максимума при сформировавшихся циррозах печени.

2. При циррозах печени вирусной этиологии увеличивается средний объем тромбоцитов, ширина распределения тромбоцитов, наблюдается выраженный анизоцитоз тромбоцитов, что свидетельствует о преобладании в крови молодых форм тромбоцитов за счет укорочения их продолжительности жизни. Эти нарушения выражены при циррозе печени HBV этиологии.

3. В отличие от цирроза печени HBV этиологии, цирроз печени HCV этиологии характеризуется уменьшением образования тромбоцитов в костном мозге. При циррозе печени HBV этиологии изменения в картине крови, в основном, вызваны явлениями гиперспленизма: тромбоцитопения, анемия и лейкопения.

4. Комбинированная терапия приобретенной тромбоцитопатии с применением Аденозина привело к более эффективному восстановлению показателей адгезии и агрегации тромбоцитов и уменьшению геморрагических осложнений цирроза печени.

### **Практические рекомендации**

1. У больных с циррозом печени вирусной этиологии наблюдается нарушение функциональных свойств тромбоцитов (адгезия, агрегация, ретракция), что приводит к развитию приобретенной тромбоцитопатии.

2. Для профилактики геморрагического синдрома у больных с циррозом печени вирусной этиологии, с учетом развития у них приобретенной тромбоцитопатии, рекомендовано исследование функциональных свойств тромбоцитов.

3. С учетом выявленных нарушений у больных с циррозами печени вирусной этиологии необходимо лечение приобретенной тромбоцитопатии. С этой целью целесообразно использование Аденозина, этамзилата натрия и препаратов магния.

### Рекомендуемая литература

1. Бабаджанова Ш.А., Курбонова З.Ч., Мусаева Н.Б., Мадрахимов А.Л. Патология системы гемостаза у больных с циррозом печени вирусной этиологии. //Международный конгресс Гематологов и Трансфузиологов Узбекистана. Сборник научных трудов. 2015, С 209-212.
2. Бабаджанова Ш.А., Курбонова З.Ч., Мусаева Н.Б. и др. Диагностика геморрагического синдрома у больных с циррозом печени вирусной этиологии. //Инфекция, иммунитет и фармакология. 2015. №1. С 32-37.
3. Воробьев П.А. Диагностика и лечение патологии гемостаза / П.А. Воробьев.- М.: Ньюдиамед, 2011.- 410 с.].
4. Иноятова Ф.Х., Бабаджанова Ш.А., Курбанова Н.Н., Курбонова З.Ч. Гемостаз: основные принципы функционирования, методы оценки, патофизиологические аспекты. /Методическое пособие. Ташкент. -2014. 46 с.
5. Куркина И.А., О.С. Волкова, М.В. Маевская, В.Т. Ивашкин. Геморрагический синдром при циррозе печени //Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. – 2012. - №6. – С. 14-21.
6. Курбанова З.Ч., Бабаджанова Ш.А., Мусаева Н.Б. и др. Сравнительная характеристика цитопенического синдрома у больных циррозом печени В и С вирусной этиологии.
7. Ющук Н.Д. Эпидемиология инфекционных болезней: учебное пособие. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2014. – 496с.
8. Amarapurkar Pooja D, Amarapurkar Deepak N. Management of coagulopathy in patients with decompensated liver cirrhosis// International journal of hepatology. - 2011. - Vol. 2011. – P. 74-78.
9. Lisman T., Robert J. Porte. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. //Blood/- 2010. –vol 116 №6 P. 878-885.
10. Monroe D.M. The coagulation cascade in cirrhosis //Clin Liver Dis. – 2009. – Vol. 13 (1). – P. 1–9. ,
11. Pluta A, Gutkowski K, Hartleb M. Coagulopathy in liver diseases. //Advanced in Medical Sciences. – 2010. – Vol. 55 (1). –P. 16-21.
12. Tripodi A. Hemostasis abnormalities in cirrhosis // Curr Opin Hematol. – 2015. – Vol. 22. – P. 406.].

**“Sharq” NMAK**  
**100000. Toshkent sh., Buyuk Turon, 41**  
**Adadi 100 nusxa. Foydalanish muddadi cheklanmagan.**  
**TSt 29-036:2009.**