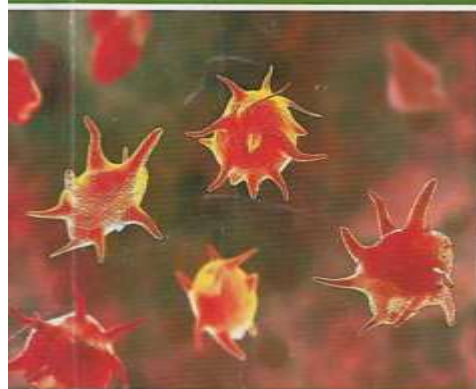


**МИНЕСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
Андижанский государственный медицинский институт**



**ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТОВ БАРБАРИСА
ОБЫКНОВЕННОГО НА ТРОМБОЦИТОПОЭЗ**



**УМУРЗАКОВА РОХИЛАХОН ЗОКИРОВНА
МОНОГРАФИЯ**



АНДИЖОН - 2022

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

РЕСПУБЛИКА УЗБЕКИСТАН

Ақдонианисийи гоку дарт везирлиги

Медицинский институт

«УТВЕРЖДАЮ»

**Начальник Управления науки
и образования д.м.н., профессор**



Исмоилов У.С.

2022 г.

Умурзакова Р.З.

**ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТОВ БАРБАРИСА ОБЫКНОВЕННОГО
НА ТРОМБОЦИТОПОЭЗ**

(монография)



Ташкент-2022 г.

Составитель:

Умурзакова Р.З.

доцент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии Андижанского государственного медицинского института.

Рецензенты:

Аляви А.Л.

Профессор республиканского специализированного научно-практического медицинского центра терапии и медицинской реабилитации

Салахиддинов З.С.

Заведующий кафедрой Подготовки врачей общей практики, д.м.н., профессор

Монография посвящена изучению влияния препаратов барбариса обыкновенного на тромбоцитопоз и выяснен сложный механизм их действия, а также изучен характер влияния препаратов барбариса обыкновенного на тромбоцитопоз у экспериментальных животных. Препарат увеличивает выработку тромбоцитопэтинов, играющих главную роль в регулировании роли тромбоцитопэза. Это доказано биологическим методом. Установлено, что у больных с ИТП и симптоматической тромбоцитопенией под влиянием барбариса обыкновенного повышается адгезивно-агрегационная активность, понижается дезагрегационная способность тромбоцитов, укорачивается время кровотечения, ускоряется время свертываемости капиллярной крови.

Предназначена для гематологов, гепатологов, терапевтов, слушателей ФУВ, преподавателей и студентов медицинских вузов.

Методическая рекомендация рассмотрена и утверждена на Совете АГМИ от « 29 » 06 2022 года. Протокол № 13.

Секретарь Совета АГМИ, к.м.н., доцент **Н.А.Насриддинова**

Аннотация

Мазкур монография оддий зирк препаратларининг тромбоцитопозга таъсирини ўрганишга ва уларнинг таъсир қилишнинг мураккаб механизмларини ёритишга бағишланган. Монографияда клиник ва экспериментал равишда оддий зирк препаратларининг тромбоцитопозга таъсири аниқланган, биринчи марта оддий зирк препаратларини тромботцитопозга стимулловчи сифатида қўлланлиши илмий асосланган. Экспериментал маълумотлар асосида турли хил сабаблар орқали келиб чиқадиган тромботцитопения билан оғриган беморларни оддий зирк препаратлари билан даволашнинг янги усули ишлаб чиқилган. Муаллиф экспериментал ва биологик татқиқот орқали оддий зирк препаратлари қон зардобида тромботцитларни стимулловчи омил - тромботцитопозтинни оширишини исботлади. ИТП ва симптоматик тромботцитопения билан оғриган беморларда оддий зирк препаратлари таъсирида тромботцитларнинг адгезияси (томирлар деворига ёпишиши) ва агрегацияси (бир-бирига ёпишиш) фаоллиги ошиши, тромботцитларни дезагрегацияси (парчаланлиш қобилияти пасайиши) ҳамда қон кетиш вақти ва капилляр қон ивиш вақти тезлашиши асослаб берилди. Монографияда келтирилган “Оддий барбарис препаратларинг тромбоцитопозга таъсири” долзарб ва амалий ахамиятга эга бўлиб, ҳар хил турдаги тромботцитопения билан оғриган беморларни даволашда ёрдам беради. Ушбу монография гематолог, гепатолог, терапевт, малака оширувчи УАШ шифокорлари, тиббиёт, фармацевтика олий таълим ўқитувчилари ва талабаларига мўлжалланган.

Аннотация

В данной монографии представлены результаты специального клинико-экспериментального изучения влияния препаратов барбариса обыкновенного на тромбоцитопоз и выявлены сложные механизмы их действия, а также изучен характер влияния препаратов барбариса обыкновенного на тромбоцитопоз у экспериментальных животных. Препарат увеличивает выработку тромбоцитопозтинов, играющих главную роль в регулировании тромбоцитопоза. Это доказано биологическим методом. Установлено, что у больных с ИТП и симптоматической тромбоцитопенией под влиянием барбариса обыкновенного повышается адгезивно-агрегационная активность, понижается дезагрегационная способность тромбоцитов, укорачивается время кровотечения, ускоряется время свертываемости капиллярной крови.

В монографии приводятся результаты исследования о взаимосвязях изменений состояния мегакариоцитарно-тромбоцитарного ростка кроветворения под влиянием препаратов барбариса обыкновенного. Исходя из полученных результатов, можно говорить о том, что флора Узбекистана богата лекарственными растениями, одним из них является барбарис обыкновенный. Данная монография предназначена для гематологов, гепатологов, терапевтов, слушателей ФУВ, преподавателей и студентов медицинских и фармацевтических высших учебных заведений.

Annotation

This monograph by R.Z. Umurzakova is devoted to the study of the effect of common barberry preparations on thrombopoiesis and the explanation of the complex mechanisms of their action. The monograph clinically and experimentally established the effect of common barberry preparations on thrombocytopoiesis and scientifically substantiated the use of common barberry preparations as a thrombocytopoiesis stimulator. On the basis of experimental data, a new method for the treatment of patients with thrombocytopenia of various origins with preparations of common barberry has been developed. The author experimentally and biologically proved that preparations of common barberry increase the platelet-stimulating factor, thrombocytopoietin, in the blood serum.

It has been established that in patients with ITP and symptomatic thrombocytopenia, under the influence of common barberry, adhesive-aggregation activity increases, platelet disaggregation ability decreases, bleeding time shortens, and capillary blood clotting time accelerates.

Thrombocytopenia of various origins is known as a fairly common disease that affects mainly people of young, working age, mainly up to 40 years. The main manifestation of thrombocytopenia is bleeding of the microcirculatory type, characterized by nasal, gingival, gastrointestinal, uterine bleeding. The most dangerous are intracranial hemorrhages, in which a fatal outcome is often observed. The flora of Uzbekistan is rich in wild, useful plants. Studying the flora allows you to identify the most valuable of them for actual use. One of these plants is the common barberry.

ВВЕДЕНИЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ. Проблема кровотечения была и остается актуальной задачей современной медицины, так как кровотечение является одним из грозных осложнений при различных заболеваниях и состояниях организма: в гематологии, акушерской патологии, хирургии, инфекционных заболеваниях, оториноларингологии, при передозировке антикоагулянтов прямого и непрямого действия, при ранениях, диссеминированном внутрисосудистом свертывании крови; желудочно-кишечных, маточных, раневых, паренхиматозных кровотечениях, которые требуют от врачей своевременного вмешательства и применения эффективных и надежных гемостатических средств общего и местного действия [23,40,141].

Известно, что 85% наблюдаемых во врачебной практике кровотечений обусловлены снижением числа тромбоцитов или их функциональной недостаточностью. Химизация и индустриализация народного хозяйства ведут к резкому увеличению заболеваний, связанных с нарушением тромбоцитопоза [16,64,163].

Геморрагический синдром - одно из ведущих клинических проявлений ряда заболеваний системы крови [14,31,98]. Геморрагические диатезы встречаются у детей, молодых женщин, а также в детородном возрасте [23], кроме того, в наиболее трудоспособном возрасте, что, в свою очередь, имеет большую медицинскую и социальную значимость данной проблемы.

Специфические средства для лечения заболеваний, связанных с нарушениями тромбоцитарно - мегакариоцитарной системы, отсутствуют. Используемые в настоящее время в клинике средства для лечения таких заболеваний не всегда эффективны и нередко опасны из-за ряда осложнений. Недостаточность применяемой терапии и обширность заболеваний, сопровождающихся тромбоцитопенией, делают понятным и оправданным поиск новых высокоэффективных специфических средств, способных регулировать тромбоцитопоз.

Одним из перспективных направлений в лечении различных заболеваний, в том числе и тромбоцитопений, является применение лекарственных средств растительного происхождения. Преимущества лечения лекарственными растениями проявляются в том, что они малотоксичны и бесконфликтно входят в живую клетку. Поэтому поиск и применение лекарственных средств из отечественной флоры оправдан.

Флора Узбекистана богата дикорастущими, полезными растениями, изучение которых позволяет выявить наиболее ценные из них для

фактического использования. Одним из таких растений является барбарис обыкновенный (*B. Vulgaris*). На его целебные свойства, в том числе и кровоостанавливающие, указывал еще Абу Али ибн Сина (Авиценна)[4]. Алкалоид берберин, настойки и отвар барбариса обыкновенного применяются для остановки маточных кровотечений [6], что позволяет предположить его стимулирующее влияние на тромбоцитопозз.

Монография посвящена исследованию изучения влияния препаратов барбариса обыкновенного на тромбоцитопозз и выяснению сложного механизма их действия.

Для достижения этой цели поставлены следующие задачи:

а) изучить характер влияния препаратов барбариса обыкновенного на тромбоцитопозз у экспериментальных животных;

б) изучить действие препаратов барбариса обыкновенного на количество тромбоцитов в периферической крови крыс;

в) изучить влияние препаратов барбариса обыкновенного на количество мегакариоцитов костного мозга крыс;

г) изучить возможный механизм действия препаратов барбариса обыкновенного на тромбоцитопозз.

Изучать влияние препаратов барбариса обыкновенного на количество тромбоцитов в периферической крови у больных с тромбоцитопенией различного происхождения:

а) у больных с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой (ИТП);

б) у больных с анемиями с симптоматической тромбоцитопенией;

в) у больных с депрессией кроветворения;

г) у больных со злокачественными лимфомами;

д) у больных с заболеванием печени с симптоматической тромбоцитопенией.

Изучить влияние препаратов барбариса обыкновенного на адгезивно-агрегационную и дезагрегационную функции тромбоцитов.

Изучить влияние препаратов барбариса обыкновенного на первичное время кровотечения и на время свертываемости капиллярной крови.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА. Настоящая работа является первой попыткой клинико-экспериментального изучения влияния препаратов барбариса обыкновенного на тромбоцитопозз.

Впервые научно обосновано применение препаратов барбариса обыкновенного в качестве стимулятора тромбоцитопозза.

На основании экспериментальных данных разработан новый способ лечения больных тромбоцитопенией различного генеза препаратами

барбариса обыкновенного.

Установлено, что у больных с ИТП и симптоматической тромбоцитопенией под влиянием препаратов барбариса обыкновенного повышается адгезивно - агрегационная активность, понижается дезагрегационная способность тромбоцитов, укорачивается первичное время кровотечения, ускоряется время свертываемости капиллярной крови.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ РАБОТЫ. В результате выполненных экспериментально-клинических исследований было обнаружено высокое тромбоцитостимулирующее действие препаратов барбариса обыкновенного, на что получено решение патентной экспертизы НИИГПЭ и выдан Патент № 4847262/14/072383 от 02.07.90 г. «Стимулятор тромбоцитопоэза».

Получены удостоверения на рационализаторские предложения за № 1990 от 23.05.90 г. "Способ лечения тромбоцитопенического симптома»,

№927 от 19.06.1991г.» "Применение препаратов барбариса обыкновенного у больных с тромбоцитопенией", №929 от 21.06.1991г. «Фитотерапия при тромбоцитопенической пурпуре у детей».

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ МОНОГРАФИИ:

Препараты барбариса обыкновенного (берберин бисульфат и отвар корня барбариса) стимулируют тромбоцитопоэз, повышают функциональную активность тромбоцитов, укорачивают время кровотечения, ускоряют время свертываемости крови;

Препараты барбариса обыкновенного повышают в сыворотке крови тромбоцитостимулирующий фактор-тромбоцитопоэтины;

Сравнительный анализ влияния на тромбоцитопоэз берберина бисульфата и отвара корня барбариса обыкновенного, по сравнению с традиционными методами, средствами для лечения больных тромбоцитопениями показал преимущество предлагаемых нами препаратов барбариса обыкновенного, что позволяет рекомендовать их в качестве стимуляторов тромбоцитопоэза.

АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ: Фрагменты диссертации доложены на Всесоюзной научной конференции "Активатор кроветворения и радиорезистентность организма" (Обнинск,1990), на съезде молодых ученых Узбекистана (Андижан.1991), на Всесоюзной научно-практической конференции лимфологов (Андижан.1991).

ОБЪЕМ И СТРУКТУРА МОНОГРАФИИ: Монография изложена на страницах машинописного текста; состоит из введения, шести глав, выводов, указателя литературы, включающего 83 отечественных и 94 иностранных авторов. Работа иллюстрирована 20 таблицами.

ГЛАВА I РОЛЬ ТРОМБОЦИТОВ В ГЕМОСТАЗЕ (Обзор литературы)

I.I. Современные представления о тромбоцитах и их функции.

В нормальных условиях тромбоциты циркулируют в кровотоке в виде округлых или овальных дисковидной формы пластинок диаметром от 2 до 5 мкм., ограниченных трехслойной мембраной толщиной 8 мкм, в которых можно различить периферическую бесструктурную зону, окрашенную в голубой цвет - гиломер и зернистую центральную - грануломер [35,64].

На поверхности тромбоцитов имеется отрицательный заряд, препятствующий их агрегации друг с другом, адгезии к эндотелию сосудов и к другим элементам крови. Факторы, уменьшающие заряд пластинок, в значительной мере нарушают биоэлектрическое равновесие в системе крови - сосудистая стенка и стабильность суспензии форменных элементов, что, в конечном счете, безусловно, приводит к их внутрисосудистой агрегации [17,22,127]. Соединения, несущие положительный заряд, например, полилизин, также способствуют склеиванию тромбоцитов, по-видимому, повышение отрицательного заряда пластинок должно способствовать устойчивости их состояния, и это предположение может явиться одним из путей регуляции функциональной активности тромбоцитов [27,35,64,163].

Установлено, что недавно отшнуровавшиеся от мегакариоцитов и поступившие в кровоток тромбоциты, отличаются очень крупными размерами, которые в физиологических условиях обладают большим метаболическим потенциалом и большей способностью к гомеостатическим реакциям. Крупные формы тромбоцитов (мегатромбоциты) обладают повышенной адгезивной и агрегационной способностью, высоким уровнем окислительного фосфорилирования, более высоким содержанием гликогена [17,35,57].

Наряду с мегатромбоцитами имеются и мелкие формы кровяных пластинок, которые освобождают незначительное количество фактора 4 и имеют меньший метаболический потенциал и более низкую, по сравнению с мегатромбоцитами, функциональную активность.

Отмечена прямая корреляция между количеством крупных форм тромбоцитов в периферической крови и количеством мегакариоцитов в костном мозге при гематологических заболеваниях, связанных с повышенной деструкцией и утилизацией тромбоцитов [27,39, 98].

Тромбоциты не только образуют тромб на первом этапе гемостаза, но и активно участвуют во всех этапах коагуляции. Им принадлежит важная роль в ретракции кровяного сгустка, которая осуществляется с помощью тромбоцитарного фермента тромбостенина [50,102]. Предполагается участие тромбоцитов в воспалительных и иммунологических реакциях [16,24,76], кроме этого, тромбоциты способны высвобождать субстанции, которые повышают сосудистую проницаемость и участвуют в защитной реакции организма [15,24,115]. Повышение функциональной активности тромбоцитов приводит их к внутрисосудистой агрегации, тромбозам и тромбоэмболиям, а понижение количества тромбоцитов к кровотечениям [107,110,132].

Сильными физиологическими активаторами агрегации тромбоцитов являются АДФ из поврежденной сосудистой стенки и эритроцитов в зоне гемостаза, а также адреналин, тромбин и ряд других субстанций. D.Aranson (1976) приводит доказательства многостадийности действия тромбина.

Оно начинается с освобождения из фибриногена пептидов А и Б, а затем активного пептида из каталитических субъединиц фактора XIII. Это, в свою очередь, увеличивает активность факторов V и VII, в результате чего происходит возбуждение процессов, приводящих к агрегации тромбоцитов и реакции освобождения [17,35,54].

В процессе образования тромбоцитарного тромба большую роль играет АДФ [55,64,163]. Источником АДФ служит неповрежденная стенка сосуда, клетки эндотелия и эритроциты, подвергающиеся мацерации в зоне гемостаза. Больше всего АДФ выделяют в окружающую среду сами тромбоциты, что обозначается как «реакция освобождения» [50,61,115].

При небольшой концентрации АДФ агрегация протекает поэтапно: начальная фаза, изменение форм тромбоцитов, агрегация, дезагрегация и возвращение к исходной чувствительности АДФ.

Увеличение концентрации АДФ приводит к агрегации, которая происходит с большой скоростью и носит необратимый характер. Эта заключительная фаза связана с «реакцией освобождения» и зависит от ионов кальция и плазменного кофактора. Кофактором АДФ-агрегации является фибриноген. При избытке ионов кальция происходит ингибирование АДФ-агрегации. Для агрегации необходимы ионы магния.

Экспериментально доказано, что АДФ изменяет форму клеток и под ее действием происходит агрегация и освобождение арахидоновой кислоты. Степень воздействия АДФ может быть различной; если синтез простагландинов и тромбоксана ингибирован, то АДФ влияет на изменение формы и агрегацию тромбоцитов. Серотонин обладает менее выраженным действием, чем АДФ, и вызывает изменение формы клетки и обратимую реакцию. И только тромбин и коллаген приводят к секреции веществ из агранул и осуществляют «основную реакцию» тромбоцитов на наиболее важном этапе тромбообразования и остановке кровотечения [50,102,109].

"Реакция освобождения" протекает в две фазы: первая - из тромбоцитов секретруется серотонин, АДФ, адреналин, липопротеидный фактор 3, антигепариновый фактор 4 и др. Во второй фазе адениннуклеотиды и кислые гидролазы. Механизм регуляции первой и второй фаз "реакции освобождения" различны, о чем свидетельствует тот факт, что оказывает выраженное влияние на торможение "реакции освобождения" (первая фаза) и не влияет на вторую фазу [55,163].

Процесс регуляции "реакции освобождения" сложен и недостаточно изучен. В ряде наследственных и приобретенных форм патологии тромбоцитов, относящихся к «деагрегационным тромбоцитопатиям», нарушена первая фаза "реакции освобождения", что обрывает процесс агрегации тромбоцитов на самых ранних этапах формирования гемостатической пробки. Для этих форм характерно исчезновение второй волны агрегации под воздействием АДФ и адреналина. При других формах тромбоцитарного гемостаза, например, при тромбостении Гланцмана, нарушена агрегация, но в значительной мере сохранена "реакция освобождения" при контакте тромбоцитов с коллагеном. При некоторых видах патологии тромбоцитов нарушается вторая фаза "реакции освобождения" [18, 61, 67].

Наряду со стимуляцией гемостатической функции тромбоцитов предполагается существование механизмов, подавляющих их активность [35,110]. Ингибиторам адгезии и агрегации тромбоцитов является простагландин (ПГ₂) – продукт интимы и других слоев сосудистой стенки. ПГ₂ тормозит образование пристеночного тромба за счет подавления адгезии агрегации тромбоцитов. Ингибирующий эффект ПГ₂ связан его стимулирующим влиянием аденилатциклазы тромбоцитов, вызывающей увеличение базального циклического АМФ (ЦАМФ). Кроме того, ПГ₂ препятствует изменению формы тромбоцитов, что является необходимым условием для адгезии и агрегации [121,142,166].

К гемостатической функции тромбоцитов относятся и сократительные свойства. Эти свойства способствуют дальнейшему уплотнению тромба. К элементам сократительной системы тромбоцитов относятся микротрубочки, микрофиламенты и субмембранные филаменты. Периферические микротрубочки поддерживают дисковидную форму циркулирующих тромбоцитов [141], принимают участие в сдвиге гранул к центру тромбоцита под действием агрегирующих агентов и этим способствуют выбросу гранул [109].

Многочисленными исследованиями было доказано наличие в тромбоцитах актомиозиноподобного белка, названного тромбостенином и отнесенного к группе сократительных протеинов [79,116].

Электронно-микроскопические исследования показали, что часть тромбостенина находится в цитоплазме, а часть его связана с поверхностной мембраной клетки [64,126,152]. Мембранный тромбостенин называют тромбостенином S. Он составляет 6-10%, а цитоплазматический тромбостенин С- 90-94% всего количества сократительного белка кровяных пластинок [167].

Тромбостенин может присутствовать в тромбоцитах в релаксированном и сжатом состояниях. Электронно-микроскопические исследования показали, что тромбостенин в виде фибрилл прикрепляется к цитоплазме клеточной мембраны тромбоцитов.

Имеются сведения об образовании тромбостенина в мегакариоцитах, он может синтезироваться в тромбоцитах при помощи РНК-переносчика, несмотря на отсутствие в этих клетках ядра [17, 22,35].

Изучение физико-химических свойств тромбостенина позволило отнести его к группе актомиозин подобных белков. Тромбостенин состоит из 2-х субъединиц, одна из которых является аналогом актина (тромбостенин А), другая - миозина (тромбостенин М). Под действием ионов Са, Mg и АТФ тромбостенин в релаксированной нерастворимой форме приобретает сократительную активность [50,106]. Тромбостенин играет немаловажную роль при осуществлении всех ступеней первичного гемостаза. При активации тромбоцитов тромбостенин инициирует сократительный вклад с участием ионов Са. Он служит рецептором для тромбина, который вызывает реакцию освобождения и агрегацию тромбоцитов [107,126]. При сокращении тромбостенина происходит сближение тромбоцитов в агрегате, который еще больше уплотняется и становится непроницаемым для крови [147].

Ретракция кровяного сгустка является завершением сложного комплекса биохимических, морфологических и динамических превращений

в процессах гемокоагуляции, гемостаза и фибринолиза. Показано, что основную роль в процессе ретракции играют тромбоциты, содержащие тромбостенин- актомиозиноподобный белок, способный сокращаться [155].

В ретракции сгустка различают две фазы - физическую и химическую. Физическая ретракция-это механическое прилипание тромбоцитов структурных элементов сгустка, и начинается она сразу же после окончания химических процессов - образование фибрина тромбоцитарной структуры (ФТС). Химическая фаза разворачивается сразу с началом свертывания крови [22,79,145]. Ретракция сгустка зависит от среды ионов, где образуется ФТС. Ионы К, Na, Mg повышают ретракцию сгустка крови, а ионы Са, в зависимости от концентрации, стимулируют ретракцию плазменного сгустка, либо тормозят ее [24,145].

Ретракция ФТС кровяного и плазменного сгустков способствует более быстрому процессу остановки кровотечения, а также быстрой репарации ран и тканей [145].

Тромбоцитам свойственны так же адсорбционная и транспортная функции. Адсорбционная активность тромбоцитов связана с их морфологической целостностью, поэтому некоторые исследователи рассматривают ее как один из показателей жизнеспособности клетки [42,137].

Адсорбционная активность тромбоцитов позволяет этим клеткам концентрировать на своей поверхности значительное количество активных факторов свертывающей системы крови, а также другие эндогенные факторы пластинок.

Известно, что тромбоциты активно поглощают из окружающей среды и концентрируют в своих гранулах многие биологически активные вещества (адреналин, норадреналин), другие вещества, преимущественно белковой природы, обволакивают тромбоциты тонким наружным слоем, образуя слой плазматической атмосферы [35,154]. Вглубь тромбоцитов проникают ветвящиеся каналы, основной функцией которых является транспортировка веществ между тромбоцитами и плазмой крови [27,141].

В последние годы большое внимание уделяется изучению роли тромбоцитов в иммунных реакциях организма. Иммунные комплексы (антиген-антитело) могут вызывать выброс катехоламинов и адениннуклеотидов, агрегацию тромбоцитов, формирование агрегатов с участием ионов кальция при температуре 37°C. Это свидетельствует о наличии в тромбоцитах рецепторов к иммунным агентам [53,95,112].

Иммунные реакции влияют на уровень тромбоцитов в кровотоке, может развиваться тромбоцитопения без активации коагулирующей

системы крови и повреждения сосудистой стенки. Клинические наблюдения показали, что тромбоцитопения при вирусных инфекциях и повышенной чувствительности к лекарственным средствам обусловлена циркулирующими в кровотоке комплексами антиген-антитело [106,110,133].

"Реакция освобождения", возникающая в ответ на иммунные реакции, сопровождается реакцией выброса и не зависит от наличия ионов кальция [113].

Наличие в тромбоцитах акцепторов кислорода, железа, меди позволило предположить, что тромбоциты являются активаторами дыхательных групп и групп системы дегидрогеназ. Подтверждением этого послужил спектральный анализ тромбоцитов, который выявил полосы поглощения, характерные для дыхательных ферментов. Была показана способность экстракта тромбоцитов окислять восстановленный гидросульфатом цитохром. Вышеизложенное позволяет заключить, что тромбоцитам свойственны очень важные для нормальной жизнедеятельности организма функции, нарушение которых приводит к различным тромбоцитопениям, тромбоцитопатиям и различным видам кровотечений.

1.2. Тромбоцитопении различного происхождения, способы их лечения

Тромбоцитопения-это уменьшение количества тромбоцитов в периферической крови, возникающая при различных заболеваниях и патологических состояниях. Она обычно проявляется повышенной кровоточивостью, так как тромбоциты участвуют в процессе гемостаза. Уменьшение числа тромбоцитов часто сочетается с изменениями их структуры и функции. Выделяют наследственные и приобретенные, иммунные и неиммунные формы тромбоцитопении.

Иммунные формы тромбоцитопении разделяют на четыре группы:

Аллоиммунные, при которых разрушение тромбоцитов связано с несовместимостью по одной из групповых систем крови, либо в связи с трансфузией реципиенту чужих тромбоцитов при наличии к ним антител, либо в связи с проникновением антител к ребенку от матери, предварительно иммунизированной антигеном, отсутствующим у нее, но имеющимся у ребенка.

Трансиммунные, при этом аутоантитела матери, страдающей аутоиммунной тромбоцитопенией, проникают через плаценту и вызывают тромбоцитопению у ребенка.

Гетероиммунные, связанные с нарушением антигенной структуры тромбоцита под влиянием вируса или появлением нового антигена или гаптена.

Аутоиммунные, связанные с выработкой в организме антител против собственных аутоантигенов.

Иммунные формы тромбоцитопении встречаются наиболее часто, причем, у детей чаще - гетероиммунные варианты, у взрослых - аутоиммунное.

Иммунные формы тромбоцитопении в зависимости от того, против какого антигена направлены антитела, можно разделить на следующие группы:

- а) антитела против антигена тромбоцитов;
- б) антитела против антигена мегакариоцитов;
- в) против антигена общего предшественника тромбоцитов, лейкоцитов и эритроцитов.

По некоторым данным [12,29,95] на 100000 населения приходится 4,5 лиц мужского пола и 7,5 лиц женского пола, страдающих аутоиммунной тромбоцитопенией, которую часто называют идиопатической тромбоцитопенической пурпурой (ИТП). Причиной возникновения ИТП большинство клиницистов считает срыв иммунологической толерантности [51, 95, 151].

Отдельные исследователи [2, 6, 124] доказывают существование определенной генетической предрасположенности к аутоиммунным заболеваниям крови, в частности ИТП.

Исследования с меткой тромбоцитов показали, что во всех случаях тромбоцитопенической пурпуры отмечается резкое укорочение продолжительности жизни тромбоцитов до нескольких часов вместо 7-10 дней [106,115]. Увеличение количества мегакариоцитов и гиперпродукция тромбоцитов связаны с увеличением количества тромбоцитопоэтинов в ответ на низкое количество тромбоцитов.

Кроме тромбоцитопоэтина, у больных с ИТП, обнаружен тромбоцитопенический фактор, названный тромбоцитопенином. У больных ИТП количество тромбоцитопенинов повышено. Считают, что ИТП представляет собой аутоиммунное заболевание системы крови, связанное с аутоантителами, обуславливающими разрушение тромбоцитов [35, 64, 163].

По мнению Vach J.K., аутоиммунность - парадоксальный физиологический феномен, который лежит в основе многих тяжелых заболеваний. В патогенезе этих болезней может быть сохранение физиологической аутоиммунной или появление аутореактивных клонов,

продуцирующих антитела [97,175].

Изучая механизм появления антитромбоцитарных антител, многие исследователи доказали, что антитромбоцитарный фактор представляет собой не иммунный комплекс, а антитело-неспецифический, связывающийся с рецептором тромбоцитов F фрагмент IgG [97, 101,151].

Исследованиями Oda K. (1989) показано, что количественный анализ уровня антитромбоцитарных антител и их специфичность подтверждают предположение о том, что аутоантитела при ИТП вырабатываются не по отношению к какому-либо одиночному белку, а обладают специфичностью ко многим АГТ, включающим как белки, так и липидные компоненты.

Способность тромбоцитарных антител специфически, связываться мегакариоцитами обусловлена наличием общих антигенных детерминант у тромбоцитов и мегакариоцитов [109,139,144].

Было установлено, что селезенка является основным местом выработки антитромбоцитарных антител, они были элюированные из экстрактов селезенки [59,113,116]. Авторы пришли к выводу, что в результате культивирования срезов селезенки в среде, содержащей меченые аминокислоты, вырабатывается глобулин, который в 5 раз более активно адсорбируется на поверхности донорских тромбоцитов, чем глобулин, полученный при культивировании срезов контрольных селезенок.

После удаления селезенки у больных с ИТП основным местом образования антитромбоцитарных антител (50% случаев), как это установлено рядом исследований, является костный мозг [2,59,130]. Деструкция тромбоцитов происходит в трех органах ретикуло-эндотелиальной системы: селезенке, печени и костном мозге. При ИТП антитела направлены против антигенов тромбоцитов и мегакариоцитов, но в костном мозге может иметь место, как деструкция тромбоцитов, так и подавление тромбоцитопоэза. При ИТП продуцируется в 4-5 раз больше тромбоцитов по сравнению с нормой, а в циркуляцию поступает только их половина, что означает наличие внутри костномозгового разрушения тромбоцитов. Не останавливаясь подробно на существующих многочисленных гипотезах о возникновении аутоиммунной тромбоцитопении, можно отметить, что в настоящее время наиболее вероятным считается мнение, согласно которому, в основе патологического процесса большинства форм аутоиммунной тромбоцитопении лежит срыв иммунологической толерантности к собственному антигену [37,38,63].

Клиническая картина ИТП хорошо изучена и детально описана многими клиницистами [62,82,146,159]. Тромбоцитопенический геморрагический синдром характеризуется кожными кровоизлияниями,

кровотечениями слизистых оболочек. Кожные кровоизлияния могут иметь вид экхимозов, они чаще наблюдаются на конечностях, туловище (главным образом, на его передней поверхности), часто отмечаются кровоизлияния в местах инъекций.

Петехиальные высыпания чаще возникают на ногах. Кровоизлияния бывают иногда на лице, в конъюнктиве глаз, на губах. Появление таких геморрагических высыпаний считается серьезным симптомом, свидетельствующим о возможности кровоизлияний в мозг.

Геморрагический синдром является ведущим при ИТП и проявляется чаще с момента возникновения болезни. Больные поступают в клинику в разгаре болезни, что определяет тяжесть их состояния [8, 117, 156].

Клинические проявления зависят от формы болезни. Различают острую и хроническую формы ИТП. По мнению большинства клиницистов [12, 84, 156] к хронической форме относятся заболевания продолжительностью более 6 месяцев.

Некоторые авторы [7,23,56] указывают, что под хронической формой идиопатической тромбоцитопении подразумевается по существу аутоиммунная, а под острой формой - гетероммунная тромбоцитопения; но они допускают, что гетероммунная тромбоцитопения может иметь хроническое течение и, наоборот, у половины больных аутоиммунной тромбоцитопенией первые клинические проявления были острыми [1,16,55]. Острое начало хронической формы ИТП сопровождается иногда повышением температуры до 37-38°C, общим недомоганием, вялостью, ухудшением аппетита. Затем присоединяются кожные геморрагии или кровотечения из носа, десен и из других органов.

Появление обильных геморрагий, особенно в нетипичных местах - головная боль, тошнота, рвота, первые проявления пареза и паралича - считаются серьезными симптомами, свидетельствующими о возможности кровоизлияния в мозг [12,31,52]. Поражение нервной системы при тромбоцитопенической пурпуре может зависеть как от кровоизлияний, так и от тяжелой алергизации мозга, иногда оно может быть первым симптомом болезни [84,106,112].

Кровотечения - второй по частоте симптом ИТП, где наиболее часто встречаются носовые кровотечения (40% больных с острыми и 75% - с хроническими течениями ИТП, реже - кровотечения из десен (4,8%), желудочно-кишечные (8,4%), гематурия (9,6%) [48,108].

Нередко проявлением ИТП является кровотечение из лунки зуба.

У девочек, достигших полового созревания, часто ИТП проявляется (80%) мено-метрорагиями. Кровотечения нередко приводят к анемии.

Метрорагии продолжаются, как правило, от 2-х до 4-х недель, и с трудом купируются. Желудочно-кишечные кровотечения у больных могут привести не только к анемии, но даже к летальному исходу [95,120,137].

Наблюдения за больными ИТП показали, что пробы на ломкость капилляров часто положительны, так как тромбоциты не могут свою ангиотрофическую функцию [24,76,155]. В периферической крови регистрируется снижение числа тромбоцитов при нормальном или повышенном содержании плазменных факторов свертывания. Содержание эритроцитов и гемоглобина может быть нормальным. Иногда наблюдается постгеморрагическая анемия [23,31,137]. Этим же автором было установлено, что морфология эритроцитов зависит от того, имеется ли у больного анемия и какого она характера. Степень увеличения количества ретикулоцитов в крови зависит от интенсивности кровопотери или гемолиза. Содержание лейкоцитов у большинства больных нормальное или несколько увеличенное. Лейкопения наблюдается при поражении двух или трех ростков кроветворения. У части больных выявляется эозинофилия, подтверждением больных играет роль аутоаллергизации. В костном мозге у большинства больных отмечается увеличение количества мегакариоцитов с преобладанием молодых форм, но иногда их количество находится в пределах нормы и лишь при обострении болезни иногда может наблюдаться временное снижение количества мегакариоцитов вплоть до полного их исчезновения. Время кровотечения часто бывает удлинённым. Ретракция кровяного сгустка замедляется. Свертываемость крови у большинства больных нормальная. Нередко при аутоиммунной тромбоцитопении наблюдаются функциональные нарушения тромбоцитов: у ряда больных уменьшается адгезия их к стеклу, снижается агрегация тромбоцитов, вызываемая АДФ, тромбином, коллагенами [17,35,55,147].

Тромбоцитопения нередко сопровождается наследственными или врожденными дефектами структуры и функции тромбоцитов, чаще связанные с недостаточностью (неполноценностью) ферментов или оболочек. К таковым относится синдром Бернара-Сулье [16,24]. Его признаками являются гигантские формы тромбоцитов, отклонения в активности фактора 3, отсутствие в цитоплазматической оболочке мегакариоцитов и тромбоцитов гликопротеида, взаимодействующего с ФВ (фактор Виллебрада), УШ, У, XII факторами свертывания крови, нарушение ультраструктуры мембраны. Продолжительность жизни тромбоцитов укорочена при сохраненной их продукции, поэтому развивается умеренная тромбоцитопения с небольшими геморрагиями.

При наследственном, сцепленном с X-хромосомой синдроме Вискота-Олдрича тромбоцитопения, напротив, сочетается с микроформами тромбоцитов, нарушена реакция освобождения, агрегационная способность и др. Количество мегакариоцитов нормально или повышено. Из других признаков болезни можно назвать экзему, дефицит IgM и IgA, неполноценность малых Т-лимфоцитов, атипичные плазматические клетки, экстрамедуллярный гемопоэз, главным образом, в лимфатических узлах и селезенке [82,96,166].

Тяжелая тромбоцитопения (амегакариоцитарная тромбоцитопения), встречающаяся редко у новорожденных, возникает при наследственном дефиците мегакариоцитов, сочетается с билатеральной аплазией лучевых костей, почечными или сердечными аномалиями [11,24,82]. Наблюдается наследственная тромбоцитопения с крупными тромбоцитами. Это, так называемая форма "Семейная макротромбоцитопения", связанная со снижением гликолизированного гликопротеида IV мембраны тромбоцитов [17,37,97].

Приобретенная тромбоцитопения может быть обусловлена снижением продукции этих клеток (гипоплазия кроветворения), повышением разрушения под влиянием иммунного конфликта или химических соединений, в том числе, лекарственных средств, особенно при назначении гепарина [105,111,152], повышенным потреблением тромбоцитов (ДВС синдром), механической травмой тромбоцитов, искусственным кровообращением и др. [110,113,139].

Приобретенная тромбоцитопения отмечается также при шоковых состояниях, при этом тромбоциты задерживаются в сосудах брюшной полости, т.е. наблюдается перераспределение концентрации кровяных пластинок. При ДВС синдроме тромбоцитопения связана с разрушением тромбоцитов фибрином в процессе полимеризации и в силу их выраженной агрегации и адгезии, в сосудистой стенке. При ДВС синдроме в фазе декомпенсации количество тромбоцитов падает ниже уровня $100,0 \times 10^9/\text{л}$ [38,67,110].

Особенно выражена тромбоцитопения при сепсисе, вызванном грамотрицательными бактериями. В этом случае тромбоциты связываются с эндотоксинами и антителами и быстро выводятся из кровотока.

Потребление тромбоцитов может наблюдаться при операциях с использованием аппарата искусственного кровообращения, мембраны которого постепенно покрываются тромбоцитами. Выраженная тромбоцитопения может возникать в ходе гемодиализа, а также при использовании аппаратов сердца, легких. В последнем случае

тромбоциты откладываются как в оксигенаторе, так и в системе экстракорпорального кровотока. При длительном подключении больного к аппарату сердца, легких могут возникнуть геморрагические осложнения, обусловленные вторичной тромбоцитопенией [85,124,129].

В литературе имеется сообщение о посттрансфузионной транзиторной тромбоцитопенической пурпуре, возникающей через неделю после переливания крови и длящейся 20-25 дней [38].

Имеются данные о том, что выраженное снижение числа тромбоцитов наблюдается у 1/4 всех обследованных лиц на СПИД [174].

Приводятся данные обследования 33 сексуально активных мужчин-гомосексуалистов с тромбоцитопенической пурпурой и 23 больных с аутоиммунной тромбоцитопенической пурпурой (ИАТП) [68,112,162].

Оказалось, что природа развития тромбоцитопении, в той или другой группе больных различна. У гомосексуалистов уровень связанного с тромбоцитами IgG был в 3,6 раза, а комплемента - 4,2 раза выше, чем при АИТП. Реакция между тромбоцитами и их элюатами обнаружена у 1 из 10 обследованных гомосексуалистов, тогда как при АИТП у 12 из 15 больных. Повышение уровня иммунного комплекса (ИК), вступающего во взаимодействие с тромбоцитами, выявлено у 88% гомосексуалистов и ни у одного больного АИТП. Фракция сыворотки IgG при СПИДе не реагировала с тромбоцитами здоровых людей, тогда как при АИТП давала реакцию с интактными тромбоцитами. При этом отмечено, что, в отличие от АИТП, при которой образуются антитромбоцитарные антитела класса G, при СПИДе тромбоцитопения обусловлена отложением ИК и комплемента на тромбоцитах.

Приведенный факт свидетельствует о том, что тромбоцитопения может быть одним из скрытых симптомов развития СПИДа.

H.G.Goodsweig et al. (1986) наблюдали 25 мужчин гомосексуалистов в возрасте 27-47 лет с тромбоцитопенией, соответствующей по всей клинико-лабораторным показателям АИТП. У 2 из них развился СПИД со смертельным исходом, у 8 человек наступила спонтанная ремиссия с нормализацией числа тромбоцитов, у 4 не было серьезных показаний к терапии; 12 хорошо отреагировали на терапию высокими дозами преднизолона, 2-м больным произвели спленэктомию. Поскольку тромбоцитопения часто встречается при СПИДе, авторы рассматривают ее появление у гомосексуалистов как продромальный признак этого заболевания.

Встречается особая группа больных с тромбоцитопеническими симптомами, возникающими при некоторых заболеваниях: В12-фолиево -

дефицитной-полидефицитной анемией с тромбоцитопеническим симптомом. Тромбоцитопении при депрессии кроветворения, тромбоцитопении при лейкозах, тромбоцитопении при злокачественных лимфомах, тромбоцитопении при заболеваниях печени, тромбоцитопении при системной красной волчанке, ревматоидном полиартрите, лучевой болезни.

Показано, что одним из достоверных симптомов гемолитических анемий является увеличение селезенки (от незначительно до выраженной спленомегалии). У большинства этих больных количество тромбоцитов продолжает оставаться в норме или несколько снижается. Однако, возможно сочетание аутоиммунной гемолитической анемии с выраженной тромбоцитопенией или возможно одновременное аутоиммунное поражение всех трех ростков. В одних случаях аутоиммунная гемолитическая анемия начинается одновременно с аутоиммунной тромбоцитопенией, в других - тромбоцитопения присоединяется спустя несколько месяцев или лет. У некоторых больных в начале болезни выявляется тромбоцитопения, а через определенное время - анемия, а тромбоцитопении может не быть [7,31,134,137].

Исключительный интерес, проявляемый в последнее время к изучению нарушений тромбоцитарного гемостаза, определяется той большой ролью, которую играют тромбоциты в патогенезе ряда заболеваний и состояний организма, сопровождающихся микроциркуляторными расстройствами или развитием геморрагий[109,120,139].

Известно, что при хронических заболеваниях печени развитие синдрома кровоточивости во многом обусловлено недостаточностью тромбоцитарного - мегакариоцитарного аппарата. С вовлечением в патологический процесс селезенки, все звенья системы тромбоцитарного гемостаза нарушены: снижено количество тромбоцитов, нарушена их кинетика, снижена их адгезивно- агрегационная функция[3,47,57,109].

Имеются данные о том, что у больных с циррозом печени развиваются значительные изменения активности мегакариоцитарного аппарата, что выражается, прежде всего, снижением количества тромбоцитов в периферической крови в 2,25 раза. Кровяные пластинки при этом функционально подавлены, что выражается в удлинении момента начала агрегации в 2,6 раза и снижении степени агрегации в 1,27 раза [57,93,134]. При циррозе печени, неосложненном гиперспленизмом, уменьшается количество кровяных пластинок в 2,2 раза, укорачивается продолжительность жизни тромбоцитов в 1,4 раза, уменьшается суточный тромбоцитопоз на 20,3%. Иная картина наблюдается у больных циррозом

печени, осложненном гиперспленизмом. В этих условиях, на фоне снижения количества кровяных пластинок в 2 раза, уменьшается функциональная активность 2,3 раза. Печень способствует созреванию функционально полноценных мегакариоцитов, а после ее поражения, в связи с нарушением этой функции, развиваются мегакариоцитопения и тромбоцитопения [4,24,112].

Геморрагические проявления при хронических гепатитах и циррозе печени отягощают заболевание, резко снижают трудоспособность человека, а порой приводят к летальному исходу. Клинически тромбоцитопении проявляются кожными геморрагиями в виде "синих" пятен, возникающих в местах травматизации кожи, после инъекций, кровотечениями из слизистых десен, носа, желудочно-кишечного тракта; реже встречается гематурия и маточные кровотечения.

Ряд исследователей [3,16,73,107] наблюдали, что при хронических заболеваниях печени кровоточивость возникает в связи со сложностью патогенетического процесса, и при этом они указывают на четыре причины развития геморрагического диатеза у этих больных: это кровотечения, возникающие вследствие нарушения всасывания коагулянта К, снижения синтеза факторов свертывания крови, тромбоцитопении, а также кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода.

Описано [47,134], что при гиперспленизме отмечается выраженная тромбоцитопения, при этом в костном мозге происходит задержка созревания клеток костного мозга, а именно, элементов мегакариоцитарного ряда с увеличением содержания незрелых мегакариоцитов. В результате этих изменений нарушено развитие и образование кровяных пластинок, как в количественном, так и в качественном отношении.

Большинство авторов считает селезенку органом, продуцирующим аутоантитела к форменным элементам крови. Имеется мнение [58, 93, 95] о том, что наибольший процент антитромбоцитарных антител обнаружен в селезенке.

Доказано влияние антитромбоцитарных антител на функциональную активность тромбоцитов [97,101]. У больных циррозом печени обнаружено не только нарушение адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов, но и, в ряде случаев, полное отсутствие ответа на добавление к тромбоцитам АДФ[57,78,115].

Тромбоцитопения у больных с циррозом печени объясняется депонирующей функцией селезенки. Эта функция возможна благодаря особенностям кровообращения в селезенке. Причину тромбоцитопении

также связывают с повышенным накоплением секвестраций и разрушений форменных элементов крови в селезенке и печени.

Плазменные белки (в том числе, фибриноген), адсорбируясь на поверхности функционально активных тромбоцитов, влияют на их электрический заряд и в значительной степени определяют способность кровяных пластинок к функциональным изменениям. При фибриногенопении тромбоциты утрачивают способность к этим изменениям [16, 77,177].

Наряду со снижением адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов, у больных циррозом печени обнаружено нарушение процесса фибринолиза, а у 51% и у 1%, больных обнаружены продукты деградации фибрина и фибриногена. Имеются наблюдения больных с хроническим диффузным заболеванием печени, у которых число тромбоцитов в периферической крови было нормально, но у некоторых из них течение заболевания осложнялось геморрагическим диатезом в виде повышенной кровоточивости слизистых, подкожных кровоизлияний и т. д. Кроме этого, установлены выраженные нарушения функциональной активности тромбоцитов при нормальном содержании плазменных факторов свертывания крови и нормальных размеров селезенки [8,47,73].

Следовательно, у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени наряду с тромбоцитопенией, нередко выявляются функциональные нарушения тромбоцитов, которые могут служить одной из причин развития геморрагического синдрома при этой патологии.

Таким образом, извыше изложенного следует, в основе возникновения тромбоцитопении лежит нарушение мегакариоцитарно-тромбоцитарной системы гемопоэза.

Лечение ИТП до сего времени остается сложной проблемой. Методика лечения зависит от стадии болезни. Если во время криза на первый план выступают мероприятия по борьбе с кровотечениями, то во время ремиссии большое значение приобретает предупреждение обострений болезни и его осложнений. Стандартными препаратами первой линии для лечения пациентов с ИТП являются внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ) и глюкокортикоиды (ГКК). В случае непрерывно рецидивирующего течения ИТП, требующего постоянной терапии для поддержания безопасного уровня тромбоцитов, показано проведение второй линии терапии. Варианты лечения могут быть разделены на две группы: назначаемые однократно или одним курсом с ожидаемым развитием длительной ремиссии [спленэктомия (СЭ), ритуксимаб] и требующие продолжительного или хронического введения [повторное назначение ГК,

агонисты рецептора тромбопоэтина (аТПО-р), иммунодепрессанты]. К терапии третьей линии относятся азатиоприн, циклофосфамид, микофенолата мофетил и циклоспорин. [10,71,133]

Кроме вышеуказанных методов лечения, с целью остановки кровотечения, применяются гемостатические препараты, как местного, так и общего действия, а также проводят витаминную терапию, переливание компонентов крови при имеющихся к этому показаниях [12, 133, 154].

Есть мнение о том, что лечение всегда начинают с назначения преднизолона в средней дозе 1мг/кг. В тяжелых случаях эта доза может оказаться недостаточной, тогда через 5-7 дней ее повышают в два раза. Эффект терапии обычно проявляется в первые дни лечения. Вначале исчезает геморрагический синдром, затем начинается увеличение числа тромбоцитов. Первые «порции» кровяных пластинок почти целиком уходят на «подкормку» эндотелия. Лечение продолжается до получения полного эффекта. Затем начинают постепенно снижать дозировку и медленно отменяют гормон. В ряде случаев один такой курс может привести к окончательному излечению. Однако, чаще, после отмены гормонов или даже при попытке снизить дозу, наступает рецидив, требующий возврата к исходным высоким дозам препарата [55].

Описаны наблюдения о выздоровлении больных ИТП в 64% случаев после кортикостероидной терапии с острой формой болезни у взрослых [39,84,118,156]. Однако, не все авторы разделяют энтузиазм по поводу хороших результатов кортикостероидной терапии, особенно, при хронической форме ИТП.

По некоторым данным, у 10% больных эффект глюкокортикостероидной терапии вообще отсутствует. При нормальном и нестабильном эффекте при лечении глюкокортикостероидами (обычно через 3-4 недели от начала терапии) многие клиницисты [56,84]. рекомендуют произвести спленэктомию. Показания к спленэктомии при ИТП решаются в каждом случае конкретно, в зависимости от особенностей клинического течения, исходного состояния показателей периферической крови и костномозгового кроветворения больного.

Спленэктомия у 80% больных с ИТП приводит к практическому выздоровлению тех больных, у которых в прошлом кортикостероидный гормон оказывал хороший, но нестойкий эффект[8]. Имеются данные о том, что спленэктомия приводит к стойкой нормализации уровня, тромбоцитов и исчезновению клинических проявлений ИТП у 75% больных и у 15,4% тромбоцитопения остается [17, 28].

Наибольшие трудности в терапевтическом плане представляет группа больных с аутоиммунной тромбоцитопенией, для которых даже спленэктомия не даёт стойкого улучшения состояния. При этом возврат к кортикостероидным препаратам, по данным многих авторов, бывает безрезультатным или даёт временный, а не стабильный эффект даже при применении высоких доз гормонов [16,20,48]. Они считают, что таким больным показано лечение цитостатическими средствами и иммунодепрессантами в сочетании с глюкокортикостероидными гормонами. Эффект от иммунодепрессивной химиотерапии наступает через 1,5-2 месяца, после чего они рекомендуют постепенно отменить гормоны. В качестве иммунодепрессанта рекомендуются имуран, циклофосфан, винкристин и др.

В литературе имеются сообщения о том, что винкристин имеет преимущества перед другими иммунодепрессантами [24]. Эти преимущества следующие: при применении винкристина (1,5-2 мг/м² 1 раз в неделю) развивается быстрый терапевтический эффект через 2-3 инъекции. Отмечается более высокая клиническая эффективность винкристина-67% против 57% и ниже, в сравнении с применением других иммунодепрессантов-имурана, циклофосаида и др.

Имеются данные, что винкристин увеличивает количество тромбоцитов, повышает адгезивно-агрегационную способность последних и оказывает более выраженное и иммунодепрессивное действие по сравнению с другими иммунодепрессантами. Однако, он иногда вызывает поражение периферической нервной системы (полиневриты, парезы кишечника).

К недостаткам применяемых цитостатиков (имуран, циклофосфамид и др.) относится большой процент вероятности опухолевой трансформации.

Наблюдениями G. Agnelli (1982) показано, что применение иммунодепрессантов вызывает побочные явления у 44,4% больных. Кроме того, имеется на этот счет много спорных и противоречивых вопросов в отношении дозы, продолжительности курса лечения, показаний и противопоказаний, особенно у беременных и детей. Для повышения эффективности иммунодепрессантов необходим индивидуальный подбор этих препаратов по их влиянию на взаимодействие Т- и В-лимфоцитов с антигеном или комплексом антиген-антитело. Однако, как указывают авторы, проведение иммунодепрессивной терапии вызывает угнетение иммунокомпетентной системы с резким снижением числа зрелых Т- и В-лимфоцитов и повышением "нулевых" лимфоцитов, лишенных маркеров Т- и В-лимфоцитов, поэтому они считают, что лечение только

иммунодепрессантами, несмотря на клиническую эффективность, не обеспечивает коррекцию нарушенной иммунокомпетентной системы, это представляет существенную опасность в смысле дальнейшего прогноза болезни, присоединении вторичных инфекций и возникновения злокачественных новообразований на фоне подавленного иммунитета. Поэтому вышеуказанные и ряд других авторов рекомендуют на очередном этапе лечения применять иммуностимулирующую терапию такими препаратами, как тимозин, анти-Т- лимфоцитарный гамма-глобулин, низкие дозы декариса, нуклеинат натрия и Т- активен[49,52,62]. Авторы приводят данные о том, что в процессе иммунокорректирующей терапии наступает увеличение пониженного содержания Т-, Тj - лимфоцитов и, наоборот, снижение повышенной популяции В - и "нулевых" лимфоцитов, нормализация мембран за счет улучшения функции фагоцитов.

В.Н.Шабалин., Л.Д.Серова (1988) изучали лечебную эффективность антилимфоцитарного глобулина (АТГ) у 26 больных аутоиммунной тромбоцитопенической пурпурой (АИТП). Длительность заболевания составляла от 1 до 20 лет (хроническая форма болезни). При этом авторы основывались на предпосылках о дефиците клеток - супрессоров, об избирательности действия АТГ на Т-популяцию лимфоцитов и об иммуностимулирующем эффекте при использовании малых доз препарата (0,7- 0,8 мг\кг). Препарат вводили внутривенно-капельно в 150 мл физиологическом растворе, 7-10 инфузии с интервалом в 24 часа на фоне симптоматической и стероидной терапии. При этом было установлено, что после комплексного лечения геморрагические явления исчезли у 19 больных, уменьшились до слабой степени у 6, лечение было неэффективным у 1 больного. Иммунологические исследования показали, что после лечения наблюдалось умеренное снижение количества Т-лимфоцитов, значительное - В-лимфоцитов, а уровень Т-клеток значительно повышался. У 12 из 26 больных количество тромбоцитов увеличилось с $10-20 \times 10^9/\text{л}$ до нормы через 2-4 месяца после завершения курса АТГ-терапии. У 10 из 26 больных значительных, положительных сдвигов по клиническим и лабораторным данным не выявлено.

Считают, что принципом иммунокорректирующей терапии больных с АИТП является сочетание применения иммунодепрессантов с целью подавления повышенной функции В-лимфоцитов и селективно действующих иммуностимуляторов для повышения сниженной функции Т-клеток [17,48,84].

В настоящее время считают, что на поверхности тромбоцитов больных.

АИТП находится большое количество IgG различных классов. Эти Ig представляют собой:

- а) антитела против антигена тромбоцитов;
- б) антитела против аллогенных антигенов тромбоцитов, образующихся при переливании крови, тромбоцитарной массы или беременности;
- в) антитела против аутологических или гетерологических антигенов, адсорбированных на тромбоцитах;
- г) иммунные комплексы, образованные из присоединившихся к иммуноглобулинам рецепторам тромбоцитов C3 и C1 –компонентов комплемента. Деструкция тромбоцитов больного может осуществляться за счет антител, направленных против тромбоцитов, и за счет активации комплемента с последующим фагоцитозом тромбоцитов клетками ретикулоэндотелиальной РЭС системы. Иммуноглобулины способны фиксироваться не только на тромбоцитах, но и на мегакариоцитах. Не исключено, что фиксация Ig на мегакариоцитах при АИТП изменяет свойства мембраны и нарушает процесс образования тромбоцитов [38].

В связи с изложенным возникло предположение, что для лечения АИТП могут быть использованы Ig. Подобное мнение авторов основано на том, что под влиянием Ig предотвращается образование антител, направленных против тромбоцитов. Многочисленные наблюдения, проведенные в последние годы, показали, что введение Ig в дозе 150-500 мг/кг массы тела на протяжении 5 дней часто ликвидирует основные симптомы заболевания.

По мнению P.L. Masson и др.(1983) лучший эффект получен при внутримышечном введении, так как в кровотоке они подвергаются протеолизу плазмином или трипсином.

Изучено влияние высоких доз моно мерного IgG на течение АИТП у 8 детей с различными сроками заболевания. При этом отмечено, что клинический эффект проявляется уже после первой инфузии; уменьшается кровоточивость тканей, постепенно исчезает геморрагический синдром. У 5 детей из 8 после второй инъекции наблюдалось существенное увеличение числа тромбоцитов. У 3 детей не было повышения числа тромбоцитов, хотя отмечался выраженный клинический эффект. Авторы считают, что терапия высокими дозами IgG может быть использована с целью получения быстрого гемостатического эффекта, например, при различных хирургических вмешательствах[39].

Механизм терапевтического действия IgG при АИТП до конца не выяснен, что введение IgG уменьшает концентрацию иммунных

комплексов, следовательно, уменьшается фагоцитоз тромбоцитов. Как утверждает автор, большие дозы Ig G, вероятно, препятствуют выработке антител против тромбоцитов.

В. Гросс и др.(1983), изучая влияния различных препаратов IgG, пришли к выводу, что терапевтический эффект при АИТП наступает лишь в том случае, если IgG в повышенной концентрации связываются непосредственно тромбоцитами. Авторы выдвигают следующие гипотезы терапевтического действия IgG:

- высокие концентрации мономерных Ig создают предохранительный щит на тромбоцитах от действия антител. Мономерные Ig предварительно связывают комплементфиксирующие и цитотоксические IgG-агрегаты, предупреждая их фиксацию на поверхности тромбоцитов;

- мономерные IgG предохраняют тромбоциты от активации иммунных комплексов. Высокий уровень мономерных IgG "обволакивают" Fc-рецепторы мононуклеаров и, тем самым, предотвращают фагоцитоз тромбоцитов;

Для купирования тромбоцитопенического криза в последние годы рекомендуется применять внутривенно человеческий иммуноглобулин [71]. Первое сообщение об эффективности проведенного лечения иммуноглобулином сделано клиницистами, которые лечили 13 больных детей с острой и хронической формами болезни. Препарат вводили внутривенно в дозе 0,4 г/кг в течение 5 дней. У всех больных число тромбоцитов увеличилось в течение 1-2 суток до $150,0 \times 10^9/\text{л}$ - $600,0 \times 10^9/\text{л}$. Особенно выраженный эффект отмечен при лечении острой формы болезни.

У больных с ИТП, в связи со снижением числа тромбоцитов, наблюдается повышенная фибринолитическая активность крови. Поэтому некоторые авторы [12, 108, 132] как средство, снижающее фибринолитическую активность крови, рекомендуют применять Е-АКК. После введения Е-АКК достигается клиническое улучшение (прекращение кровотечения, исчезновение петехиальной сыпи, рассасывание экхимозов). Какого-либо увеличения тромбоцитов при лечении Е-АКК исследователями не отмечено [84, 108, 154] и вместе с тем Е-АКК могут вызвать нежелательные реакции. При выраженных анемических синдромах рекомендуется переливать одногруппную эритроцитарную массу [12, 23, 127]. Таким образом, поиск более эффективных препаратов для лечения

ИТП является актуальным.

Нарушение гемостаза вследствие тромбоцитопении, приобретенной качественной недостаточности тромбоцитов, лучше всего корригируется в

процессе адекватного лечения основного заболевания, которое, однако, нередко с трудом поддается терапии.

В комплексной терапии заболевания, осложненных геморрагическим синдромом, важное место занимают гемостатические средства. Наиболее эффективными оказались эритроцитарная масса, нативная плазма и тромбоцитарная взвесь [25]. Есть мнение о том, что лечебное действие концентрированной тромбоцитарной массы связано с введением в кровяное русло большого количества тромбоцитарных факторов и серотонина, что ведет к улучшению показателей свертывающей системы крови и повышению резистентности тонуса кровеносных сосудов. При этом необходимо иметь в виду, что переливание тромбоцитов без учёта группы крови и резус фактора способствует сенсбилизации больных и снижает эффективность последующих трансфузий тромбоцитов.

Наблюдениями других клиницистов отмечено, что переливание консервированной крови не оказывает выраженного гемостатического действия [20]. Положительный эффект отмечается лишь при использовании свежей цитратной крови, особенно при прямых переливаниях. Считают, что для лечения тромбоцитопенического кровотечения необходимо применять кровь самых ранних сроков хранения (до 48 часов). Кроме того, эффект от гемотрансфузий у больных носит кратковременный характер, и приводит к возникновению аутоагрессии.

Другая группа препаратов, способная угнетать фибринолиз, относится к ингибиторам протеолитических ферментов (трасилол, контрикал, иникрол и др.). Они угнетают активирование профибринолизина и фибринолизина. При кровотечениях, обусловленных тромбоцитопенией, с успехом применяется эритрофосфатид, жировая эмульсия липомиаз, эригем и другие препараты, обладающие высокой тромбопластической активностью [21,64,73].

Эти препараты нормализуют время рекальцификации, повышают потребление протромбина, и активность фибриностабилизирующего фактора. При угнетении адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов оказывают эффект препараты, прогестины, АТФ, окись магния, карбонат лития, улучшающие функцию тромбоцитов.

Препараты адреналина (адроксан, диваксан), серотонин обладают широким спектром действия. Они повышают резистентность сосудистой стенки, усиливают адгезивно-агрегационную функцию тромбоцитов.

Широким гемостатическим действием обладает препарат дицинон. Он улучшает функцию тромбоцитов, понижает проницаемость капилляров. Дицинон действует в качестве катализатора энзиматических реакций в зоне

по окружности тромбоцитов, а так же в эндотелии сосудов.

Приводятся экспериментальные данные, свидетельствующие о том, что в результате однократного введения преднизолона в дозе 0,5 мг/кг, уже через 2 часа развивается значительная активация тромбоцитарного компонента гемостаза: увеличивается количество тромбоцитов в периферической крови, повышается способность тромбоцитов к адгезии-агрегации. Однако, через месяц, на фоне резкого подавления глюкокортикоидной функции надпочечников, наблюдается снижение функциональной активности тромбоцитов.

Высказывается мнение о том, что дистрофические изменения коры надпочечников и истощение ее функциональных возможностей у больных с выраженным геморрагическим синдромом приводят к тому, что снижаются возможности системы свертывания крови, т.е. к гемостазу объясняется, главным образом, уменьшением сосудистой проницаемости, а так же при иммунных тромбоцитопениях имеет значение и угнетение действия гормонов на процессы иммуногенеза.

Наряду с лекарственными средствами химического синтеза, для лечения больных с ИТП и тромбоцитопениями различного происхождения применяются препараты растительного происхождения, так как они не вызывают побочных явлений, оказывают многогранный эффект на организм и их можно назначать длительное время. Выявлено тромбоцитостимулирующее действие настойки каперцы, персиковом масле, кунжутном масле [6,34,57]. Разработана схема эффективного лечения больных с врожденными и приобретенными формами тромбоцитарных нарушений настоями листьев подорожника, крапивы, тысячелистника.

Резюмируя приведенные данные литературы, можно заключить, что применяемые лекарственные средства при тромбоцитопениях различного генеза, малоэффективны, дорогостоящи; применение их чревато побочными осложнениями, поэтому поиск эффективных, специфических лекарственных средств, стимулирующих тромбоцитопоз, остается актуальным.

3. Препараты барбариса обыкновенного в клинике внутренних болезней

Целебные свойства барбариса были известны еще в далекой древности. Вавилоняне и индусы использовали ягоды барбариса в качестве средства, очищающего кровь (650 лет до н.э.).

Великий мыслитель Абу Али Ибн Сина (Авиценна) пишет, что ягоды барбариса (зирик или амур борис) бывают красные и круглые в долинах, черные и продолговатые - в песках или горах. Они "в виде питья сильно

гонят желчь”, укрепляют печень, желудок и хорошо утоляют жажду, закрепляют и помогают от изъязвления кишок. Корень помогает от "истечения крови" из нижних частей тела. В виде лекарственной повязки помогает от горячих "опухолей". Как указывается в "Ал вохия" Абу Али Ибн Сина, барбарис (анорборис) укрепляет сердце, печень, желудок, является жаропонижающим, противорвотным, возбуждающим аппетит средством. Согласно сведениям, приведенным в книге Сайид Субхонкули Мухаммад Баходурхона "Эхь-ут- тибби Субхони", пища, в которую добавлены плоды барбариса, полезна при желтухе. Как указывается в "Махзун-улаудвия" Мухаммад-Хусайина, барбарис устраняет желчь, закрепляет желудок, укрепляет сердце, замедляет возбужденный сильный ток крови и полезен при геморрое. В сочетании с корицей, медом и другими специями излечивает водянку, употребляется также и для открытия закупорок печени [4,36,52].

Применение и изучение растений семейства *Berberidaceae* связаны с наличием в них алкалоида берберина, который содержится в корне, стеблях и листьях. Содержание берберина в различных видах барбариса колеблется от 1,5 до 9%. Основным источником является *Berberis Vulgaris*, в котором определяется около 1-2% алкалоида. В незначительных количествах берберин выделяется из растений семейства *Ranunculaceae* - *Caltha palustris*, *Papaveraceae* (*Chelidonium majus*) и различных видов хохлаток. Содержание берберина в растениях разных видов барбариса, произрастающих на разных высотах, колеблется в довольно широком интервале, причем, наблюдается снижение количества берберина по мере подъема растений на большую высоту.

В настоящее время из исследованных видов рода *Berberis* L выделено более 20 алкалоидов; берберин, берберубин, пальметин, дигидрокордиамин, колумбии, ламбертин, эпиберберин, ятроретин, гидростин, бербамунин, изотетрандин, обаберин, обамегин, оксиакантин, бербамин, химатин, бервульцин, магнофлорин [42,47,52], а также обнаружены сахара, дубильные вещества, аскорбиновая кислота.

Фармкомитетом Министерства Здравоохранения СССР разрешено применение 20% настойки из листьев барбариса амурского, а в 1955 г. – водного настоя листьев барбариса обыкновенного в качестве средства при маточных кровотечениях, связанных с воспалительными процессами. В 1957г. разрешено применение настойки из листьев барбариса обыкновенного, как средства при болезнях печени, а также препарат холелитин для лечения желчнокаменной болезни, холецистита и рецидивирующей желтухи. В состав этого препарата входит настойка из

коры и корней барбариса обыкновенного.

С 1962г. в практической медицине используется сульфат берберина, выделяемый из барбариса обыкновенного как желчегонный препарат.

Барбарис обыкновенный имеет несколько народных названий: барбарис - кислич, барбарисник, горушка, кислое дерево, квасница, мокрищ, свайбарись. Это кустарник высотой 1,5- 3м. Побеги гладкие, ребристые или бороздчатые, стволы и побеги с многочисленными трех или пяти отдельными колючками. Листья эллиптические, удлиненно-яйцевидные, клиновидно - суженные в короткий черешок, тупые или заостренные, по краям равномерно - зубчатые, реснитчатое - мелкопильчатые, иногда почти цельно крайние. Соцветия простые, кисти провислые. Цветки шестичленные с двойным околоцветником. Цветет в мае-июне. Плоды сочные, продолговатые, ягодообразные, однолисточка бурого или темно-красного цвета со слабым восковым налетом. Семена темно-коричневые, яйцевидные, плоды созревают в июле, августе. Растет в поймах рек, на склонах надпойменных террас.

Анализ литературных данных об использовании алкалоида берберина в современной биологии и медицине свидетельствует о том, что он является одним из наиболее применяемых природных алкалоидов. Синтетическим путем берберин пока не получен, однако широко используется в разработках по созданию продуктов химической модификации его молекул. Интерес к берберину обусловлен высокой способностью разных форм алкалоида, надежностью методов его выделения, анализа и идентификации, а также распространенностью в растениях различных семейств и наличия больших запасов сырья.

Из основных биологических свойств следует выделить желчегонный и антимикробный эффекты. Не менее замечательна такая общебиологическая особенность алкалоида, как способность связываться с носителями наследственной информации-ДНК животных клеток. Многочисленный перечень лекарственных форм прописей на основе барбариса, применяемых в современной научной и народной медицине, свидетельствует о большой популярности этого растения. Вместе с тем, опыт фитотерапии европейской, китайской, тибетской и индийской медицины свидетельствует о неисчерпаемых возможностях комплексной фитотерапии. Поэтому весьма желательны попытки более широкого использования барбариса и его препаратов в многокомпонент-ных комплексах эффективных средств широкого спектра действия. Действие берберина проявляется нарастающим угнетением дыхательной активности животных, вялостью, нарушением функции координации и движения наркотизированных кошек алкалоид в

дозе 0,1-0,2 мг/кг вызывает снижение артериального давления на 25-30% и незначительное учащение дыхания. В этих дозах препарат оказывает слабое тормозящее действие на вегетативные ганглии и усиливает сокращение гладкой мускулатуры матки и кишечника. Берберин обладает некоторым антихолинэстеразным свойством и угнетающим действием на центральную нервную систему, но не проявляет транквилизирующего, противосудорожного и анальгетического эффекта[36].

При введении берберина мышам и крысам наибольшее количество его накапливается в сердце, печени, поджелудочной железе и жировой клетчатке, около 1% берберина выделяется с мочой.

Берберин обладает противоопухолевым действием, однако, не увеличивает продолжительность жизни животных. Алкалоид оказывает бактериостатическое действие, повышает фагоцитарную активность лейкоцитов и предотвращает гибель животных от септицемии, эффективен у больных с начальной стадией пульпита. Берберин в дозе 25 мг/кг и выше при введении внутрь предупреждает гибель молодых кроликов, зараженных холерой, при условии раннего его применения. В опытах *in vitro* берберин обладает бактерицидным действием в отношении холерного вибриона, что связано с угнетением синтеза РНК у бактерий[36,52,57].

В опытах на кошках и собаках берберин в дозе 0,25-5 мг/кг оказывает выраженное желчегонное действие. Препарат применяется при лечении хронических холециститов. Берберин назначается в дозе 5-10 мг 3 раза в день в течение 3-4 недель. В результате лечения у большинства больных уменьшаются боли в правом подреберье и диспепсические расстройства. Препарат выпускается в таблетках по 0,005 г (5 мг) [57].

В медицинской практике используются листья, кора, корни двух видов растений: барбариса амурского (*B.amurensis* Ruph) и барбариса обыкновенного (*B.Vulgaris* L). Наряду с этими видами применяется барбарис разноножковый (Лекарственные растения СССР, 1967). Корни заготавливают в период покоя растений весной (апрель) или осенью (октябрь, ноябрь). Сырье сушат на чердаках или под навесами с хорошей вентиляцией, расстилая тонким слоем (до 5-7 см) на ткани или бумаге. Кору заготавливают в период сокодвижения (апрель, май), когда она легко снимается, сушат так же, как и корни.

В экспериментах по изучению барбариса продолговатого и монетного Т.З. Джумабоев [36] установил, что берберин хлорид, сумма алкалоидов и галеновые препараты, при однократном и многократном введении собакам, вызывает увеличение количества тромбоцитов в среднем на 30-50%.

Химии берберина и алкалоидам растения рода *Berberis* L. посвящены работы А. Каримова [42,44,47], который выделил из них более 30 новых алкалоидов. Выделенные алкалоиды относятся к 5 типам изохинолиновых алкалоидов. Эти исследования проводятся с целью поиска новых источников сырья для производства берберина и других видов алкалоида. Им было установлено, что различные органы этих растений имеют разные типы изохинолиновых алкалоидов.

Исследование динамики накопления алкалоидов в листьях, стеблях и корнях показало, что сумма алкалоидов корней к концу вегетации увеличивается, а в молодых побегах и листьях уменьшается. В период массового цветения сумма алкалоидов в листьях и молодых побегах достигает 0,39% и 1,40% соответственно. Однако, во всех периодах вегетации общая сумма в корнях всегда больше, чем в надземной части растения.

Настойку барбариса используют в акушерской и гинекологической практике при атонических кровотечениях в послеродовом периоде, при кровотечениях, связанных с воспалительными процессами и т.п. Настойку принимают по 30 капель 3 раза в день в течение 2-3 недель.

В качестве желчегонного средства назначают берберина бисульфат в таблетках по 0,005-0,01г 3 раза в день перед едой. Кора барбариса входит в качестве "холелитина", употребляемого при лечении болезни печени и желчного пузыря.

Корни барбариса входят в состав сбора ЗДРЕНКО, применяемого при лечении злокачественных опухолей.

Вытяжкой из корней успешно пользуются для полоскания воспаленных десен и иногда при лечении экземы. Для этого готовится настой: половину чайной ложки измельченной коры или корня на стакан кипятка, и пьют до еды по 0,5 стакана 3-4 раза в день.

В зарубежной медицинской практике препараты барбариса используют при лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, как кровоостанавливающее и желчегонное средство.

Индийские врачи показали, что берберин эффективен при лечении лейшманиоза. Плоды барбариса используются как источник витамина "С" при гиповитаминозных состояниях, из него готовят различные напитки, варенья и др.

Приведенные данные литературы указывают, что препарат барбариса обыкновенного не подвергался специальным исследованиям, направленным на изучение его влияния на тромбоцитопоз, чему и посвящена настоящая работа.

ГЛАВА II

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая характеристика экспериментальных исследований

Для изучения препаратов барбариса обыкновенного в качестве стимулятора тромбоцитопоеза, а также для расшифровки механизма их действия на мегакариоцитарно-тромбоцитарную систему интактных крыс были проведены опыты на 230 половозрелых беспородных белых крысах обоего пола, массой 160-200 г. в условиях хронического эксперимента.

Экспериментальные животные содержались на обычном пищевом рационе в условиях вивария института.

Исследуемые препараты, пути их введения и дозы представлены в таблице I.

Таблица I

№	Название препаратов	Пути введения	Доза
1	Барберина бисульфат	Внутрибрюшинно однократно	1 мл/100г
2	Отвар корня барбариса Обыкновенного	Внутрибрюшинно однократно	1 мл отвара на 100 г массы живот
3	Физиологический раствор (контроль)	Внутрибрюшинно однократно	1 мл/ 100 г
4	Настой тысячелистника	Внутрибрюшинно однократно	0,1 мл/ 100 г
5	Сыворотка крови донора	Внутрибрюшинно	1 мл / 100 г

Экспериментальные исследования проводили в следующих направлениях:

Изучение влияния препаратов барбариса обыкновенного (берберина бисульфата и отвара корня барбариса) на количество тромбоцитов в периферической крови у интактных крыс. Результаты исследования сравнивали с влиянием на количество тромбоцитов в периферической крови крыс настоя тысячелистника (взятого в качестве эталона) и 0,9% - го физиологического) раствора хлорида натрия, служившего контролем.

В эксперименте участвовали 4 группы подопытных животных (40

крыс). Исследования проводили до введения препаратов (исходные данные) и через 1, 3, 6, 10 дней после введения соответствующего препарата.

Изучение влияния препаратов барбариса обыкновенного на количество мегакариоцитов костного мозга крыс. Для решения этого вопроса нами выполнены опыты на 90 крысах, которые по 30 были распределены на три группы:

I-группа - животным вводили раствор берберина бисульфата;

II-группа - отвар корня барбариса обыкновенного;

III- группа - физиологический раствор хлорида натрия (контрольная).

Исследования костного мозга проводили до введения (исходный уровень) и через 1, 3, 6, 10 дней после введения соответствующего препарата.

Изучение тромбоцитопоэтической активности сыворотки крови крыс-доноров (после введения препаратов). Тромбоцитопоэтическую активность оценивали по выраженности увеличения числа тромбоцитов в периферической крови крыс-реципиентов, вызываемого введением донорской сыворотки крови. Для этого у крыс-доноров сыворотку крови получали накануне тромбоцитарной реакции после введения препаратов берберина бисульфата и отвара корня барбариса обыкновенного, т.е. на 5-й день после введения соответствующего препарата брали кровь, отделяли сыворотку. Сыворотку вводили крысам-реципиентам однократно, внутривенно. Исследования проводили до введения сыворотки крови (исходные данные) и через 1, 3, 6, 10 дней после введения сыворотки. Контролем служили животные, которым вводили физиологический раствор хлорида натрия. Эти исследования проведены на 60 крысах, которые также были разделены на 3 группы.

Изучение биологическим методом наличия тромбоцитопоэтического эффекта сыворотки крови больных, получивших препараты барбариса обыкновенного. У больных-доноров сыворотку крови получали дважды. Первую порцию сыворотки получали до начала лечения больных тромбоцитопениями берберин бисульфатом или отваром корня барбариса обыкновенного, вторую порцию на 5-й день от начала лечения этими препаратами.

Крысам-реципиентам вначале вводили однократно внутривенно первую порцию сыворотки, затем, через 6 дней - вторую порцию сыворотки.

Исследования проводили в 1, 3, 6 дни после первого введения сыворотки и продолжали исследования в 1, 3, 6 и 10 дни после введения второй порции сыворотки. Контролем в этой серии экспериментов служили

результаты исследования, полученные в указанные сроки от животных, которым вводили сыворотку крови здоровых людей и физиологический раствор хлорида натрия. Были использованы 4 группы подопытных животных (40 крыс).

Методы исследования состояния тромбоцитопоза у экспериментальных животных (крыс).

Кровь для подсчета тромбоцитов брали у крыс путем отрезания кончика хвоста. Для подсчета количества тромбоцитов применяли пробирочный метод: 0,02 мл капиллярной крови помещали в пробирку с 4 мл раствора Петерса. Количество тромбоцитов считали в камере Горяева под микроскопом с фазово-контрастной насадкой (ФК).

Состояние мегакариоцитарного ростка кроветворения оценивали путем исследования пунктатов костного мозга. Забор костного мозга крыс производили следующим образом: крыс забивали декапитацией, затем быстро извлекали бедренные кости, очищали их от прилегающих мышц и отрезали эпифизы с обеих сторон.

Костный мозг вымывали из бедренной кости 1 мл теплого (37°C) 0,9%-го раствора трехзамещенного лимоннокислого натрия (гипотонический раствор) и помещали на часовом стекле, покрытом парафином. Костный мозг тщательно перемешивали стеклянной палочкой; 0,5 мл брали в эритроцитарный меланжер, куда для растворения эритроцитов до метки 101, затем набирали 5%-ный раствор уксусной кислоты. Из этой части пунктата костного мозга подсчитывали абсолютное количество мегакариоцитов в камере Фукс-Розенталя. Из другой части пунктата костного мозга, оставшегося на стекле, готовили мазки, высушивали, фиксировали и красили по Лейшману.

В мазках подсчитывали 100 элементов: мегакариобластов, базофильных, полихроматофильных, оксифильных-инволютивных мегакариоцитов, выделяя функционирующие мегакариоциты, а также свободные ядра и выводили парциальную мегакариоцит грамму. Абсолютное число мегакариоцитов подсчитывали в камере Фукс-Розенталя. Тромбоцитопоэтическую активность сыворотка животных-доноров оценивали по выраженности стимуляции тромбоцитопоза, введением донорской сыворотки крысам-реципиентам.

Опыты были проведены на 60 крысах, которые были распределены по 20 на 3 группы. У животных первой группы вызывали стимуляцию тромбоцитопоза однократным внутрибрюшинным введением препаратов (берберина бисульфата или отвара корня барбариса обыкновенного) в дозе 1 мл/100г.

Для получения сыворотки кровь извлекали пункцией сердца, затем центрифугировали со скоростью 1500 об/мин в течение 30 минут.

Животным второй группы аналогичным методом вводили 1 мл/100 грамм массы тела сыворотку, полученную от крыс первой группы накануне тромбоцитарной реакции (пятый день после введения препарата), Животные, получившие физиологический раствор хлорида натрия, служили контролем (3 группа).

Общая характеристика клинических исследований

Клинические исследования препаратов барбариса обыкновенного проведены на 130 больных: из них 67 больных с ИТП, 52 - анемиями с симптоматической тромбоцитопенией, 30 – депрессиями кроветворения, 16 – злокачественными лимфомами, 15 – заболеваниями печени с симптоматической тромбоцитопенией. Контрольную группу составили 40 больных: из них 10–с ИТП, 10 – анемиями с симптоматической тромбоцитопенией, 6 - лейкозами, 10 – злокачественными лимфомами (таблица 2).

Наблюдения проведены в гематологических отделениях клиник Андиганского государственного медицинского института, 1-й Андиганской областной детской больницы и медицинской радиологии научного центра РАМН (г. Обнинск).

Препарат берберин бисульфат больным назначали по 5 мг 3 раза в день за 30 минут перед едой в течение 15 дней. Отвар корня барбариса обыкновенного готовили перед приемом. Для этого брали 50 грамм сухого корня барбариса обыкновенного, кипятили в 1000 мл дистиллированной воды в течение 20 минут, отстаивали, после чего фильтровали. Отвар больным давали по 1 столовой ложке 3 раза в день за 30 минут перед едой в течение 15 дней. Кровь для исследования у больных брали из четвертого пальца до введения препарата через 5, 10, 15 дней от начала курса лечения через 1, 2, 3 месяца после окончания курса лечения. У больных исследовали количество тромбоцитов в периферической крови, адгезивно-агрегационную функцию тромбоцитов, время первичного кровотечения, время свертываемости крови (капиллярной), изучали тромбоцитограмму, проводили биологическую пробу по изучению тромбоцитопоэтической активности сыворотки крови больных в процессе лечения препаратами берберина бисульфата и отваром корня барбариса обыкновенного. Сыворотку крови использовали для проведения биологической пробы (см. 2.1).

Клинико-гематологическая характеристика больных с ИТП. Больные с ИТП составили 67 человек или 87% от общего числа больных, получивших

лечение препаратами барбариса. Среди них женщин (67%) и 22 мужчин (33%). Как видно из представленной таблицы 2, преобладающее большинство больных составили лица в возрасте от 15 до 24 лет обоего пола.

При постановке диагноза ИТП учитывали наличие тромбоцитопении, удлинение первичного времени кровотечения, изменение адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов, отсутствие первичного заболевания, способного вызвать тромбоцитопению.

Таблица 2
РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ,
ПОЛУЧИВШИХ ПРЕПАРАТЫ БАРБАРИСА ОБЫКНОВЕННОГО
ПО ПОЛУ И ВОЗРАСТУ

Виды Заболеваний	Пол	Возраст больных						
		0-4	5-14	15-24	25-34	35-44	45-54	55-65 всего
А	Жен	3	12	10	11	3	5	1-45
	Муж	1	7	8	3	3	-	22
Б	Жен	-	-	24	35	9	3	1-72
	Муж	-	1	21	8	4	5	1-41
Итого:		4	20	63	58	19	13	3-180
%		2,2	11,1	35,0	32,2	10,5	7,2	1,6-100

ПРИМЕЧАНИЕ:

А – идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура.

Б- тромбоцитопении различного происхождения.

У исследованных нами больных с ИТП мы отмечали кровотечения микроциркуляторного типа с преобладанием носового кровотечения у 26 больных, кровоточивость из десен у 17 больных, геморрагические проявления у 10 больных в виде кожных экстравазатов, а у 13 больных женщин геморрагический синдром проявлялся в виде обильных кровотечений из матки, т.е. менструации характеризовались длительным циклом.

На основе вышеуказанных признаков тяжесть кровоточивости мы разделили на 3 степени: легкая, средняя и тяжелая.

Для легкой степени характерным признаком являлось появление одиночных экхимозов и петехий на коже после внешних воздействий, носовых кровотечений.

Для средней степени тяжести наблюдались появления кожных экстравазатов и частые кровотечения, которые появились спонтанно под влиянием неблагоприятных экзогенных факторов. Нередко наблюдались послеоперационные кровотечения: у женщин, как правило, метрорагии.

Критерием тяжелой степени, наряду с сочетанием различной кровоточивости, служило и проявление осложнений геморрагического синдрома (постгеморрагическая анемия).

В зависимости от применяемой нами терапии и ее эффективности все обследованные больные с ИТП разделены на следующие группы:

1-группа включала 23 больных с легкой и средней тяжестью заболевания, у которых количество тромбоцитов в среднем равнялось $101,0 \times 10^9/\text{л}$.

2-группа включала 24 больных с легкой и средней степенью тяжести, у которых количество тромбоцитов в среднем равнялось $110,0 \times 10^9/\text{л}$.

3-группа включала 14 больных с тяжелым течением заболевания. Среднее количество тромбоцитов у них составляло $81,0 \times 10^9/\text{л}$. Группа больных, у которых был выражен геморрагический синдром, тяжелая степень анемии, возникшая из-за частых кровотечений различной локализации. Назначение только препаратов барбариса обыкновенного не вызывало у них повышения количества тромбоцитов в периферической крови, в связи с чем больным внутривенно вливали тромбомассу, эритроцитарную массу, Е-АКК, проводили глюкокортикостероидную терапию, назначены гемостатические и сосудосуживающие препараты.

4-группа (контрольная) включала 10 больных с ИТП различной степени тяжести. Эта группа получала лечение традиционными методами без препаратов барбариса обыкновенного: преднизолонотерапию, внутривенное введение одногруппной тромбомассы, эритроцитарной

массы, E-AKK и др. Количество тромбоцитов у этих больных в среднем составило $105,0 \times 10^9/\text{л}$.

По длительности течения болезни все больные с ИТП разделены на 2 группы; I группа- 50 больных с хроническим течением, 2 группа- 17 больных с острым течением.

Клинико-гематологическая характеристика больных с анемиями, сопровождающимися симптоматической тромбоцитопенией.

Под нашим наблюдением находились больные с анемиями с симптоматической тромбоцитопенией-52 человека, 19 лечились по поводу полидефицитной анемии, что составляет 10,5% от общего количества обследованных больных, из них 14 женщин (74%), 5 мужчин (26%), При этом следует отметить, что в данной группе число больных женщин в 3 раза превышало число мужчин. В анамнезе анемия имела давность заболевания более 5 лет.

Из 19 больных с полидефицитной анемией геморрагический синдром наблюдался лишь у 10: у 2-х – кожные экстрavasаты, у 2-х - кровотечение из десен, у 6-ти больных женщин - метрорагии, Больные, кроме этиопатогенетической терапии, принимали препарат берберин бисульфат. Контрольная групп больных полидефицитной анемией (10) с симптоматической тромбоцитопенией получала лечение только витаминами группы B, C, фолиевую кислоту, препараты железа.

33 больных находились под наблюдением по поводу гемолитической анемии с симптоматической тромбоцитопенией(18,3%): из них 7 мужчин (23%) и 26 женщин(77%), 2 больных наблюдались по поводу приобретенной гемолитической анемией, 30 больных-наследственной гемолитической анемией (малой В-таласемией), I-больная с наследственной гемолитической анемией Минковского-Шаффара. Геморрагический синдром у этих больных характеризовался: у 6 – в виде носового кровотечения, у 11 – кожные экстрavasаты, у 4 - кровотечения из десен, метрорагии-у 3 женщин.

У наблюдаемых больных с наследственной гемолитической анемией тромбоцитопения развивалась не сразу. Так, например, больная К.Д., 1964 года рождения, больна с детства, в последние годы появились кровотечения из носа, десен, а также обильная и длительная менструация.

У некоторых больных с наследственной гемолитической анемией, хотя и наблюдали тромбоцитопенический симптом, но кровотечения не отмечали. Так, например, больной Д.У., 1966 года рождения. Больна с детства. Снижение количества тромбоцитов, отмечавшееся в последние 2 года, не сопровождалось кровотечением.

Эти больные были разделены на 2 группы: I группа (20 больных) принимала препарат берберина бисульфат, 2 группа (13 больных) принимала отвар корня барбариса обыкновенного. Больные с гемолитической анемией препараты барбариса обыкновенного принимали наряду с другими препаратами, как преднизолон, препараты дезинтоксикации; больным с выраженной анемией внутривенно вливали отмытую эритроцитарную массу, витаминотерапию и др.

Клинико-гематологическая характеристика больных с депрессиями кровотоечения.

Под нашим наблюдением находились 13 больных с гипопластической анемией (7,2%), часть больных этой группы (7) принимала берберина бисульфат одновременно с другими препаратами: препараты железа, витамины, преднизолон, внутривенное вливание эритроцитарной массы и др. Другая часть (6) отвар корня барбариса принимала без других препаратов в амбулаторных условиях.

В этой группе больных геморрагические проявления отмечались двумя, тремя проявлениями, то есть, у одного больного одновременно наблюдалось носовое, десневое кровотечения, а также петехиальные высыпания на коже.

Все больные были с хроническим течением, в том числе, двое из них поступили после спленэктомии. У всех обследованных отмечалась при поступлении в клинику выраженная тромбоцитопения (количество тромбоцитов составляло от $30,0 \times 10^9$ /л/ до $80,0 \times 10^9$ /л).

Нами также были обследованы 17 больных с лейкозами (9,1%). В эту группу входило 9 женщин (57%), 8 мужчин (47%) в возрасте от 15 до 60 лет. Из них с острым лейкозом – 11 (сюда вошли 9 больных с острым недифференцированным лейкозом, 1 больной с острым лимфобластным лейкозом, 1 больная с острым миелобластным лейкозом). Больные с хроническим лейкозом-6, из них 2 – с хроническим лимфолейкозом в терминальной стадии, 4-е с хроническим миелолейкозом в терминальной стадии.

У 13 больных во время госпитализации содержание тромбоцитов в периферической крови было в пределах $100,0 \times 10^9$ /л – $170,0 \times 10^9$ /л. У 4 больных при поступлении в клинику наблюдалась выраженная тромбоцитопения (количество тромбоцитов $60,0 \times 10^9$ /л - $80,0 \times 10^9$ /л).

Больным назначали берберина бисульфат одновременно с цитостатическими препаратами курсами ВАМП (винкристиин, аметоптирин, 6-меркаптопурин, преднизолон), ЦВАМП (циклофосфан, винкристиин, аметоптирин, 6-меркаптопурин, преднизолон) терапии.

Контрольная группа состояла из 6 больных с лейкозами, получившая лечение цитостатическими препаратами без приема берберина бисульфата. Количество тромбоцитов в среднем равнялось $116,0 \times 10^9/\text{л}$.

Нами были обследованы больные со злокачественными лимфомами (16); из них с лимфогранулематозом-13, лимфосаркомой-3. Контрольная группа больных составила 14 больных, которым не применяли берберина бисульфат; из них с лимфогранулематозом- 10, с лимфосаркомой- 4. Возраст больных колебался от 16 до 61 лет, мужчин-15, женщин-15. У этой группы больных тромбоцитопения наступила после проведенного курса полихимиотерапии в сочетании с лучевой терапией.

Больные с заболеванием печени составляли 15 (8,5%) человек. Из них с циррозом печени-13, спленомегалическим циррозом печени-6, портальным циррозом печени-4, хроническим активным гепатитом-2, состоянием после перенесенного вирусного гепатита-3.

Геморрагические синдромы у наблюдаемых больных отмечались в виде носового кровотечения-2 больных, кожных экстрavasатов-4, кровотечений из десен-2, метрорагий-1, желудочно-кишечное кровотечение- у 1 больного.

Одна группа больных (10) получала препарат в условиях стационара в виде таблеток берберина бисульфат, другая группа больных (5) препарат принимала в амбулаторных условиях в виде отвара корня барбариса обыкновенного.

II.4. Методы исследования тромбоцитопоза у больных.

Скорость свертывания капиллярной крови определяли по методике Сухарева (1983). Начало свертываемости по данному методу в норме составляет от 30 сек до 2 мин, конец свертываемости от 3 до 5 мин. Кровь берут из 4-го пальца руки больного, набирают в капилляр (высота столбика крови 25-30мм). Отмечают по секундомеру время взятия крови, наклоном капилляра кровь переводят на середину трубки. Держа капилляр двумя пальцами, покачивают его, наклоняя на $30-45^\circ$ в обе стороны. Свободное смещение крови показывает, что свертывание крови еще не началось. Начало свертываемости крови характеризуется замедлением движения крови при наклоне капилляра. На его внутренней стенке появляются небольшие сгустки. Полное свертывание крови соответствует моменту полной остановки движения крови в капилляре.

Адгезию и агрегацию тромбоцитов изучали по методике С.И.Чекалиной и О.Ю.Токарева (1983). Данный метод заключается в следующем: после обработки пальца спиртом делают прокол глубиной 3-4 мм. В силиконированную микропипетку, содержащую 0,04 мл 3,8%

раствора цитрата натрия, набирают 0,2 мл крови (до верхней метки) и осторожно выдувают содержимое пипетки на дно силиконированной пробирки. В ту же пробирку набирают еще 0,2 мл свободно вытекающей из прокола крови и выдувают в ту же самую пробирку. Легко перемешивают выдуваемым из пипетки воздухом обе порции, затем 0,2 мл цитратной крови набирают в ту же пипетку и переносят в несиликонированную микропробирку. Обе пробирки помещают в штатив, установленный в центре включенной электромагнитной мешалки. В силиконированную микропробирку спускают металлический стержень, покрытый пластиком; через 20-30 сек в меланжер для подсчета эритроцитов из этой пробирки набирают кровь до метки 0,5 и разводящую жидкость до метки 101 для последующего подсчета исходного количества тромбоцитов. После этого в пробирку вносят тромбоцитагрегирующий агент и одновременно включают секундомер. Через 1, 15 и 25 мин производят повторное взятие крови для подсчета тромбоцитов. После того, как из силиконированной микропробирки взяли кровь на 15-й мин исследования, металлический стержень переносят в несиликонированную микропробирку. Через 5 и 10 мин производят взятие крови из этой пробирки. Последнее взятие следует непосредственно за взятием крови из силиконированной пробирки на 25-й минуте, для оценки результатов агрегации и адгезии тромбоцитов в качестве исходного количества тромбоцитов берут количество тромбоцитов, которое содержится в крови, взятой из силиконированной микропробирки до введения тромбоцитагрегирующего агента.

В качестве агрегирующего агента использовали АДФ фирмы (Renal). Раствор АДФ хранили в холодильнике при 4°C и готовили 1 раз в неделю.

Степень адгезии тромбоцитов определяли через 5 и 10 мин контакта крови со стеклом несиликонированной микропробирки. Разницу между исходным количеством тромбоцитов, принятым за 100%, и количеством тромбоцитов через 5 и 10 мин ротации контакта крови с внутренней поверхностью пробирки, выражали в процентах.

Тромбоцитограмма изучена по методике Пиксанова (1966). Тромбоцитарную формулу выводили, подсчитывая количество "юных", "зрелых", "старых" и дегенеративных, вакуолизированных форм тромбоцитов, а также форм раздражения.

Полученные результаты обрабатывали методом вариационной статистики с вычислением критериев достоверности различий Стьюдента.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ГЛАВА III.

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТОВ БАРБАРИСА ОБЫКНОВЕННОГО НА МЕГАКАРИОЦИТАРНО-ТРОМБОЦИТАРНУЮ СИСТЕМУ КРЫС

Сравнительное изучение препаратов барбариса обыкновенного и тысячелистника на количество тромбоцитов в периферической крови крыс

У первой группы животных до введения берберина бисульфата количество тромбоцитов в среднем равнялось $306,0 \times 10^9/\text{л}$ (100%), после введения препарата количество тромбоцитов увеличилось в среднем до $687,0 \times 10^9/\text{л}$ (224,5%), достигнув максимума через 3 дня ($883,0 \times 10^9/\text{л}$, 288,5%). Через 6 и 10 дней число тромбоцитов начало снижаться и составило соответственно $103,0 \times 10^9/\text{л}$ (230%) и $430,0 \times 10^9/\text{л}$ (141%), но это снижение даже к концу срока наблюдения было выше фоновых величин на 41% (таблица 3).

У второй группы животных до введения отвара корня барбариса обыкновенного количество тромбоцитов в среднем равнялось $306,0 \times 10^9/\text{л}$ (100%). Значительное возрастание числа тромбоцитов отмечалось через 1 и 3 дня после введения препарата и составило соответственно $620,0 \times 10^9/\text{л}$ (203%) и $830,0 \times 10^9/\text{л}$ (271%). Начиная с 6-го дня отмечалось снижение числа тромбоцитов до $550,0 \times 10^9/\text{л}$, что на 80% оставалось выше исходного уровня. Через 10 дней снижение числа тромбоцитов составило $408,0 \times 10^9/\text{л}$ или на 33% выше исходной величины.

У третьей группы животных количество тромбоцитов до введения раствора хлорида натрия составило в среднем $306,0 \times 10^9/\text{л}$ (100%).

Таблица 3

Влияние препаратов барбариса обыкновенного и настоя тысячелистника на количество тромбоцитов в периферической крови у интактных крыс

Препараты, введенные группам животных	Статистические показатели	Количество тромбоцитов $\times 10^9/\text{л}$				
		До введения	Дни наблюдения после введения препаратов			
			1	3	6	10
I группа раствор Берберина бисульфита (=10)	M±	306,0±9,0	687,0±6,0	883,0±8,0	703,0±7,0	430,0±4,0
	%	100	224,5	288,5	230	141
			35,0	48,0	35,0	13,0
	P<		0,001	0,001	0,001	0,001
II группа отвар корня барбариса обыкновенного	M±	306,0±9,0	620,0±6,0	830,0±8,0	550,0±5,0	408,0±4,0
	%	100	203,0	271	180	133
			29,0	44,0	24,0	10,0
	P<		0,001	0,001	0,001	0,001
III группа 0,9%-Физиологического раствора хлорида натрия	M±	306,0±9,0	315,0±10,0	298,0±4,0	300,0±11,0	315,0±9,0
	%	100	103	97	98	103
			0,64	0,81	0,40	0,70
	P<		0,1	0,1	0,1	0,1
IV группа настой тысячелистника	M±	394,0±9,0	422,0±16,5	442,0±3,0	490,0±17,6	399,0±11,0
	%	100	107	112	124	101
			1,47	3,0	4,8	0,45
	P<		0,1	0,05	0,01	0,1

Наблюдения в течение 1, 3, 6, 10 дней показали, что количество тромбоцитов в периферической крови крыс колебалось в пределах физиологических показателей.

У четвертой группы животных введение настоя тысячелистника привело к максимальному увеличению числа тромбоцитов спустя 6 дней ($490,0 \times 10^9/\text{л}$, 124%, тогда как введение препаратов барбариса существенно увеличивало число тромбоцитов с 3 дня наблюдения.

Результаты проведенных исследований выявили тромбоцит-стимулирующее действие у препаратов барбариса обыкновенного и тысячелистника. Вместе с тем, следует подчеркнуть, что наиболее тромбоцитостимулирующим эффектом обладали препараты барбариса, чего нельзя сказать о тысячелистнике.

Влияние препаратов барбариса обыкновенного на количество мегакариоцитов костного мозга крыс

Для установления истинности тромбоцитостимулирующего действия препаратов барбариса обыкновенного необходимо было выяснить влияние их на количество мегакариоцитов костного мозга, так как доказано наличие обратной связи между числом пластинок и количеством мегакариоцитов костного мозга.

По мнению некоторых авторов, общее транзитное время созревания мегакариоцитов составляет 60 час. Один мегакариоцит может дать от 1400 до 1500 тромбоцитов.

Транзитное время для мегакариоцитов сокращается в 1,3-1,5 раза при различных воздействиях, поэтому эти изменения являются неспецифическим ответом на любое воздействие, считают другие исследователи [56].

В нормальных условиях в процессе тромбоцитобразования участвует, главным образом, полихроматофильные мегакариоциты, зернистая структура которых напоминает типичные кровяные пластинки.

Проведенные нами исследования о влиянии препаратов барбариса обыкновенного на мегакариоцитарную систему крыс показали (таблица 4), что число мегакариоцитов в 1 мм³ пунктата костного мозга под влиянием барбариса увеличивается. Так, если до введения препарата количество мегакариоцитов в среднем равнялось 87,4 (100%), то через 1 сутки после введения, их число увеличилось в среднем до 131,0 (150%), через 3 суток - до 176,0 (201% $P < 0,001$), а через 6 суток наблюдения произошло их снижение до 122,0 (140%); на 10 сутки количество мегакариоцитов снизилось до исходного уровня.

Если до введения отвара корня барбариса обыкновенного количество мегакариоцитов в среднем составило 87,0 (100%), то через сутки после введения их число увеличивалось в среднем до 124,0 (142%), через 3 суток - 140,0 (161%), а через 6 и 10 суток число мегакариоцитов начинает постепенно снижаться, достигая исходного уровня (114,0;130% и 87,0; 99,5%, соответственно дням наблюдения).

Введение физиологического раствора (контроль) не привело к достоверным изменениям в численности мегакариоцитов (см. таблицу 4), Результаты подсчета мазков показали, что до введения берберина бисульфата количество функционирующих мегакариоцитов в среднем равнялось 33,0 (100%), а через 1, 3, 6 суток после введения их число статистически достоверно увеличилось, соответственно, до 55,0 (166,6%), 58,0% (165,8%), 51,0 (164,5%), а к 10 дню их количество приблизилось к исходному уровню и составило 39,0 (118,0%).

Количество функционирующих мегакариоцитов после введения отвара корня барбариса через 1, 3, 6 суток достоверно увеличилось с 33,0 (100%) до 49,5 (150%), 52,0 (160%), 50,5 (153%), соответственно дням исследования, а через 10 суток отмечалась тенденция к снижению до исходного уровня.

Анализ порциальной мегакариоцитограммы показал (таблицы 5, 6, 7), что увеличение количества функционирующих мегакариоцитов, в основном, произошло за счет увеличения количества полихроматофильных форм мегакариоцитов, являющихся наиболее активными клетками мегакариоцитарного ряда. Несколько возросло число базофильных форм мегакариоцитов, то есть "молодых" форм мегакариоцитов.

Таким образом, результаты наших экспериментальных исследований показали, что количество тромбоцитов в периферической крови и мегакариоцитов в костном мозге крыс показали, что препараты барбариса при однократном их введении оказывают выраженное истинное тромбоцитостимулирующее действие, этот эффект сохраняется в течение 10 дней наблюдения.

Выявление возможного механизма действия препаратов барбариса обыкновенного на тромбоцитопозз

В настоящее время уже ни у кого не вызывает сомнения тот факт, что тромбоцитопозз регулируется с помощью гуморальных веществ - тромбоцитопоззтинов по принципу обратной связи [35,56]

Таблица 4

**Изменение количества мегакариоцитов до и после введения крысам препаратов барбариса
обыкновенного**

Препараты, введённые группам животных	Статистические показатели	Количество мегакариоцитов					
		До введения		Дни наблюдения после введения препарата			
		Мегакариоциты	Из них функционирующие	Мегакариоциты	Из них функционирующие	Мегакариоциты	Из них функционирующие
I группа Раствор берберина бисульфата (n =30)	M±m	87,4±7,8	33,0±3,0	131,0±9,0	55,0±4,5	176,0±7,0	58,0±5,0
	%	100	100	150	166,6	201,3	175,8
	T			3,66	4,1	8,51	4,28
	P<			0,01	0,01	0,001	0,01
II группа Отвар корня барбариса обыкновенного (n =30)	M±m	87,4±7,8	33,0±3,0	124,0±7,7	49,5±4,0	140,5±7,8	52,0±5,0
	%	100	100	142	150	161	160
	T			3,35	3,1	4,8	3,27
	P<			0,01	0,05	0,001	0,01
III группа 0,9% Раствор хлорида натрия (n=30)	M±m	87,4±7,8	33,0±3,0	83,2±7,5	35,0±3,5	85,2±7,8	33,0±5,0
	%	100	100	95	106	97,4	100
	t			0,38	0,43	0,2	0,1
	P<			0,1	0,1	0,1	

Продолжение таблицы 4

Препараты, введённые группам животных	Статистические показатели	Количество мегакариоцитов			
		До введения		Дни наблюдения после введения препарата	
		Мегакариоциты	Из них функционирующие	Мегакариоциты	Из них функционирующие
I группа Раствор берберина бисульфата (n =30)	M±m	122,0±6,0	51,0±4,0	87,0±6,0	39,0±3,0
	%	140	154,5	100	118
	T	3,51	2,68	0,406	1,42
	P<	0,01	0,05	0,05	0,05
II группа Отвар корня барбариса обыкновенного (n =30)	M±m	114,0±4,2	50,5±5,0	87,0±6,0	39,0±4,0
	%	130,4	153	99,5	118
	T	3	3	0,4	1,2
	P<	0,05	0,05	0,1	0,1
III группа 0,9% Раствор хлорида натрия (n=30)	M±m	82,3±7,1	32,5±4,0	86,5±6,5	34,0±3,0
	%	94	98,4	98	103
	t	0,48	1	0,089	0,23
	P<	0,1	0,1	0,1	0,1

Для выяснения возможного механизма действия препаратов барбариса обыкновенного на тромбоцитопоз были проведены опыты по выявлению эндогенного фактора - тромбоцитопозина, так как было убедительно доказано многими исследователями, что увеличению числа тромбоцитов предшествует появление этого фактора [59,65].

Таблица 5
МЕГАКАРИОЦИТОГРАММА КРЫС ДО И ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ
БЕРБЕРИНА БИСУЛЬФАТ (n =30)

Форма мегакариоцитов	До введения		После введения через сутки							
			1		3		6		10	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Количество мегакариоцитов в 1мм ³ пунктата костного мозга, из них:	87,4	100	131	150	176	201	122	140	87	100
Функционирующие мегакариоциты	33	100	55	167	58	176	51	155	39	118
Мегакариобласты	1	1	2,3	1,67	4,5	3	2	2	1	1
Базофильные мегакариоциты	27,3	31	41,5	31,68	59,5	34	40	33	31	36
Оксифильные мегакариоциты	3	3,4	2,9	2,21	4,5	2	1	0,8	1	1
Полухроматофильные мегакариоциты	45,1	51,6	61,5	46,95	81	46,9	65	53	43	49
Инволютивные мегакариоциты	3	3	7,5	5,73	7,5	4	4	3,2	4	5
Свободные ядра	9	10	15,3	11,68	19	11	10	8	7	8

Таблица 6
МЕГАКАРИОЦИТОГРАММА ДО И ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ОТВАРА
КОРНЯ БАРБАРИСА ОБЫКНОВЕННОГО

Форма мегакариоцитов	До введения		После введения через сутки						
			1		3		6		1
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Асб.	%	Абс.
Количество мегакариоцитов в 1мм ³ костного мозга, из них:	87,4	100	124,4	153,3	140,5	168,5	114	130,4	108
мегакариоциты	1	1	3	2,4	2	1	1	1,5	1
Функционирующие Мегакариобласты	33	100	49,5	100	52	158	50,5	155	36
Базофильные мегакариоциты	27,3	31	33	27	43	31	31	27	32
оксифильные мегакариоциты	3	3,4	2	2	2,5	2	1,5	1	1
полихроматофильн ые мегакариоциты	45,1	51,6	65	52	68	481	61	54	57
Инволютивные мегакариоциты	3	3	8	6,4	10	7	9	8	7
Свободные ядра	9	10	13	10,2	15	11	10	9	10

Таблица 7.

МЕГАКАРИОЦИТОГРАММА КРЫС ДО И ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ 0,9%-ГО РАСТВОРА ХЛОРИДА НАТРИЯ (n =30)

Форма мегакариоцитов	До введения		После введения через сутки							
			1		3		6		10	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Количество мегакариоцитов в 1мм ³ пунктана костного мозга, из них:	87,4	100	87,4	100	83,2	95	85,2	97,4	86,5	98,9
Функционирующие мегакариоциты	33,0	100	33,0	100	35,0	106	32,5	98	34	103
мегакариобласты	1,0	1,1	1	1,14	1	1,2	1	1,17	1	1,15
Базофильные мегакариоциты	27,3	31	28,2	32,2	30	36,05	30,3	35,56	31,3	36,11
Эозинофильные мегакариоциты	3,0	3,4	2	2,29	2	2,4	2	2,34	2	2,31
Тимикофильные мегакариоциты	45,1	51,6	46,2	52,86	40,2	48,3	39,8	46,71	40,2	46,47
Инволютивные мегакариоциты	3,0	3	3	3,43	2,0	2,4	3	3,52	3	3,46
Свободные ядра	9,0	10	7	8	8	98,6	9,1	10,68	9	10,4

Тромбоцитопоэтическую активность сыворотки крови животных-доноров (крыс) мы оценивали по выраженности увеличения количества тромбоцитов в периферической крови и мегакариоцитов костного мозга крыс.

Результаты опытов, представленные в таблице № 8 показали, что до введения сыворотки количество тромбоцитов в среднем составляло $304,0 \times 10^9$ /л (100%), через 1, 3, 6 суток после введения сыворотки количество тромбоцитов у крыс-реципиентов достоверно возросло до $530,0 \times 10^9$ (174,3%), $576,0 \times 10^9$ /л (222,3%) и $475,0 \times 10^9$ /л (156,2%) соответственно дням наблюдения. К 10 дню наблюдения число тромбоцитов приблизилось к исходному уровню и составило $320,0 \times 10^9$ /л (105,2%).

Количество мегакариоцитов у крыс-реципиентов (таблица 8) через сутки после введения сыворотки увеличилось до 184 (210,5%), через 3 суток - 151 (172,7%), через 6 суток - 100 (114,4%), а к 10 дню среднее число мегакариоцитов составило 89 (101,8%), что практически соответствовало исходному уровню.

Полученные данные, представленные в таблице 8, показывают, что до введения сыворотки от доноров, которые получали отвар корня барбариса обыкновенного, количество тромбоцитов равнялось в среднем $304,0 \times 10^9$ /л (100%), через 1 сутки после однократного ее введения количество тромбоцитов увеличилось до $525,0 \times 10^9$ /л (172,6%), через 3 суток увеличенность количества тромбоцитов у крыс-реципиентов достигло $760,0 \times 10^9$ /л (250%) через 6 суток оно составило $650,0 \times 10^9$ /л (213,8%, $P < 0,01$), а на 10 суток количество тромбоцитов снижалось, но оно так и не достигло исходного уровня и составило $350,0 \times 10^9$ /л (115%).

У этих же крыс количество мегакариоцитов равнялось в среднем 87 (100%), через 1 сутки после введения сыворотки число мегакариоцитов значительно возросло и составило в среднем 253,0 (289%), через 3 суток увеличение количества мегакариоцитов доходило в среднем до 179,0 (204,8%) ($P < 0,01$). Через 6 и 10 суток отмечено значительное их снижение с выравниванием величин, близким к исходным (100,0 или 114,4% и 89,0 или 101,8 % соответственно дням исследования).

В контрольной группе животных - крыс-реципиентов введение сыворотки от доноров, которые получили физиологический раствор, не вызывало существенных изменений количества тромбоцитов периферической крови, мегакариоцитов в костном мозге ни в один из сроков исследования.

Следовательно, эта серия экспериментов показала синхронное повышение числа тромбоцитов и мегакариоцитов после введения препаратов барбариса обыкновенного и введения сыворотка от доноров, получавших эти же препараты. Таким образом, полученные нами результаты дают основание предполагать, что один из возможных механизмов стимуляции тромбоцитопоэза осуществляется за счет тромбопоэтинов.

Таблица 8

ВЛИЯНИЕ СЫВОРОТКИ КРЫС-ДОНОРОВ, ПОЛУЧИВШИХ ПРЕПАРАТЫ БАРБАРИСА ОБЫКНОВЕННОГО НА КОЛИЧЕСТВО ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ И МЕГАКАРИОЦИТОВ В КОСТНОМ МОЗГЕ КРЫС-РЕЦИПИЕНТОВ

Введение сыворотки доноров, получивших:	Статистические показатели	До введения		Дни наблюдения после введения			
		Т	М	1		3	
				Т	М	Т	М
1 группа Берберина бисульфат (n=20)	M±m % T P<	304,0±9,0 100	87,4±8,0 100	530,0±5,0 174,3 22,6 0,001	184,0±8,0 210,5 4,9 0,001	6766,0±7,0 222,3 33,8 0,001	151,0±14,0 172,7 3,9 0,001
2 группа Отвар корня барбариса обыкновенного (n=20)	M±m % T P<	304,0±9,0 100	87,4±8,0 100	525,0±4,0 172,6 22,5 0,001	253,0±20,0 289 21,5 0,001	760,0±7,0 280 35,0 0,001	179,0±10 204,8 7,15 0,001
3 группа 0,9%-ный раствор хлорида натрия (n=20)	M±m % T P<	304,0±9,0 100	87,4±8,0 100	293,0±3,0 96,3 1,2 0,1	87,4±8,0 100 0 0,1	319,0±11,0 105 1,05 0,1	83,2±6,0 95 0,42 0,1

Продолжение таблицы 8

Введение сыворотки доноров, получивших:	Статистические показатели	Дни наблюдения после введения			
		6		10	
		Т	М	Т	М
1 группа Берберина бисульфат (n=20)	M±m	475,0±5,0	100,0±9,0	320,0±4,0	89,0±5,0
	%	156,2	114,4	105,2	101,8
	T	17,0	1,05	1,6	0,14
	P<	0,001	0,1	0,2	0,1
2 группа Отвар корня барбариса обыкновенного (n=20)	M±m	650,0±16,0	100,0±9,0	350,0±5,0	89,0±8,0
	%	213,8	114,4	115,0	101,8
	T	32,0	1,05	4,5	0,14
	P<	0,001	0,1	0,01	0,1
3 группа 0,9%- ный раствор хлорида натрия (n=20)	M±m	296,0±2,0	85,2±5,0	298,0±5,0	86,5±5,0
	%	97	97	98	99
	T	0,86	0,23	0,58	0,95
	P<	0,1	0,1	0,1	0,1

Первое упоминание о тромбоцитопозитическом факторе появилось относительно недавно [137], когда у больных, страдающих тромбоцитопенической пурпурой, была получена ремиссия за счет гуморального фактора, способного стимулировать тромбоцитопоз.

Тромбоцитопозитический фактор был обнаружен и в плазме животных после кровопотери. Установлено, что после введения сыворотки людей, перенесших массивную кровопотерю, подопытным животным (кроликам), у последних увеличивалось количество тромбоцитов в периферической крови. Сыворотка же здоровых людей такого эффекта не вызывала (200).

Следовательно, в сыворотки людей после кровопотери содержится тромбоцитостимулирующий фактор-тромбоцитопозтин. По существу, эта работа явилась моделью биологической пробы на выявление тромбоцитопозтинов при использовании тест-объекта (реципиента) кроликов.

Биологический метод и в настоящее время составляет основу существующих способов определения тромбоцитопозитической активности, различается по характеру вводимого тест-материала (сыворотка, плазма, фильтрат плазмы, вытяжка костного мозга, дуоденальный сок) и по виду используемых животных- реципиентов (крыс, мыши, морские свинки) [35,56].

Тромбоцитопозитическую активность материала оценивают по степени повышения количества тромбоцитов в периферической крови животного-реципиента. Учитывая вышеизложенное, для подтверждения истинности тромбоцитостимулирующего действия препаратов барбариса обыкновенного, мы использовали биологический метод, то есть сыворотку больных-доноров, получавших исследуемые препараты, вводили крысам-реципиентам.

Для получения сыворотки брали 10 мл крови из вены больного в стерильную пробирку, использовали в течение I часа.

Контрольной группе животных вводили сыворотку практически здоровых людей, а также раствор 0,9% хлорида натрия, опытной группе-сыворотку от пациентов, принявших препараты барбариса обыкновенного. Сыворотку доноров, физиологический раствор вводили однократно, внутривентриально из расчета 1гм/100 г массы тела крыс.

В таблице 9 представлены данные, характеризующие изменения количества тромбоцитов у контрольных животных, а также животных после внутривентриального введения сыворотки больных-доноров, получивших берберина бисульфата и отвар корня барбариса обыкновенного.

Продолжение таблицы 9

Статистические показатели	Исходные данные	Дни наблюдения после введения сыворотки						
		До приёма препарата			После приёма препарата			
		1	3	6	1	3	6	10
		Барберина бисульфат						
M±m	338,0±11,0	352,0±9,0	360,0±10,0	344,0±8,0	380,0±9,0	368,0±9,0	368,0±11,0	356,0±6,0
%	100	104	107	101,7	110	107	106	103
T		1,42	1,48	0,44	1,3	1,76	1,76	1,2
P<		0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
N = 10								
		Отвар корня барбариса						
M±m	399,0±70,0	427,0±9,0	407,0±7,0	388,0±8,0	420,0±8,0	400,0±7,0	407,0±8,0	390,0±8,0
%	1000	107	102	97	108	103	105	100,5
T		2,5	0,8	1,03	2,6	1,13	1,68	0,176
P<		0,05	0,1	0,1	0,05	0,1	0,1	0,1
N = 10								

Как видно из приведенной таблицы, количество тромбоцитов в периферической крови крыс существенно повышалось на протяжении всех дней наблюдения.

Так, например, в опытной группе животных количество тромбоцитов до введения сыворотки крови больного еще не принявшего берберин бисульфат, в среднем равнялось $314,0 \times 10^9/\text{л}$ (100%), через 1 день после введения их число увеличилось в среднем до $387,0 \times 10^9/\text{л}$ (123%), через 3 дня их число практически осталось на одном уровне, отмеченном в 1-й день после введения сыворотки, то есть $381,0 \times 10^9/\text{л}$ (121%), а на 6 день наблюдения несколько снизилось ($335,0 \times 10^9/\text{л}$ (106,6%), достигая исходной величины.

Этой же группе животных вновь вводили сыворотку больной, которая в течение 5 дней получала берберина бисульфат. Через 1 день после повторного введения сыворотки число тромбоцитов у животных увеличилось и составило $727,0 \times 10^9/\text{л}$ (231%), через 3 дня продолжало оставаться на том же уровне, то есть $730,0 \times 10^9/\text{л}$ (232%), а через 6 дней отмечено некоторое снижение и составило $689,0 \times 10^9/\text{л}$ (220%), через 10 дней число тромбоцитов продолжало снижаться, но оно находилось на 41% выше исходного уровня, т.е. в абсолютном выражении их число составило $471,0 \times 10^9/\text{л}$.

Второй группе животных аналогичным образом вводили сыворотку больного, который принимал отвар корня барбариса обыкновенного. Введение крысам сыворотки крови больного с тромбоцитопенией, еще не принявшего отвар корня барбариса, значительно повышало содержание тромбоцитов. Так, если число тромбоцитов до введения сыворотки составило $314,0 \times 10^9/\text{л}$ (100%), то через 1, 3, 6 дней после введения сыворотки число тромбоцитов составило $380,0 \times 10^9$ (121%), $390,0 \times 10^9/\text{л}$ (124,5), $342,0 \times 10^9/\text{л}$ (108,9%) соответственно дням наблюдения.

После снижения числа тромбоцитов в периферической крови с 6 дня этой же группе животных вновь вводили сыворотку того же больного, который в течение 5 дней получал отвар корня обыкновенного.

Через 1 и 3 дня после введения такой сыворотки число тромбоцитов у животных значительно возросло и достигло $745,0 \times 10^9/\text{л}$ (237%); $750,0 \times 10^9/\text{л}$ (239%) соответственно, через 6 дней оно несколько снизилось, составив $678,0 \times 10^9/\text{л}$ (216%), а к 10 дню наблюдения - $460,0 \times 10^9/\text{л}$ (146%).

В третьей группе крыс до введения физиологического раствора количество тромбоцитов в среднем составило $338,0 \times 10^9/\text{л}$ (100%), через 1, 3, 6 дней после его введения количество тромбоцитов составило $352,0 \times 10^9/\text{л}$ (104%), $360,0 \times 10^9/\text{л}$ (107%), $344,0 \times 10^9/\text{л}$ (102%) соответственно. Начиная с последнего дня наблюдения повторно вводили физиологический раствор. Через 1, 3, 6, 10 дней после повторного введения тромбоцитов в среднем равнялось $380,0 \times 10^9/\text{л}$ (112%), $368,0 \times 10^9/\text{л}$ (109%),

365,0x10⁹/л (106%), 306,0x10⁹/л (103%) соответственно дням наблюдения, хотя и отмечено в контрольной группе некоторое повышение количества тромбоцитов в периферической крови, но это повышение оказалось статистически недостоверной величиной по сравнению с исходной.

Что касается реакции тромбоцитов после введения сыворотки крови здоровых людей, то можно отметить незначительное повышение количества кровяных пластинок в периферической крови лишь в 3 день как после введения первичного, так и вторичного введения сыворотки животным-реципиентам.

Видимо, отмеченное повышение является результатом реакции организма в ответ на введение чужеродного белка.

Таким образом, мы предполагаем, что стимуляция тромбоцитопоэза препаратами барбариса обыкновенного опосредуется через тромбоцитопозитины, которые по классификации А. Л. Маркосяна (1965), следует отнести к тромбоцитопозитинам длительного действия, поскольку они стимулируют, как показали наши специальные исследования (см. выше), тромбоцитопозитическую функцию костного мозга. Следовательно, результаты наших исследований позволяют считать, что препараты барбариса являются природными стимуляторами тромбоцитопоэза, что дает основание нам рекомендовать их для лечения больных тромбоцитопениями различного генеза.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ. ГЛАВА IV.

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТОВ БАРБАРИСА ОБЫКНОВЕННОГО НА КОЛИЧЕСТВО ТРОМБОЦИТОВ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКОЙ ПУРПУРОЙ И ТРОМБОЦИТОПЕНИЕЙ РАЗЛИЧНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

IV.1. Влияние препаратов барбариса обыкновенного на количество тромбоцитов в периферической крови у больных с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой

В зависимости от применяемой нами терапии и эффективности лечения, больные с ИТП были разделены на следующие группы:

- группа больных получала только берберина бисульфат, группа больных получала только отвар корня барбариса обыкновенного, группа больных получала препараты барбариса обыкновенного и преднизолон, внутривенно - Е-АКК, тромбоцитарную и эритроцитарную массу, группа больных - контрольная, получала только традиционную

терапию.

В связи с тем, что при ИТП к переливанию тромбоконцентрата следует подходить весьма осторожно, так как нередко это заболевание имеет аутоиммунное происхождение, мы только в 24 случаях произвели трансфузию тромбоцитов. Это было продиктовано строгой необходимостью, так как геморрагический синдром, несмотря на интенсивную терапию гормональными, и гемостатическими средствами, а также прием препаратов барбариса, не купировался. После переливания тромбоконцентрата отмечалось уменьшение кровоточивости и постепенное увеличение числа тромбоцитов в периферической крови. Показанием для внутривенного вливания одногруппной эритроцитарной массы было наличие у больных выраженного постгеморрагического анемического синдрома.

Из приведенных в таблицах 10,11 данных видно, что препараты барбариса обыкновенного достоверно ($P < 0,05$) увеличивают количество тромбоцитов в периферической крови во все дни наблюдения.

Так, у первой группы больных до приема препарата берберина бисульфат количество тромбоцитов равнялось $101,0 \times 10^9/\text{л}$ (100%), через 5 дней после его приема количество тромбоцитов увеличилось до $144,0 \times 10^9/\text{л}$ (143%), через 10 дней - $170,0 \times 10^9/\text{л}$ (168%), через 15 дней это увеличение составило в среднем $189,0 \times 10^9/\text{л}$ (187%).

У больных второй группы, если до дачи препарата в виде отвара корня барбариса обыкновенного количество тромбоцитов составляло $110,0 \times 10^9/\text{л}$ (100%), то через 5 дней после приема препарата количество их доходило до $140,0 \times 10^9/\text{л}$ (127%), через 10 и 15 дней число тромбоцитов составило $167,0 \times 10^9/\text{л}$ (152%) $184,0 \times 10^9/\text{л}$ (167%) соответственно ($P < 0,05$).

У больных третьей группы до начала лечения количество тромбоцитов равнялось $81,0 \times 10^9/\text{л}$ (100%), через 5, 10 и 15 дней после лечения число тромбоцитов увеличилось до $114,0 \times 10^9/\text{л}$ (141%), $135,0 \times 10^9/\text{л}$ (167%) и $144,0 \times 10^9/\text{л}$ (178%) соответственно. У больных четвертой группы (контроль) до лечения количество тромбоцитов в среднем равнялось $105,0 \times 10^9/\text{л}$ (106%), через 5, 10 и 15 дней количество тромбоцитов составило в среднем до $104,0 \times 10^9/\text{л}$ (99%), $138,0 \times 10^9/\text{л}$ (131%) и $113,0 \times 10^9/\text{л}$ (107,6%) соответственно дням исследования.

Для иллюстрации больных с ИТП, которые принимали препараты барбариса обыкновенного, приводим в качестве примера краткую выписку из истории болезни двух больных. Больной Х.А. 1974 года рождения считает себя больным 8-летнего возраста, заболевание началось с носового кровотечения. Неоднократно лечился по поводу ИТП хронического течения

в гематологическом отделении детской больницы №1 г. Андижана. Принимал глюкокортикоиды, гемостатические препараты.

Таблица 10
ИЗМЕНЕНИЕ КОЛИЧЕСТВА ТРОМБОЦИТОВ В
ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ИТП ПОД ВЛИЯНИЕМ
БЕРБЕРИНА БИСУЛЬФАТ (А) И ОТВАРА КОРНЯ БАРБАРИСА
ОБЫКНОВЕННОГО (Б)

Статистические показатели	Количество тромбоцитов $\times 10^9$ /л			
	До приёма препарата	Дни наблюдения		
		5	10	15
А				
M \pm m	101,0 \pm 0,9	144,0 \pm 13,0	170,0 \pm 9,0	189,0 \pm 12,0
%	100	143	168	187
T		3,0	3,0	6,0
P<		0,01	0,01	0,001
N = 27				
Б				
M \pm m	110,0 \pm 10	140,0 \pm 11,0	167,0 \pm 9,0	184,0 \pm 9,0
%	100	127	152	167
T		2,0	4,0	6,0
P<		0,05	0,001	0,001
N=24				

Таблица 11
ИЗМЕНЕНИЕ КОЛИЧЕСТВА ТРОМБОЦИТОВ В
ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ИТП ПОД ВЛИЯНИЕМ
КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ (А) И ТРАДИЦИОННЫХ МЕТОДОВ
ЛЕЧЕНИЯ (Б)

Статистические показатели	Количество тромбоцитов $\times 10^9$ /л			
	До приёма препарата	Дни наблюдения		
		5	10	15
А				
M \pm m	81,0 \pm 12,0	114,0 \pm 13,0	135,0 \pm 17,0	144,0 \pm 15,0
%	100	141	167	178
t		1,41	2,5	3,3
P<		0,05	0,05	0,01
N = 14				
Б				
M \pm m	105,0 \pm 8,0	104,0 \pm 11,0	138,0 \pm 13,0	113,0 \pm 6,0
%	100	99	131	107,6
T		0,07	2,17	0,8
P<		0,1	0,05	0,1
N=10				

В клинику поступил больной О.Б. 10.09.91 г. история болезни 17324/1139. Жалобы при поступлении на самопроизвольное носовое кровотечение, образование экстрavasатов на коже, периодически возникающую кровоточивость десен.

При обследовании в клинике со стороны внутренних органов изменений не обнаружено. Общий анализ крови: НВ - 120 г/л, эритроциты - 4,6; цветной показатель - 0,9; лейкоциты - 5,8; п/я - I, с/я - 68, эозинофилы - 2, лимфоциты - 4, моноциты - 4; скорость оседания эритроцитов - 2 мм/час. Анализ мочи без изменений. Тромбоциты при поступлении $108,9 \times 10^9$ /л. Симптомы щипка и жгута положительные.

Время кровотечения по Дукке 1100мин, время свертываемости капиллярной крови по Сухареву: начало - 180", конец - 245". Адгезия тромбоцитов до дачи препарата берберина бисульфат; h5 -18%, h10-61%. Агрегация тромбоцитов до дачи берберина бисульфат, индуцированной добавлением АДФ: hН -46%, hМ-73%, hд -100%.

Клинический диагноз: Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура. Хроническая форма. Легкое течение.

После проведенного лечения берберина бисульфат (по 5 мг, 3 раза в день в течение 15 дней) состояние больного улучшилось, носовое кровотечение прекратилось, кровотечение из десен также прекратилось. Кожные экстрavasаты исчезли. Симптомы жгута и щипка отрицательны. Количество тромбоцитов через 5 дней после приема берберина бисульфат увеличилось до $124,0 \times 10^9/\text{л}$ (114,5%), через 10 дней - $132,0 \times 10^9/\text{л}$ (122,2%), через 15 дней увеличение количества тромбоцитов в периферической крови составило $170,0 \times 10^9/\text{л}$ (157,4%).

Время кровотечения по Дукке укоротилось до 7 мин; свертываемости капиллярной крови по Сухареву через 5 дней после приема препарата ускорилось: начало - 130", конец - 155", через 10 и 15 дней ускорение свертываемости капиллярной крови доходило: начало - 120", конец - 150" и начало - 150", конец - 210" соответственно дням наблюдения.

Функциональное состояние тромбоцитов изменилось следующим образом. Адгезия тромбоцитов через 5 дней после приема берберина бисульфат составила h5-61%, h10-74%, через 10 дней она практически не изменилась, по сравнению с 5 днем наблюдения: h5-59%, а на 10-й минуте, наоборот, возросла и составила 82%; через 15 дней изменения адгезивной функции выглядели так: h5-50%, h10 -56%.

Динамика изменения агрегационной функции тромбоцитов выглядела следующим образом: через 5 дней hH-49%, hM-78%, hD-31%; через 10 дней hH -52%, hM -11%, hD- 29% через 15 дней h H-43%, hM-11% , hD -42%.

2. Больная О.В., 57 лет. Получала лечение в поликлинике 1 МСО-8 г.Обнинска, номер регистрационного журнала 43 лаборатории клинической диагностики РМНЦ РАМН. Больная свыше 15 лет принимала неоднократно гормонотерапию, сосудосуживающие и гемостатические препараты,

В данное время беспокоило носовое кровотечение, появление петехиальных высыпаний на коже, кровотечение из матки. После тщательного обследования больной поставлен диагноз: ИТП. Хроническое течение.

До назначения берберина бисульфат количество тромбоцитов равнялось $30,0 \times 10^9/\text{л}$ (100%), через 5 дней количество тромбоцитов увеличилось до $56,0 \times 10^9/\text{л}$ (186,1%), через 10 дней уровень тромбоцитов повысился до $98,0 \times 10^9/\text{л}$ (326,6%) число тромбоцитов через 15 дней дошло до максимума и равнялось $152,0 \times 10^9/\text{л}$ (506,6%).

До назначения берберина бисульфат адгезивно-агрегационная функция тромбоцитов равнялась: h5 -42%, h10 -58%, агрегация - hH-58%, hM-58%, hD

– 0%, через 5 дней адгезивная функция тромбоцитов изменялась таким образом: h5–51%, h10–82% ; через 10 дней h5-80%, h10–86% ; через 15 дней h5- 69%, h10- 47%.

В обоих случаях кровотечение различной локализации прекратилось, кожные экстрavasаты исчезли. У больных общее состояние улучшилось.

Сравнительный анализ лечения препаратами барбариса обыкновенного больных с ИТП в течение 15 дней показал, что наибольший положительный эффект отмечается берберином бисульфат, нежели отваром корня барбариса обыкновенного.

После приема препаратов барбариса обыкновенного, как показано на рисунке 2, увеличивается число юных и зрелых форм тромбоцитов на 5 и 10-й дни наблюдения.

Подводя итоги наблюдения, можно сделать следующее заключение констатирующего характера: у больных ИТП берберина бисульфат и отвар корня барбариса обыкновенного увеличивают количество тромбоцитов в периферической крови ($P < 0,05$), укорачивают время первичного кровотечения, ускоряют время свертываемости капиллярной крови, приводят к повышению функциональной активности тромбоцитов.

Вышеизложенное позволяет нам рекомендовать клиницистам назначение больным ИТП препаратов барбариса обыкновенного с лечебной целью и с целью профилактики рецидива болезни.

IV.2. Влияние препаратов барбариса обыкновенного на количество тромбоцитов у больных анемиями разной этиологии с симптоматической тромбоцитопенией

Эта группа включала всего 62 больных; из них 33 - с наследственной гемолитической анемией, 19 - с полидефицитной анемией, 10 (контрольная группа) - больные полидефицитной анемией, получившие традиционный методу лечения без препаратов барбариса обыкновенного.

Больные с наследственной гемолитической анемией были разделены на 2 группы: первая группа принимала препарат берберина бисульфат по 5 мг 3 раза в день, за 30 минут до еды, в течение 15 дней; вторая группа получала препарат в виде отвара корня барбариса обыкновенного по 1 столовой ложке 3 раза в день, так же в течение 15 дней.

У первой группы больных с наследственной гемолитической анемией с симптоматической тромбоцитопенией до приема берберина бисульфата количество тромбоцитов в периферической крови в среднем равнялось $114,0 \times 10^9 / л$ (100%), через 5 дней после приема препарата их количество возросло до $153,0 \times 10^9 / л$ (134%), через 10 и 15 дней число кровяных пластинок составило в среднем $171,0 \times 10^9 / л$ (148%) и $178,0 \times 10^9 / л$ (156%)

соответственно.

Эти высокостатистические достоверные данные приведены в таблице 12 и указывают, что стимулирующий эффект на тромбоцитопоз четко выражен у больных, принявших препарат в виде берберина бисульфата.

У второй группы больных количество тромбоцитов до назначения препарата равнялось $121,0 \times 10^9/\text{л}$ (100%), через 5 дней после его приема число тромбоцитов увеличилось до $163,0 \times 10^9/\text{л}$ (135%), через 10 дней это увеличение составило в среднем $186,0 \times 10^9/\text{л}$ (154%), через 15 дней оно оставалось практически на прежнем уровне - $75,0 \times 10^9/\text{л}$ (145%). Эти данные приведены в таблице 12, они так же свидетельствуют о стимулирующем эффекте препарата, принятого больными в виде отвара.

В связи с этим мы решили в качестве примера привести данные из истории болезни больной И.Х., 1967 года рождения. Номер истории болезни 1658/73. Болеет с детства. Состоит на учете по поводу наследственной гемолитической анемии с симптоматической тромбоцитопенией (малая В-талассемия). При поступлении в клинику больную беспокоили периодически возникающее носовое кровотечение, обильное маточное кровотечение во время менструации-метрорагии, появление мелких кровоподтёков на коже.

Таблица 12

**ИЗМЕНЕНИЕ КОЛИЧЕСТВА ТРОМБОЦИТОВ В
ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ НАСЛЕДСТВЕННОЙ
ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ С СИМПТОМАТИЧЕСКОЙ
ТРОМБОЦИТОПЕНИЕЙ ПОД ВЛИЯНИЕМ БЕРБЕРИНА
БИСУЛЬФАТА (А) И ОТВАРА КОРНЯ БАРБАРИСА (Б)**

Статистические показатели	Количество тромбоцитов x10 ⁹ /л			
	До приёма препарата	Дни наблюдения		
		5	10	15
А				
M±m	140,0±4,0	153,0±5,0	171,0±7,0	178,0±6,0
%	100	134	149	156
t		6,0	6,0	8,0
P<		0,001	0,001	0,001
N = 20				
Б				
M±m	121,0±6,0	163,0±9,0	186,0±11,0	175,0±6,0
%	100	135	154	145
T		3,8	5,2	6,4
P<		0,01	0,001	0,001
N=13				

При объективном осмотре на коже, в основном, на предплечье и на ногах имеются петихиальные высыпания. Со стороны внутренних органов легкие и сердце без изменений. Печень увеличена на 4 см, селезенка - на 10 см. У.З.И от 18.01.91 г. - селезенка увеличена, выходит из подреберья на 8-10 см, печень ±4 см. Анализ крови от 23.01.91 г.: НВ - 12,5 г/л, эр - $2,72 \times 10^{12}/л$, цв. пок.-0,4; лейк.- $1,6 \times 10^9/л$, СОЭ-8 мм/час. В мазке крови при морфологическом исследовании видны мишеневидные эритроциты.

Количество тромбоцитов при проведении первого курса лечения до дачи препарата берберина бисульфата равно $120,0 \times 10^9/л$, через 5 дней после приема препарата их число увеличилось до $160,0 \times 10^9/л$ (133,3%) через 10 дней оставалось на том же уровне, через 15 дней достигло $180,0 \times 10^9/л$ (150%).

Спустя 1 месяц количество тромбоцитов снизилось до $100,0 \times 10^9/л$ (83,4%), но кровотечение из носа, экстрavasаты на коже не отмечались уменьшились кровотечения во время менструации. В связи с уменьшением числа тромбоцитов планировалась операция "Сленэктомия", поэтому бы

разнялось $128,0 \times 10^9/\text{л}$ (100%), через 5, 10 и 15 дней после его приема количество тромбоцитов в среднем увеличилось до $178,0 \times 10^9/\text{л}$ (139%), $193,0 \times 10^9/\text{л}$ (150%), $204,0 \times 10^9/\text{л}$ (195%) соответственно дням исследования. В контрольной группе больных до проведения этиопатогенетической терапии количество тромбоцитов в среднем равнялось $120,0 \times 10^9/\text{л}$ (100%), через 5, 10 и 15 дней увеличение числа тромбоцитов соответственно составило в среднем $150,0 \times 10^9/\text{л}$ (125%), $170,0 \times 10^9/\text{л}$ (141,6%) и $170,0 \times 10^9/\text{л}$ (141,6%).

Таким образом, наши наблюдения позволяют сделать заключение о том, что больным с данной патологией, наряду с этиопатогенетической терапией, следует назначать препараты барбариса обыкновенного для коррекции симптоматической тромбоцитопении.

Влияние препаратов барбариса обыкновенного на количество тромбоцитов в периферической крови у больных с депрессиями кроветворения

Эта группа включала больных с гипопластической анемией и больных с лейкозами.

Гипопластическая анемия - гетерогенная группа заболеваний системы крови, основу которых составляет уменьшение выработки клеток костного мозга, чаще трехклеточных элементов (линий эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов). Одной из причин развития цитопении при гипопластических анемиях является функциональная неполноценность стволовых клеток, неэффективный гранулоцитопоз.

При гипопластической анемии имеет место нарушение метаболизма в клетке, изменение функционального состояния ее мембраны и влияние внешнего фактора - усиление гемолитической активности сыворотки, ее токсичность. Результатом этого является возникновение гемолитического компонента как внутримозгового, так и периферического в 90% случаев, а в 10% - типа пароксизмальной ночной гемоглобинурии.

Патогенез геморрагий, порой занимающих основное место в клинической картине болезни, обусловлен глубокой тромбоцитопенией и связанными с ней изменениями в свёртывающей системе, а именно тромбоцитообразование, адгезия и агрегация тромбоцитов, ретракция кровяного сгустка. В генезе кровоточивости определенная роль сводится к нарушению метаболизма сосудистой стенки, ведущим к усилению ее проницаемости в связи ангиотрафической функцией тромбоцитов.

При гипо-апластической анемии кровоточивость часто является непосредственной причиной смерти больных [75].

Тяжесть геморрагических проявлений определяется как степенью тромбоцитопении, так и качественной неполноценностью тромбоцитов с нарушением их гемостатической функции [31].

Гипопластическая анемия характеризуется не только количественными, но и качественными изменениями в клеточных элементах. Существенное значение в поддержании нормальной резистентности сосудов имеют кровяные пластинки. При этом тромбоциты, внедряясь в эндотелиальные клетки, выделяют в них биологически активные вещества, в том числе факторы III и V, что нормализует функции стенки капилляра (21).

При гипопластической анемии возникает порочный круг, т.е. уменьшается количество тромбоцитов, изменяется стенка сосудов, нарушается свёртываемость крови и поэтому у больных с гипопластической анемией часто наблюдаются профузные кровотечения, нередко с летальным исходом.

Учитывая это обстоятельство, мы решили изучать влияние препаратов барбариса у больных с гипопластической анемией.

Одна группа больных (7) получала таблетки берберина бисульфата, другая группа (6) - виде отвара корня барбариса обыкновенного (Таблица 13).

Таблица 13
ИЗМЕНЕНИЕ КОЛИЧЕСТВА ТРОМБОЦИТОВ В
ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С
ГИПОПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ ПОД ВЛИЯНИЕМ БЕРБЕРИНА
БИСУЛЬФАТА (А) И ОТВАРА КОРНЯ БАРБАРИСА
ОБЫКНОВЕННОГО (Б)

Статистические показатели	Количество тромбоцитов x10 ⁹ /л			
	До приёма препарата	Дни наблюдения		
		5	10	15
А				
M±m	58,0±8,0	127,0±16,0	150,0±13,0	133,0±11,0
%	100	165	195	173
t		2,0	3,0	2,0
P<		0,1	0,05	0,05
N = 7				
Б				
M±m	58,0±8,0	82,0±12,6	146,0±14,7	152,0±4,2
%	100	193	251,7	262
T		2,0	5,0	10,0
P<		0,1	0,01	0,001
N=6				

Из таблицы видно, что препараты барбариса обыкновенного у больных с гипопластической анемией оказывают стимулирующее влияние на процесс тромбоцитобразования, особенно через 10 дней после приема препарата.

С нашей точки зрения представляют интерес больные, которые дважды получали препараты барбариса, и в качестве примера ниже приводим данные о больном М.Н., 1975 г. рождения. История болезни 30564/1547. Диагноз: Гипопластическая анемия. Подострая форма. Средней тяжести течения.

Первый курс лечения больного состоял в приеме берберина бисульфата по 5 мг 3 раза в день без гормонов. До дачи препарата количество тромбоцитов составляло 40x10⁹/л, время кровотечения по Дукану 20 мин; количество тромбоцитов через 5 дней после получения препарата достигло 120x 10⁹/ л, время кровотечений-укоротилось до 5 мин 30 сек. через 10 дней число тромбоцитов составило 130x10⁹/л, время кровотечения 4 мин 30 сек. На 15-й день количество тромбоцитов достигло 150x10⁹/л.

Спустя 12 дней после первого курса лечения количество тромбоцитов снизилось до $100 \times 10^9/\text{л}$, при этом количество тромбоцитов в 2,5 раза превышало исходную величину. Начиная с этого дня, повторно назначили берберин бисульфат по той же схеме. При этом отметили на 5, 10, 15-й дни приема препарата существенное, статистически достоверное увеличение количества тромбоцитов: $140 \times 10^9/\text{л}$, $180 \times 10^9/\text{л}$ и $160 \times 10^9/\text{л}$ соответственно дням наблюдения.

Таким образом, полученные нами данные указывают на то, что больным этой группы следует назначать препараты барбариса обыкновенного.

Больным лейкозом, находившимся под нашим наблюдением, назначали берберина бисульфат одновременно с цитостатическими препаратами курсами ВАМП (винкристин, аметоптерин, 6-меркаптопурин, преднизолон) и ЦВАМП (циклофосфан, винкристин, аметоптерин, 6-меркаптопурин, преднизолон) терапии.

Результаты наших наблюдений показали существенное увеличение числа тромбоцитов в крови. При этом следует отметить, что у всех больных отмеченные кровотечения различной локализации прекратились после приема препарата.

Больные контрольной группы получили полихимиотерапию, а также, с целью гемостатики, игл внутривенно вливали тромбо массу, Е-АКК, эритроцитарную массу и др. Этим больным берберина бисульфат не назначали. До лечения количество тромбоцитов в крови в среднем равнялось $116 \times 10^9/\text{л}$ (100%), через 5, 10, 15 дней после лечения число тромбоцитов изменилось следующим образом: $97 \times 10^9/\text{л}$ (83,6%), $81,0 \times 10^9/\text{л}$ (69,8 %), $109,0 \times 10^9/\text{л}$ (94%) соответственно дням наблюдения.

Приводим в качестве примера результаты наших наблюдений больных с острым и хроническим лейкозами, которые получали цито статики и предложенный; наш препарат. Больная Х.О., 18 лет. История болезни № 71/3. Диагноз: Острый лейкоз, недифференцированный вариант. Принимала только берберина бисульфат в течение 5 дней. Число тромбоцитов возросло до $220 \times 10^9/\text{л}$ при исходном уровне $120 \times 10^9/\text{л}$. Затем больная в течение 10 дней и одновременно получала берберина бисульфат и ВАМП-терапию. Число в тромбоцитов, хотя и снизилось ($190 \times 10^9/\text{л}$), но было существенно выше исходной величины (до начала приема препарата берберина бисульфат). На 15-й день лечения (комбинированного) число тромбоцитов хотя и снизилось, но оставалось на 40% выше исходного уровня.

Больная К.Ш., 42 года. История болезни 13002/843. Диагноз: Хронический миелолейкоз. Развернутая стадия. До дачи препарата количество тромбоцитов равнялось $140 \times 10^9/\text{л}$, через 5 дней после приема препарата их количество составило $150 \times 10^9/\text{л}$, через 10, 15 дней после приема препарата увеличение числа тромбоцитов достигло $190 \times 10^9/\text{л}$ и $170 \times 10^9/\text{л}$ соответственно дням наблюдения. Приведенные данные показывают, что берберина бисульфат оказывает стимулирующее влияние на тромбоцитопоез даже на фоне с приемом цитостатических препаратов у больных при острых и у хронических лейкозах.

Влияние берберина бисульфата на количество тромбоцитов в периферической крови у больных злокачественными лимфомами

Больные этой группы, наряду с химиолучевой терапией, одновременно принимали берберина бисульфат. Такое сочетание терапии было выполнено в гематологическом отделении МЗНЦ РАМН.

(г. Обнинск) с целью возможной коррекции тромбоцитопений, развивающихся у больных злокачественными лимфомами в ходе цитостатической - лекарственной и (или) лучевой терапии. У больных, получивших берберина бисульфат до приема препарата количество тромбоцитов равнялось $57,0 \times 10^9/\text{л}$ (100%), через 5, 10 и 15 днем после приема препарата число тромбоцитов возросло до $123,0 \times 10^9/\text{л}$ (213%), $P < 0,05$; $119,0 \times 10^9/\text{л}$ (206,5%) и $152,0 \times 10^9/\text{л}$ (263,8%), $P < 0,05$ соответственно дням наблюдения.

У контрольной группы больных до начала лечения количество тромбоцитов равнялось $61,0 \times 10^9/\text{л}$ через 5, 10, 15 днем после лечения количество тромбоцитов изменилось таким образом: $62,0 \times 10^9/\text{л}$ (101,6%), $71,0 \times 10^9/\text{л}$ (116%), $78,0 \times 10^9$ (128%) соответственно дням наблюдения.

В качестве примера приводим историю болезни больной А.Н., 1937 г. рождения. Лечилась в гематологическом отделении МРНЦ РАМН г. Обнинска. Диагноз: Лимфогранулематоз III "Б" ст. Препараты принимала одновременно с лучевой и химиотерапией. До приема препарата количество тромбоцитов равнялось $64 \times 10^9/\text{л}$, через 5, 10 и 15 дней количество тромбоцитов увеличивалось до $80 \times 10^9/\text{л}$ (125%), $76 \times 10^9/\text{л}$ (118,8%) и $134 \times 10^9/\text{л}$ (209%) соответственно дням наблюдения.

Полученные результаты позволяют заключить, что препарат берберина бисульфат приводит к повышению числа тромбоцитов на фоне химиотерапии, а также на фоне лучевой терапии. Следовательно гематологам следует назначать больным со злокачественными лимфомами препарат берберина бисульфат при проведении курса химиотерапии

лучевой терапии с целью профилактики грозного осложнения цитостатической терапии - тромбоцитопении.

IV.3. Влияние препаратов барбариса обыкновенного на количество тромбоцитов в периферической крови у больных с патологией печени.

Нами обследованы 15 больных с заболеванием печени.

Одна группа больных (10) получала препарат в виде таблеток берберина бисульфат по 5 мг 3 раза в день, в течение 15 дней. Другая группа больных (5) препарат принимала в амбулаторных условиях в виде отвара корня барбариса обыкновенного по 1 столовой ложке 3 раза в день, так же в течение 15 дней.

У первой группы больных до приема берберина бисульфата число тромбоцитов составило $109,0 \times 10^9/\text{л}$ (100%), через 5 дней после приема препарата оно увеличилось до $149,0 \times 10^9/\text{л}$ (137%), через 10 дней увеличение числа тромбоцитов составило в среднем $180,0 \times 10^9/\text{л}$ (165%), через 15 дней число тромбоцитов достигло $196,0 \times 10^9/\text{л}$ (150%) (таблица 14).

Наряду с положительным влиянием берберина бисульфата на тромбоцитопоз, у этой группы больных отмечено улучшение общего состояния, исчезновение геморрагических синдромов, улучшение аппетита, повышение физической активности.

Больные с циррозом печени (5), кроме лечения в стационаре, были подвергнуты лечению в амбулаторных условиях отваром корня барбариса с целью профилактики возникновения кровотечения.

У этой группы больных количество тромбоцитов до дачи отвара корня барбариса обыкновенного в среднем равнялось $106,0 \times 10^9/\text{л}$ (100%), через 5 дней после приема препарата число тромбоцитов увеличилось в среднем до $146,0 \times 10^9/\text{л}$ (136%), через 10, 15 дней увеличение количества тромбоцитов достигло соответственно $180,0 \times 10^9/\text{л}$ (170%) и $203,0 \times 10^9/\text{л}$ (192%) (таблица 14).

Таблица 14

**ИЗМЕНЕНИЕ КОЛИЧЕСТВА ТРОМБОЦИТОВ В
ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ПАТОЛОГИЕЙ
ПЕЧЕНИ ПОД ВЛИЯНИЕМ БЕРБЕРИНА БИСУЛЬФАТА (А) И
ОТВАРА КОРНЯ БАРБАРИСА (Б)**

Статистические показатели	Количество тромбоцитов $\times 10^9$ /л			
	До приёма препарата	Дни наблюдения		
		5	10	15
А				
M \pm m	109,0 \pm 7,0	149,0 \pm 13,0	180,0 \pm 15,0	196,0 \pm 17,0
%	100	137	165	180
t		3,3	4,3	5,0
P<		0,01	0,01	0,001
N = 10				
Б				
M \pm m	106,0 \pm 11,0	146,0 \pm 16,0	180,0 \pm 22,0	203,0 \pm 22,0
%	100	135	170	192
T		2,1	3,0	3,9
P<		0,05	0,05	0,05
N=5				

Наряду с существенным повышением количества тромбоцитов крови у больных исчезло геморрагические симптомы, что очень важно, с нашей точки зрения, так как позволяет, с одной стороны, лечить таких больных в амбулаторных условиях, а с другой - существенно уменьшает процент занятости койко-дней в стационаре для данной категории больных.

В качестве иллюстрации, больные с циррозами печени с тромбоцитопеническим симптомом, которые получили несколько курсов лечения препаратами барбариса обыкновенного, приводим краткую выписку из истории болезни одного больного. Больная О.М., 1973 г. рождения. История болезни 20-07/127.

Диагноз: Цирроз печени. Неясной этиологии. Симптоматическая тромбоцитопения. Первый и второй курсы лечения состояли в приеме берберина бисульфата по 5 мг 3 раза в день в течение 15 дней; третий, четвертый, пятый и шестой курсы лечения состояли в приеме отвара корня барбариса обыкновенного по I столовой ложке 3 раза в день (перерывы между курсами лечения в амбулаторных условиях составляли 10 дней). Из приведенной таблицы 15 видно, что четко стимулирующий эффект препаратов барбариса обыкновенного держится в течение 10 дней:

Таблица 15

Курсы лечения	Количество тромбоцитов крови			
	До дачи препарата	5	10	15
А				
1	120 x10 ⁹ /л	140 x10 ⁹ /л	160 x10 ⁹ /л	210 x10 ⁹ /л
2	140 x10 ⁹ /л	200 x10 ⁹ /л	260 x10 ⁹ /л	280 x10 ⁹ /л
Б				
3	80 x10 ⁹ /л	120 x10 ⁹ /л	160 x10 ⁹ /л	200 x10 ⁹ /л
4	140 x10 ⁹ /л	208 x10 ⁹ /л	260 x10 ⁹ /л	260 x10 ⁹ /л
5	106 x10 ⁹ /л	126 x10 ⁹ /л	140 x10 ⁹ /л	160 x10 ⁹ /л
6	90x10 ⁹ /л	120 x10 ⁹ /л	140 x10 ⁹ /л	200 x10 ⁹ /л

Таким образом, препараты барбариса обыкновенного у больных с заболеваниями печени также оказывают стимулирующие эффект на тромбоцитопоз. При этом отмеченный эффект более выражен при приеме отвара корня барбариса обыкновенного.

ГЛАВА V

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТОВ БАРБАРИСА ОБЫКНОВЕННОГО НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ТРОМБОЦИТОВ И ВРЕМЯ СВЕРТЫВАЕМОСТИ КАПИЛЛЯРНОЙ КРОВИ

V.1. Влияние препаратов барбариса обыкновенного на адгезивно-агрегационную активность и дезагрегацию тромбоцитов у больных с ИТП и симптоматической тромбоцитопенией.

Из многочисленных гемостатических функций тромбоцитов агрегационная способность имеет важное значение, поскольку, проявляясь в первой фазе свертывания крови, она служит пусковым механизмом процесса свертывания крови.

Функциональным свойствам тромбоцитов, в частности, их агрегации, придается ведущая роль среди факторов, определяющих состояние микроциркуляции.

Мы попытались изучить влияние препаратов барбариса обыкновенного на адгезивно-агрегационную функцию у больных с ИТП и симптоматической тромбоцитопенией.

Адгезивно-агрегационная активность препаратов изучалась у 40 больных, из них 20 с ИТП, 20 с симптоматической тромбоцитопенией.

Показатели адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов у больных с ИТП и симптоматической тромбоцитопенией изучались путем сопоставления полученных данных с исходными данными, полученными у больных до приема препарата берберина бисульфат в среднем равнялась h5-22%, h10-37%, через 5 дней после приема препарата она повысилась до h5-37%, h10-58%; через 10 дней-равнялась h5 -50%, h10 -71%; через 15 дней адгезивная функция тромбоцитов несколько снизилась: h5-46%, h10-64% (см. таблицу 16).

До приёма отвара корня барбариса обыкновенного адгезивная активность у больных с ИТП равнялась h5-20%, h10-43%; через 5, 10, 15 дней после приема препарата показатели активности возросли и составили соответственно h5-42%, h10 -62%; h5- 61%, h5-44%, h10-60% ($P<0,001$) (таблица 16).

Полученные наши результаты исследования свидетельствуют о нарастании адгезивной активности тромбоцитов по мере приема препарата барбариса обыкновенного (5 и 10 дни), а на 15 день эта активность несколько снижается, оставаясь выше исходного уровня на 70%.

У больных с ИТП агрегационная функция тромбоцитов до приема препарата берберина бисульфат в среднем равнялась: hН -27%, hМ-52%, через 5 дней после приема препарата эта активность в среднем равнялась hН -50%, hМ-73%; через 10 дней - hН -49%, hМ -76%; через 15 дней hН -56%, hМ -79%.

У этих же больных агрегационная функция тромбоцитов до приема отвара корня барбариса составила: hн-29%, h м-51%; через 5, 10 и 15 дней после приема препарата ее активность значительно повысилась и составила h н-46%, hм-70%; hн-50%, hм-74% и hн-48%, hм-68% соответственно дням исследования ($P<0,001$).

Таким образом, можно заключить, что прием препаратов барбариса обыкновенного у больных с ИТП приводит к повышению адгезивно-агрегационной активности тромбоцитов.

Таблица 16

**ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТОВ БАРБАРИСА ОБЫКНОВЕННОГО НА
АДГЕЗИВНУЮ ФУНКЦИЮ ТРОМБОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ИТП (А)
И СИМПТОМАТИЧЕСКОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЕЙ (Б)**

Группы больных	Статисти- ческие показатели	До приёма препарата		Дни наблюдения после приёма препаратов					
				5		10		15	
А	M±m	22±1	37±2	37±3х	58±3х	50±3х	71±3х	46±2х	64±3х
	%	20±2	41±4	42±4х	61±3х	51±4х	73±4х	44±3х	60±2х
	T	100	100	168	158	227	192	209	173
				210	149	255	178	220	146
				5.0	5.0	9.0	8,5	6,0	7,0
				5.0	3.5	7.0	6,0	6,0	4,3
Б	M±m	23±2	35±3	43±3х	63±4х	51±3х	72±4х	46±3х	61±4х
	%	25±1	37±2	42±22х	82±2х	52±14х	77±25х	45±11х	62±2х
	T	100	100	187	180	221	206	200	174
				268	167	208	180	168	5,0
				5.0	7.0	7.0	7,0	5,0	9,0
				6.8	9.0	13.0	13,0	13,0	

У больных симптоматической тромбоцитопенией до приёма берберина бисульфата адгезивная активность равнялась в среднем h5 -23%, h10-35%; через 5, 10 и 15 дней после приема препарата эта активность существенно изменялась в сторону повышения: h5- 43%, h10-63%, h5-51%, h10-72%, h5-46%, h10- 61% соответственно дням наблюдений (P< 0,001) (таблица 16). h5-25%, h10- 37%.

До приема отвара корня барбариса обыкновенного у больных адгезивная активность составила, через 5 дней после приема препарата ее активность равнялась h5-62%; через 10 дней - h5- 52%, h 10-77%; через 15 дней-h5-45%, h10-62%.

Агрегационная функция тромбоцитов у больных с симптоматической тромбоцитопенией до приема берберина бисульфата в среднем равнялась hH-29%, hM-40%; через 5 дней после приема препарата эта активность повысилась до hH-47%, hM-59%; через 10 дней hH-51%, hM-67%; через 15 дней она несколько снизилась и составила hH-41%, hM-64%.

Прием больными отвара корня барбариса обыкновенного показал следующую картину: до приёма препарата агрегационная активность равнялась hH-29%, hM-52%; через 5, 10 и 15 дней после приема препарата эта активность составила hH-53%, hM-72%; hH-55%, hM-78%; hH-43%, hM

- 69% соответственно дням наблюдения ($P < 0,01$) (таблица 17),

Подводя итоги наших наблюдений, можно заключить, что адгезивно-агрегационная активность кровяных пластинок у больных с симптоматической тромбоцитопенией под влиянием препаратов барбариса обыкновенного значительно повышается во все дни наблюдения.

ПЗРИМЕЧАНИЕ: числитель - влияние берберина бисульфата, знаменатель - влияние отвара корня барбариса обыкновенного, х - достоверно отличимые указатели.

Таблица 17
ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТОВ БАРБАРИСА ОБЫКНОВЕННОГО НА АГРЕГАЦИОННУЮ АКТИВНОСТЬ ИТП (А) И СИМПТОМАТИЧЕСКОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЕЙ (Б)

Группы больных	Статистические показатели	До приёма препарата		Дни наблюдения после приёма препарата				
				5		10		15
А	M±m	27±2	52±2	50±2х	73±3х	49±1х	76±2х	56±2х
	%	29±1	46±2	41±2х	59±2х	51±2х	67±2х	41±0,5х
	t	100	100	185	140	181	146	193
		100	100	162	128	140	146	141
				11,0	3,5	11,0	5,0	14,0
				4,5	4,0	10,0	7,0	12,0
Б	M±m	29±2	51±3	46±3х	70±4х	50±3х	74±2х	48±2х
	%	29±0,5	52±2	53±4х	72±3х	55±4х	78±2х	43±13х
	t	100	100	159	137	172	145	166
		100	100	183	138	190	150	148
				3,0	4,0	4,0	5,0	4,0
				6,0	5,0	6,0	9,0	4,0

Убедившись, что препараты барбариса обыкновенного оказывают существенное влияние на адгезивно-агрегационную функцию тромбоцитов, мы решили исследовать возможное влияние этих же препаратов на дезагрегацию тромбоцитов у больных с ИТП и симптоматической тромбоцитопенией.

При АДФ-индуцированной агрегации у больных с ИТП и симптоматической тромбоцитопенией процесс дезагрегации изменялся следующим образом; у больных с ИТП до приема препарата берберина бисульфата он составил $hD-70\%$; через 5, 10 и 15 дней дезагрегация равнялась $hD-46\%$, $hD-32\%$, $hD-30\%$ соответственно дням исследования (данные представлены по отношению к исходной величине, принятой за

100%) ($P < 0,01$).

У больных с ИТП до приема отвара корня барбариса обыкновенного процесс дезагрегации составил $hД-54, \%$; через 5, 10, 15 дней после приема препарата отмечено, как видно из таблицы 18, снижение процесса дезагрегации, причем, снижение процесса дезагрегации наблюдалось на одном уровне ($hД-32\%$, $hД-29\%$, $hД-30\%$ соответственно дням наблюдения).

У больных с симптоматической тромбоцитопенией до дачи берберина бисульфата процесс дезагрегации составил $hД-63 \%$; через 5, 10, 15 дней после приема препарата он равнялся $hД-39\%$, $hД-27\%$, $hД-21\%$ соответственно дням наблюдения.

У этих же больных до дачи отвара корня барбариса обыкновенного степень $hД-31\%$, $hД-21\%$, $hД-24\%$ соответственно дням наблюдения (см. таблицу 19).

Таким образом, при лечении больных с ИТП и симптоматической тромбоцитопенией препаратами барбариса обыкновенного в течение

Таблица 18
ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТОВ БАРБАРИСА ОБЫКНОВЕННОГО НА ПРОЦЕСС ДЕЗАГРЕГАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ С ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКОЙ ПУРПУРОЙ (ИТП)

Препараты	Статистические показатели	До приёма препарата	Дни наблюдения после приёма препарата		
			5	10	15
Берберина бисульфат	$M \pm m$	70 ± 5	46 ± 4	32 ± 4	30 ± 2
	%	100	66	46	43,3
	T		4,0	14,0	8,0
	P <		0,05	0,001	0,001
Отвар корня барбариса обыкновенного	$M \pm m$	54 ± 6	32 ± 4	29 ± 3	30 ± 3
	%	100	59	54	56
	T		3,0	4,0	3,0
	P <		0,05	0,01	0,05
	N = 10				

Таблица 19

**ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТОВ БАРБАРИСА ОБЫКНОВЕННОГО НА
ПРОЦЕСС ДЕЗАГРЕГАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ
СИМПТОМАТИЧЕСКОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЕЙ**

Препараты	Статистические показатели	До приёма препарата	Дни наблюдения после приёма препарата		
			5	10	15
Берберина бисульфат	M±m	63±4	39±5	27±3	21±3
	%	100	62	43	33
	T		4,0	7,0	9,5
	P<		0,01	0,001	0,001
	N = 10				
Отвар корня барбариса обыкновенного	M±m	61±3	31±4	21±0,9	27±3
	%	100	51	34	44
	T		6,0	13,0	11,0
	P<		0,001	0,001	0,001
	N = 10				

15 дней наблюдалось увеличение степени агрегации, адгезивной функции, уменьшение процесса дезагрегации. Возможный механизм действия препаратов барбариса, направленный на повышение функциональной активности тромбоцитов, объясняется, как нам представляется, тем, что под влиянием препаратов барбариса обыкновенного в крови повышается количество “юных” форм тромбоцитов, а увеличение последних, естественно, приводит к усилению функциональной активности тромбоцитов.

V.2. Влияние препаратов барбариса обыкновенного на первичное время кровотечения и на время свертывания капиллярной крови у больных с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой и симптоматической тромбоцитопенией

Как мы отмечали в обзоре литературы, снижение количества тромбоцитов, а также нарушение их функции приводят к удлинению первичного времени кровотечения и нередко к нарушению свертываемости крови.

Исходя из вышеизложенного, мы решили исследовать влияние препаратов барбариса на время первичного кровотечения и свертываемость капиллярной крови у наблюдаемых нами больных.

Всего обследовано 40 больных, из них 20 с ИТП, 20 с симптоматической тромбоцитопенией.

До приема берберина бисульфата у больных с ИТП время первичного кровотечения равнялось $675'' \pm 120$ (100%); через 5 дней - $577'' \pm 101$ (85%), через 10 дней - $257'' \pm 33$ (38%), через 15 дней время первичного кровотечения еще более укоротилось и составило $220'' \pm 30''$ или 33% от исходного уровня (таблица 20).

Таблица 20
ВЛИЯНИЕ БЕРБЕРИНА БИСУЛЬФАТА НА ВРЕМЯ ПЕРВИЧНОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ИТП (А) И СИМПТОМАТИЧЕСКОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЕЙ (Б)

Форма тромбоцитопении	Статистические показатели	До приёма препарата	Дни наблюдения после приём препарата		
			5	10	15
А	M±m	675±120	577.101	257±33,0	220±30
	%	100	85	38	33
	T		0,8	3,4	3,7
	P<		0,1	0,01	0,01
	N=10				
Б	M±m	244,4±13	166±15	94,4±14	113,13
	%	100	68	38	46
	T		3,9	7,8	7,2
	P<		0,0	0,001	0,001
	N=10				

В абсолютном выражении полученные результаты оказались недостоверными, но подсчет результатов в процентном отношении дал достоверные различия по отношению к фоновым величинам.

У больных с симптоматической тромбоцитопенией до приема берберина бисульфата время первичного кровотечения в среднем равнялось $244,4 \pm 13''$ (100%); через 5, 10, 15 дней после приема препарата - $166 \pm 15''$

(68%), $95,4 \pm 14''$ (38%), $113,3 \pm 13''$ (46%) соответственно дням наблюдения (см. таблицу 20).

Аналогичную картину мы отмечали у больных при назначении им отвара корня барбариса. У больных с ИТП до приема отвара время: первичное кровотечение в среднем равнялось $602 \pm 102''$ (100%), через 5 дней после приема препарата оно уменьшилось до $518 \pm 96''$ (46%), через 10 дней составило $279 \pm 34''$ (46%), а через 15 дней - $234 \pm 31''$ (39%)

Таблица 21

**ВЛИЯНИЕ ОТВАРА КОРНЯ БАРБАРИСА ОБЫКНОВЕННОГО НА
ВРЕМЯ ПЕРВИЧНОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ (А) И
СИМПТОМАТИЧЕСКОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЕЙ (Б)**

Форма тромбоцитопении	Статистические показатели	До приёма препарата	Дни наблюдения после приёма препарата		
			5	10	15
А	M±m	602±102	518±96	279±34	234±31
	%	100	89	46	39
	T		0,6	3,0	3,4
	P<		0,01	0,05	0,01
	N=10				
Б	M±m	253±12	186±9	131±13	121±11
	%	100	74	52	48
	T		4,4	7,0	8,0
	P<		0,01	0,001	0,001
	N=10				

У больных с симптоматической тромбоцитопенией до дачи отвара корня барбариса время первичного кровотечения в среднем равнялось 253±12" (100%); через 5, 10, 15 дней после приема препарата оно понизилось в среднем до 74%; 52%; 40%, соответственно дням наблюдения.

Представленные выше данные позволяют сделать заключение, что препарат значительно понизилось время кровотечения у больных с ИТП и симптоматической следует подчеркнуть, что значительное укорочение времени кровотечения у максимального увеличения количества тромбоцитов в периферической крови и повышение их функциональной активности под влиянием препаратов барбариса, о чем мы неоднократно указывали выше.

У больных с ИТП до приёма берберина бисульфата время свертываемости капиллярной крови равнялось: начало 301±43", конец - 353±44"; через 5 дней после приема препарата 176±37", конец - 235±34"; через 10 дней - начало - 165±12", конец - 221±19"; через конец - 208±14".

У больных с симптоматической тромбоцитопенией до дачи берберина бисульфат свертываемости капиллярной крови равнялось в среднем начало - 368±55", конец 414±32"; через 5 дней - начало - 258±31", конец - 300±33", спустя через 10 дней свертываемость уменьшилось и составило - начало-209±12", конец - 273±9"; через 15 дней - начало-224±16", конец - 281±16.

Таким образом, наши наблюдения показали, что в процессе лечения берберином бисульфат ускорялось свертываемость капиллярной крови во все дни наблюдения у лиц с тромбоцитопенией.

Прием отвара корня барбариса обыкновенного также оказывал влияние на свертываемости у больных с ИТП и симптоматическом тромбоцитопенией.

У больных с ИТП время свертываемости крови до дачи препарата было равно в среднем: начало- $399\pm 43''$; конец- $445\pm 41''$; через 5 дней после приема отвара время свертываемости крови составило; начало- $258\pm 37''$, конец- $304\pm 33''$; через 10 дней, начало - $167\pm 11''$, конец- $223\pm 17''$; через 15 дней: начало - $163\pm 9''$, конец- $216\pm 14''$.

У больных с симптоматической тромбоцитопенией до приема отвара корня барбариса обыкновенного время свертываемости крови в среднем равнялось: начало - $253\pm 15''$, конец - $31\pm 19''$; через 5 дней после приеме препарата: начало - $192\pm 13''$, конец- $258\pm 17''$; через 10 и 15 дней начало- $254\pm 16''$, конец $194\pm 18''$ и начало - $153\pm 10''$, конец - $200\pm 14''$ соответственно дням наблюдения.

Приведенные в таблицах данные демонстрируют влияние препаратов барбариса обыкновенного на ускорение времени свертываемости крови у наблюдаемых нами больных; при этом, что очень характерно, ускорение времени свертываемости капиллярной крови совпадало с укорочением времени первичного кровотечения.

Таким образом, препараты барбариса обыкновенного, увеличивая количество тромбоцитов в периферической крови, приводят к укорочению времени первичного кровотечения, ускорению времени свертываемости капиллярной крови у больных с ИТП и симптоматической тромбоцитопенией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тромбоцитопения различного происхождения довольно часто встречающееся заболевание, которое поражает, главным образом, людей молодого, трудоспособного возраста, в основном до 40 лет [82,85,121].

Основным проявлением тромбоцитопении являются кровотечения микроциркуляторного типа, характеризующиеся носовым, десенным, желудочно-кишечным, маточным кровотечениями. Самыми опасными являются внутричерепные кровоизлияния, при которых часто наблюдается летальный исход. Интенсификация производственных процессов, использование в производстве новой техники, новых синтетических материалов, химических соединений провоцирует возникновение

тромбоцитопений.

В некоторых случаях развитие тромбоцитопении связывают с применением пестицидов в сельском хозяйстве.

Клинико-географические факторы также могут играть причинную роль в развитии тромбоцитопенической пурпуры, особенно отмечается влияние пустыни и жаркого климата: обезвоживание организма, сдвиги всех видов обмена, включая гиповитаминоз [77,81]. В 80% случаев у больных острой лейкозом встречается выраженный геморрагический синдром, который у 20% больных заканчивается летальным исходом.

Для лечения тромбоцитопении различного происхождения обычно используют гормональные, сосудосуживающие, гомостатические препараты и др.

Для лечения ИТП применяются глюкокортикоидные, иммунодепрессивные, иммуностимулирующие препараты и спленэктомии. Однако применяемые средства не всегда оказывают положительный эффект, кроме того, они чреваты опасными осложнениями. Например, прием глюкокортикоидных препаратов резко подавляет функцию коры надпочечников, снижает функциональное состояние тромбоцитов. Спленэктомия не всегда эффективна от применения иммунодепрессантов эффект наблюдается через 1,5- 2 месяца, У детей и лиц молодого возраста цитостатическая терапия чревата мутагенным эффектом, бесплодием или патологией в потомстве [53].

Следовательно, приведенные литературные данные указывают на то, что специфические средства, стимулирующие тромбоцитопоз, отсутствуют. Поэтому поиск новых, наиболее эффективных специфических средств, регулирующих тромбоцитопоз, актуален и оправдан.

В этом плане поиск средств, способных стимулировать тромбоцитопоз, мы провели среди препаратов растительного происхождения. Это объясняется тем, что они не имеют многогранного отрицательного воздействия на организм.

Флора Узбекистана богата лекарственными растениями, среди которых большое место занимает семейство рода *Berberidaeral*. Сведения о целебных свойствах барбариса были известны еще в далекой древности. Ягоды барбариса в жидком виде употребляли для утоления жажды, при заболеваниях сердца, язвах желудка, как желчегонное средство. Отвар из корней барбариса обыкновенного применяли от истечения крови из нижней части тела.

В настоящее время препарат из барбариса берберина бисульфат применяется как желчегонное средство при гепатите, гепато-холецистите, желчекаменной болезни. Его также применяют в акушерско-гинекологической практике при атонических кровотечениях, в послеродовом периоде, при кровотечениях, связанных с воспалительными процессами.

Изучаемый нами препарат содержит главным образом, алкалоид - берберина бисульфат, который выпускается Батумским химфармзаводом, по химическому строению относится к производными изо хинолина, является четвертичным аммониевым основанием. Для медицинских целей препарат выпускается в виде сернокислой соли (бисульфат).

Мы поставили задачу изучить влияние препаратов барбариса обыкновенного на тромбоцитопоз с целью возможного применения их в качестве стимуляторов тромбоцитопоза.

Для решения поставленной задачи проведены экспериментально-клинические исследования, посвященные изучению роли препаратов барбариса обыкновенного на тромбоцитопоз.

Экспериментальные исследования препаратов барбариса обыкновенного проводили на 230 белых беспородных крысах, клинические наблюдения на 180 больных тромбоцитопенией различного происхождения.

Проведенные эксперименты показали, что препараты барбариса при однократном внутривенном введении достоверно ($P < 0,001$) повышают количество тромбоцитов в периферической крови, усиливают тромбоцитопоэтическую активность сыворотки крови. Введение этих же препаратов так же оказывает стимулирующий эффект на число мегакариоцитов костного мозга. При этом исследование мегакариоцит граммы показало увеличение функционирующих мегакариоцитов за счет более активных форм последних, т.е. полихроматофильных и базофильных форм.

Так, например, увеличение числа тромбоцитов у крыс отмечено на 3-и сутки после введения берберина бисульфата с $306 \times 10^9/\text{л}$ до $883 \times 10^9/\text{л}$ (288,5%) и после введения отвара корня барбариса с $306 \times 10^9/\text{л}$ до $830 \times 10^9/\text{л}$ (271%). Отмеченный тромбоцитостимулирующий эффект сохранялся в течение 10 дней. Значительное возрастание числа кровяных пластинок в периферической крови после введения препаратов барбариса сопровождалось усилением тромбоцитопоэтической функции костного мозга, что выражалось в увеличении количества мегакариоцитов в костном мозге: при введении берберина бисульфата их число увеличилось с 87,4

(100%) до 176,0 (201%), при введении отвара корня барбариса - с 87,4 (100%) до 140,0 (161%) ($P < 0,001$).

Известно, что увеличению числа тромбоцитов в периферической крови предшествует появление эндогенного фактора - тромбоцитопоэтина [48,65]. Изучая механизм стимуляции тромбоцитопоэза под влиянием препаратов барбариса, мы исследовали тромбоцитопоэтическую активность сыворотки крови по выраженности стимуляции тромбоцитопоэза, вызываемой введением донорской сыворотки реципиентам.

Введение активированной берберином бисульфатом сыворотки крови доноров вызывало тромбоцитостимулирующий эффект у крыс-реципиентов, хотя этот эффект был и менее выражен по сравнению с действием введенного препарата. Так, например, число кровяных пластинок увеличилось от $304,0 \times 10^9/\text{л}$ до $676,0 \times 10^9/\text{л}$ (222,2%) на третьи сутки наблюдения. Количество мегакариоцитов тоже имело тенденцию к увеличению, максимальное увеличение их отмечено через сутки и составило 210,5% по сравнению с исходным уровнем.

После введения сыворотки от доноров, которые получали отвар корня барбариса обыкновенного, максимальное увеличение числа тромбоцитов отмечено через 3 суток и составило 250% (за 100% приняты величины до введения сыворотки). У этих же крыс-реципиентов максимальное увеличение числа мегакариоцитов от 87,4 до 179,0 (204%) наблюдали через сутки. У контрольных групп крыс после введения сыворотки от доноров, получивших физиологический раствор хлорида натрия, уровень тромбоцитов в периферической крови и количество мегакариоцитов в костном мозге не изменялись.

Полученные нами результаты дают основание заключить, что стимуляция тромбоцитопоэза препаратами барбариса обыкновенного осуществляется как результат повышения тромбоцитопоэтической активности сыворотки крови, подтверждением чего является стимуляция костного мозга, выражающаяся значительным увеличением количества мегакариоцитов в костном мозге, увеличением количества тромбоцитов в периферической крови крыс.

Таким образом, на основании полученных экспериментальных данных мы считаем, что стимуляция тромбоцитопоэза препаратами барбариса обыкновенного опосредуется через тромбоцитопоэтины, которые, согласно классификации А. А. Маркосяна, (1982) следует отнести к тромбоцитопоэтинам длительного действия, так как они стимулируют тромбоцитопоэтическую функцию костного мозга.

Основываясь на том, что в регуляции тромбоцитопоэза немаловажную

роль играют специфические гуморальные активаторы-тромбоцитопозитины, определяющие интенсивность тромбоцитопозитической функции костного мозга [51,56],

мы сделали попытку изучить влияние сыворотки больных с тромбоцитопенией до и после назначения препаратов барбариса обыкновенного.

Для выявления тромбоцитопозитической активности т.е. для определения тромбоцитопозитического фактора мы использовали в работе биологический метод, т.е. введение сыворотки крови больных, принявших препараты барбариса обыкновенного, экспериментальным животным (белым крысам) из расчета 1 мл/100 г массы тела крыс.

Тромбоцитопозитическую активность материала оценивали по степени повышения количества тромбоцитов в периферической крови животного-реципиента свыше 30%[35].

Сыворотку больных с тромбоцитопенией вводили внутривенно крысам - реципиентам двукратно (до назначения исследуемого препарата и через 5 дней после приема их больными, т.е. накануне максимального повышения у доноров числа тромбоцитов).

Контрольной группе животных аналогичным способом вводили сыворотку крови здоровых людей и физиологический раствор.

В опытной группе животных количество тромбоцитов до введения сыворотки больного, еще не получившего берберины бисульфат, было равно $314,0 \times 10^9/\text{л}$, через сутки после введения этой сыворотки увеличение их составило всего лишь 23%, т.е. тромбоцитопозитическая активность у больных тромбоцитопенией до назначения препарата оказалась низкой. Этой же групп крыс вновь вводили сыворотку больного, но полученную после приема в течение 5 дней берберины бисульфата, отмечалось максимальное увеличение числа тромбоцитов через 3 суток (до введения сыворотки - $335,0 \times 10^9/\text{л}$ (100 %), в момент исследования - $730,0 \times 10^9/\text{л}$ (218%).

Аналогичные изменения в содержании кровяных пластинок в периферической крови крыс-реципиентов отмечены при введении сыворотки крови больных-доноров, которые получали в течение 5 дней отвар корня барбариса. Так, например, если до введения сыворотки количество тромбоцитов равнялось $324,0 \times 10^9/\text{л}$ (100%), то через 3 суток после ее введения оно составило $750,0 \times 10^9/\text{л}$ (231%).

Для подтверждения истинности тромбоцитопозитической активности сыворотки больных, получивших препараты барбариса, мы исследовали влияние сыворотки практически здоровых людей. При этом установлено

отсутствие тромбоцитостимулирующего эффекта сыворотки здоровых людей (до введения сыворотки число тромбоцитов $388,0 \times 10^9/\text{л}$ (100%); после введения через 3 суток - $400,0 \times 10^9/\text{л}$ (103%).

Следовательно, полученные нами данные путем использования биологической пробы, позволяют высказать мысль о том, что в механизме тромбоцитостимулирующего действия препаратов барбариса обыкновенного играют роль тромбоцитопозитины. Последние оказались достаточно активными в сыворотке крови больных, получавших эти препараты.

Установив экспериментально факт повышения числа тромбоцитов в периферической крови под влиянием препаратов барбариса, мы решили исследовать влияние этих же препаратов на больных с тромбоцитопенией различного генеза, так как в основе этого заболевания лежит нарушение тромбоцитопоэза или нарушение мегакариоцитарно - тромбоцитарной системы костного мозга.

В клинике влияние препаратов барбариса обыкновенного изучено у 180 больных тромбоцитопениями различного происхождения. Контрольная группа включала в себя 40 больных, которые получали лечение традиционными препаратами (без препаратов барбариса).

Из 180 наблюдаемых с ИТП было 67, больных наследственной гемолитической анемией-33, полидефицитной анемией с симптоматической тромбо-цитопенией - 19, гипопластической анемией-13, лейкозами-17, злокачественными лимфомами- 16, заболеванием печени-15. Результаты клинического наблюдения свидетельствуют, что после начала приема бербери́на бисульфата у больных с ИТП отмечалось увеличение количества тромбоцитов на 43, 68 и 87 процентов соответственно 5, 10, 15 дням наблюдения. После приема больными той же группы отвара корня барбариса обыкновенного увеличение числа тромбоцитов составило 27%, 52%, 87% соответственно дням наблюдения.

В группе больных, получивших лечение препаратами барбариса, наряду с традиционными препаратами, число тромбоцитов возросло на 41%, 67%, 78% соответственно тем же срокам исследования.

Анализ тромбоцитограмм показал, что после приема препаратов барбариса увеличение числа тромбоцитов произошло за счет наиболее активных форм тромбоцитов, какими являются юные и зрелые формы.

У больных с наследственной гемолитической анемией, сопровождающейся симптоматической тромбоцитопенией, после приема бербери́на бисульфата число тромбоцитов возросло на 34%, 49%, 56% соответственно дням наблюдения, увеличение числа тромбоцитов после приема отвара

корня барбариса практически не отличалось от эффекта, отмеченного при приеме берберина бисульфата.

У больных полидифицитной анемией с симптоматической тромбоцитопенией прием берберина бисульфата увеличивал количество тромбоцитов на 39%, 50%, 59%, а в контрольной группе больных, получивших этиопатогенетическое лечение (без приема берберина бисульфата), увеличение количества тромбоцитов составило 25%, 41,6%, 41,6% соответственно дням наблюдения.

Анализ полученных данных в этой группе больных показал, что при лечении больных с подключением к этиопатогенетической терапии берберина бисульфата число кровяных пластинок в периферической крови увеличивалось значительно быстрее и в ранние сроки, что необходимо учесть клиницистам при планировании лечения подобных больных.

Больные с депрессиями кроветворения состояли из 13 пациентов с гипопластической анемией, 17-лейкозами. Прием больными берберина бисульфата привел к увеличению количества тромбоцитов на 65%, 95%, 73% соответственно дням наблюдения, отвар корня барбариса - на 93%, 251,7%, 262% соответственно дням наблюдения.

Такое значительное повышение числа тромбоцитов в наших наблюдениях указывает на то, что даже при такой патологии препараты барбариса обыкновенного оказывают достаточно четкое стимулирующее влияние на тромбоцитопоз. При этом, наиболее четкий эффект отмечен у больных при приеме отвара корня барбариса.

Прием больными лейкозами берберина бисульфата на фоне цитостатической терапии приводил к увеличению количества тромбоцитов на 30%, на этом уровне возросшая величина удерживалась во все дни наблюдения. А в контрольной группе больных, принимавших цитостатическую терапию с гемостатическими препаратами, но без берберина бисульфата, количество тромбоцитов имело тенденцию к снижению и составило 83,6%, 69,9%, 94% от исходного уровня.

Анализ полученных данных от больных лейкозами дает основание считать, что при лечении указанной категории следует назначать препарат берберина бисульфат для коррекции тромбоцитопении и предупреждения кровотечений.

Наши исследования влияния берберина бисульфата на больных со злокачественными лимфомами показали, что, несмотря на то, что они подвергались химиолучевой терапии, все же число кровяных пластинок увеличилось более чем в 2 раза (213%, 206%, 263%) соответственно дням наблюдения; в контрольной группе (101,6%, 116%, 128%) соответственно

дням наблюдения. Это дает нам основание широко рекомендовать берберина бисульфат больным со злокачественными лимфомами, наряду с лучевой и химиотерапией.

Небезынтересно полученные нами данные влияния препаратов барбариса обыкновенного у больных с заболеваниями печени, сопровождающимися тромбоцитопениями, у которых происходило существенное нарастание содержания кровяных пластинок в периферической крови (с 37% на 5-й день до 80% на 15 день наблюдения) при приеме берберина бисульфата в условиях стационара. При приеме отвара корня барбариса в амбулаторных условиях в последний день наблюдения число тромбоцитов возросло на 92%.

Приведенные результаты позволили нам рекомендовать клиницистам назначение больным с заболеваниями печени, сопровождающимися тромбоцитопениями, препараты барбариса с целью лечения и профилактики геморрагического синдрома.

Исследования, посвященные влиянию препаратов барбариса на адгезивно-агрегационную функцию тромбоцитов у больных с ИТП и симптоматической тромбоцитопенией, показало следующую картину: у больных с ИТП адгезивная активность после приема берберина бисульфата повысилась на h5-34%, h10-58%; h5-50%, h10-71%; h5-46%, h10-64% соответственно дням наблюдения, после приема отвара корня барбариса обыкновенного - на h5-42%, h10-61%; h5-51%, h10-73%; h5-44%, h10-60% соответственно дням наблюдения.

Агрегационная активность этих же больных после приема берберина бисульфата повысилась на hН-50%, hМ-73%; hН-49%, hМ-76%; hН-56%, hМ-79%; а отвара корня барбариса-на hН-46%, hМ-70%, hН-50%, hН-74%, hМ-48%, hН-68% соответственно дням наблюдения.

У больных с ИТП прием берберина бисульфата привёл к снижению процесса дезагрегации на 34%, 68%, 70%; а прием отвара корня барбариса - на 68%, 71%, 71% соответственно дням наблюдения.

Берберина бисульфит, кроме повышения адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов, оказывал существенное влияние и на время первичного кровотечения. Через 5 дней после приема препарата время кровотечения укоротилось на 80,5% через 10 дней – на 65,5%, через 15 дней - на 37% укорочение времени первичного кровотечения после приема отвара корня барбариса составило 82% 54%, 44% соответственно 5, 10, 15 дням наблюдения.

Под влиянием берберина бисульфата время свертываемости капиллярной крови ускорилось: начало - 58%, конец - 67%; начало-50%,

конец-63% начало- 52%, конец-59% соответственно 5, 10, 15 дням наблюдения. При приеме отвара корня барбариса время свертываемости ускорилось: начало - на 65%; конец - 68%; начало - 42%; конец - 50% начало - 41%; конец - 49% соответственно дням наблюдения.

У больных с симптоматической тромбоцитопенией адгезивная способность под влиянием берберина бисульфата повысилась на h5-87%, h10- 80%, h5-221%, h10- 206%, h5-200%, h10-147% соответственно 5-й, 10-й 15 дням наблюдения; а под влиянием отвара корня барбариса обыкновенного повысилась на h5-68%, h10-67%, h5-208%, h10-208%, h5-80%, h10-68% соответственно дням наблюдения.

У этой же группы больных агрегационная активность повысилась под влиянием берберина бисульфата на hH-62%, hM-28%, hH-76%, hM-46%, hH-41%, hM- 36% соответственно 5, 10, 15 дням наблюдения. В те же сроки исследования под влиянием отвара корня барбариса обыкновенного агрегационная функция тромбоцитов повысилась на: hH-83%, hM-38%, hH-90%, hM-50%, hH-48%, hM-33%.

Под влиянием препаратов барбариса обыкновенного снизилась дезагрегационная активность тромбоцитов: на 62%, 43%, 33%- при приеме берберина бисульфата, при приеме отвара корня барбариса - на 59%, 54%, 56% соответственно дням наблюдения.

Анализ полученных данных при лечении больных с ИТП и симптоматической тромбоцитопенией указывал на то, что под воздействием препаратов барбариса обыкновенного в течение 15 дней наблюдения происходит увеличение степени агрегации, адгезивности, уменьшение процесса дезагрегации. Возможный механизм действия препаратов барбариса, направленный на повышение функциональной активности тромбоцитов, объясняется, как нам представляется, тем, что под влиянием барбариса обыкновенного в крови повышается количество "юных" форм тромбоцитов, а увеличение последних, естественно, приводит к усилению функциональной активности тромбоцитов.

Одновременно с повышением функциональной активности тромбоцитов укоротилось время первичного кровотечения у этих групп больных. Так, например, под влиянием берберина бисульфата время первичного кровотечения укоротилось на 68%, 38%, 46% соответственно периодам наблюдения; а под влиянием отвара корня барбариса обыкновенного укорочение времени первичного кровотечения доходило до 74%, 52%, 48% соответственно.

Препараты барбариса обыкновенного привели к ускорению времени свертываемости капиллярной крови у больных с симптоматической

тромбоцитопенией: начало на 70%, конец – 72%; начало – 57%, конец – 67%; начало – 61, конец – 69%; под воздействием берберина бисульфата начало - на 76%, конец – 81%; начало – 61%, конец – 61%; начало – 60%; конец – 63% под воздействием отвара корня барбариса соответственно дням наблюдения.

Параллельно с нормализацией показателей тромбоцитарного гемостаза отмечено улучшение общего состояния больных: прекратились кровотечения, рассасывались кровоподтеки, улучшался аппетит, больные стали более активными.

Для выяснения длительности достигнутого эффекта через 10 дней после прекращения лечения препаратами барбариса проведено контрольное исследование на содержание тромбоцитов в периферической крови у больных. Установлено, что у больных (большинство обследованных пациентов) сохраняется хорошее самочувствие, достигнутое в конце курса лечения, но количество тромбоцитов оказалось сниженным по сравнению с показателями, отмеченными в конце курса лечения. В связи с этим, лечение берберином бисульфатом и отваром корня барбариса обыкновенного больных с ИТП и симптоматической тромбоцитопенией различного генеза целесообразно проводить 15-дневными курсами с перерывом в 10 дней.

Следовательно, резюмируя наши наблюдения, можно заключить, что препараты барбариса обыкновенного у больных с ИТП и тромбоцитопенией различного генеза приводят к существенному увеличению количества тромбоцитов в периферической крови, укорочению времени первичного кровотечения, ускорению времени свертываемости капиллярной крови, повышению адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов, усилению тромбоцитопоэтической активности сыворотки крови больных. При этом следует особо подчеркнуть, что в ходе лечения больных, а также в отведенные сроки наблюдения не было отмечено ни одного случая отрицательных влияний препаратов барбариса обыкновенного.

ВЫВОДЫ

Препараты барбариса обыкновенного - берберина бисульфат 0,1% раствор в дозе I мл/кг при однократном внутрибрюшинном введении и отвар корня барбариса I мл/100 г массы крыс вызывали у интактных крыс увеличение числа тромбоцитов в периферической крови.

Тромбоцитостимулирующее действие изученных препаратов носило истинный характер, это подтверждалось увеличением числа мегакариоцитов в костном мозге крыс, а также повышением тромбоцитопоэтической активности сыворотки крови крыс и больных.

Приём берберина бисульфата в дозе 5 мг 3 раза в день течение 15 дней повышал количество тромбоцитов в периферической крови больных с ИТП и тромбоцитопенией различного генеза; отвара корня барбариса обыкновенного по I столовой ложке 3 раза в день в течение 15 дней вызывал повышение числа тромбоцитов у тех же больных.

Препараты барбариса обыкновенного привели к повышению адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов, снижению их дезагрегации у больных с ИТП и симптоматической тромбоцитопенией.

Препараты барбариса обыкновенного укорачивают время первичного кровотечения, ускоряют свертываемость капиллярной крови у больных с ИТП и симптоматической тромбоцитопенией.

Препараты барбариса обыкновенного стимулируют тромбоцитопозз на фоне приема больными цитостатических препаратов и лучевой терапии.

Применение препаратов барбариса обыкновенного не нарушает функцию жизненно важных органов и по своим фармакологическим свойствам могут рекомендованы в качестве стимулятора тромбоцитопозза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

I. Препараты барбариса (берберина бисульфат и отвар корня барбариса обыкновенного) могут быть рекомендованы как средство тромбоцитопозетического действия и нормализующее тромбоцитарный компонент гемостаза у больных с ИТП.

Больным с симптоматической тромбоцитопенией, наряду с этиопатогенетической терапией, целесообразно назначать препараты барбариса обыкновенного.

С целью профилактики геморрагических осложнений у больных с ИТП и тромбоцитопенией различного генеза целесообразно назначать препараты барбариса в амбулаторных условиях курсами продолжительностью 10-15 дней.

С целью коррекций тромбоцитопении и профилактики геморрагических осложнений больным со злокачественными лимфомами и лейкозами целесообразно назначать препараты барбариса обыкновенного.

УКАЗАТЕЛЬ ЛИТЕРАТУРЫ

1. ANKR26-связанная тромбоцитопения как частный случай наследственной тромбоцитопении с предрасположенностью к гематологическим злокачественным новообразованиям тромбоцитопении с предрасположенностью к гематологическим злокачественным новообразованиям: / Я. А. Ердумаева [и др.] // Вопросы гематологии / онкологии и иммунопатологии в педиатрии :/ ФГБУ "Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии" им. Дмитрия Рогачева Минздрава России. - Москва : ООО Издательство Династия. - 2019. - Том 18 N 3. - С. 54-61.
2. Абдиев К.М. Оптимизация тактики трансфузии концентратов тромбоцитов у больных с амегакариоцитарными тромбоцитопениями: Дисс. ... канд. мед. наук.- Москва, 1991.- 24 с.
3. Абеладзе А.И., Богвешвили М.В., Шемпее И.Я. , Надирадзе И.П. Изменение тромбоцитопоза после поражения гепатолиенальной системы// Журнал патологии физиологии и экспериментальной терапии.-1991.-№1.- С. 72-77.
4. Абу Али Ибн Сина Законы врачебной науки. – Ташкент: Кн-П.-С. 83., кн -V.С.38-219. (1955: 1961).
5. Акелин А.В., Локтева М.С., Косенько М.М., Сулова Т.А. Иммунологический дисбаланс у носителей антигена В системы Н... А// Гематология и трансфузиология.-1987.-№ 12.-С. 34-37.
6. Акопов И.Э. Кровотечение и кровоостанавливающие средства.- Краснодар.1970.- 34с.
7. Алтыбаев У.А. Выявление, методы лечения, диспансеризация и реабилитация больных тромбоцитопенической пурпурой: Дисс. ... докт. мед. наук. - Москва, 1985.- 578 с.
8. Алтыбаев У.А. Тромбоцитопеническая пурпура в Узбекской ССР. – Ташкент:Медицина. 1990.- 101 с.
9. Абдурахманов А. А. Клинический случай АКШ пациента с тромбоцитопенической пурпурой : тезисы Международной научно-практической конференции "Задачи и перспективы развития кардиологии: от центра к регионам" (г. Ташкент, 22-23 мая 2018 года) / А. А. Абдурахманов, О. А. Машрапов // Кардиология Узбекистана.- Ташкент, 2018. - N 2(2). - С. 199.
10. Агонисты рецептора тромбопоэтина в лечении хронической резистентной первичной иммунной тромбоцитопении: эффективность и безопасность в повседневной клинической практике :/ В. В. Птушкин //

Терапевтический архив. - М., 2018. - Том 90 N 7. - С. 70-76.

11. Аксенова М. Е. Заболевания, ассоциированные с мутацией гена MYH9: этиология, патогенез, клинические проявления, терапия. / М. Е. Аксенова, Е. В. Сунцова // Педиатрия. Журнал имени Г. Н. Сперанского: / Союз педиатров России. - Москва : ООО "Педиатрия". - 2019. - Том 98 N5. - С. 79-84.

12. Бабаджанова Ш.А. Частота и характеристика иммунной тромбоцитопении на разных сроках беременности: научное издание / Ш.А.Бабаджанова, Д.Л.Зайнутдинова // Журнал теоретический и клинической медицины:научно-практический медицинский журнал / Академия наук Республики Узбекистан.-Ташкент:Институт иммунологии АН РУз.-2021.-№5.-С. 9-12.

13. Базарон В.П., Асеева Т.А. Вайдуря-онботрактат индо-тибетской медицины. –Новороссийск: Наука, 1985.- 116 с.

14. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. Москва: Медицина, 1980.- 336 с.

15. Баркаган З.С. Тромбоцитопении //Геморрагические заболевания и синдромы.- Москва, 1985.-С. 113-133.

16. Баркаган З.С. Тромбоцитопении //Геморрагические заболевания и синдромы. – Москва, 1988.-С.68-95.

17. Беязо О.Е. Функциональная активность кровяных пластинок при некоторых врожденных и приобретенных формах тромбоцитарных нарушений и коррекция геморрагических проявлений: Автореф. дисс. канд. мед. наук.- Ленинград,1983.-22 с.

18. Бергер И. В. Опыт применения элтромбопага у пациентов с апластической анемией и иммунной тромбоцитопенией:/ И. В. Бергер, А. Д. Махмудова, Н. Б. Арипова // Журнал теоретической и клинической медицины : научно-практический медицинский журнал / Академия наук Республики Узбекистан. - Ташкент : Институт иммунологии АН РУз . - 2021. - N 5. - С. 122-125.

19.Буланова Е. Л. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения у пациентов пожилого и старческого возраста : научное издание / Е. Л. Буланова, С. А. Буланова // Клиническая геронтология : научно-практический рецензируемый журнал / Медико - технологическое предприятие Ньюдиамед. - Москва : Издательство Ньюдиамед. - 2019. - Том 25 N 1-2. - С. 58-61.

20. Буева О.А. Лечение аутоиммунной тромбоцитопенической перпуры винкристином // Терапевтический архив.-1981.-№11.-С.80-84.

21. Буева О.А. Лечение больных идиопатической тромбоцитопенической пурпурой винкристином: Автореф. дисс.... канд. мед. наук.- Ленинград, 1986.- 17 с.

22. Вашкинель В.Н., Петров М.Н. Ультраструктура и функции тромбоцитов человека. – Ленинград: Наука, 1982.-88с.

23. Взаимосвязь факторов с риском развития анемии и тромбоцитопении : / Ш. Б. Рахматуллаева и др. // Вестник Ташкентской Медицинской Академии / Министерство здравоохранения Республики Узбекистан, Ташкентская Медицинская Академия. - Ташкент : Ташкентская Медицинская Академия. -2021. - N 5. - С. 144-147.

24. Воробьев А.И. Руководство по гематологии. – Москва: Медицина, 1985.- 584с.

25. Воробьев А.И., Бродецкий В.М. Тромбоцитная масса// Проблемы гематологии и трансфузиологии.- 1980.- №10.-С. 26-32.

26. Виноградова Ю.Е. Клинический эффект левамизола и возможности лабораторного прогнозирования его действия// Терапевтический архив.- 1980.- №9.-С. 30-34.

27. Гаврилов О.К. Проблемы и гипотезы в учении о свертывании крови. – Москва:Медицина.- 1981.- 286с.

28. Гаврилов О.К., Гроздов Д.М. Тромбоцитопеническая пурпура // Хирургическое лечение заболеваний системы крови.- Москва, 1981. С. 29-82.

29. Гаврилов О.К., Файнштейн Ф.Н., Турбина Н.С. Тромбоцитопения// Депрессия кроветворения.- Москва, 1987.- С. 181-191.

30. Гариб Ф.Ю., Заблялиева М.В. Нормативные материалы по содержанию отдельных субпопуляций лимфоцитов в периферической крови человека в возрастном аспекте: Методические рекомендации. - Ташкент, 1983.- 11 с.

31. Геморрагический синдром у беременных идиопатической тромбоцитопенической пурпурой: Материалы 15-й Республиканской научно-практической конференции "Актуальные проблемы организации экстренной медицинской помощи: Современные принципы и перспективы развития до госпитального звена экстренной медицинской помощи" (Фергана, 17 мая 2019 г.) / М. И. Шамсутдинова [и др.] // Вестник экстренной медицины: / Основан в 2008 году. - Ташкент : Издательский дом "Ozbekiston". - 2019. - Том 12 N3. - С. 205

32. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения - анализ проблемы в рамках многопрофильного стационара:/ Е. Л. Буланова [и др.] // Анестезиология и реаниматология. - М., 2018. - N5. - С. 70-74.

33. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения II типа после аортокоронарного шунтирования: клиническое наблюдение:/ Ю. И. Бузиашвили [и др.] // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.-Москва, 2020. - Том 62 N 5. - С. 483-486.

34. Дамиров И.А., Прилипко Л.И., Шукуров Д.З. и др. Лекарственные растения Азербайджана// Справочник. – Баку: Маориф, 1982.-С.11-12.

35. Денисенко П.П., Насиров С.Х., Казанцева Л.С. Фармакологическая регуляция тромбоцитопоза. – Ташкент: Фан, 1989.- 116 с.

36. Джумабоев Т.З. К фармакологии барбариса продолговатого и монетного: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук.- Рязань, 1972.- 18с.

37. Захарчук Л.С. Характеристика иммунного статуса больных с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой// Сборник научных трудов Киевского НИИ гематологии и переливания крови.- Киев, 1985.- Выпуск 20.- С. 69-72.

38. Зотиков Е.А., Катанджан Н.М., Ковалева. А.Г. Иммунологические свойства антител, реагирующих с тромбоцитами// Гематология и трансфузиология.- 1986.- №72.-С.15.

39. Идельсон Л.И. Тромбоцитопения: Руководство по гематологии.- Москва, 1985.- С. 189-200.

40. Кожевников В.С. , Кожевников В.И., Санина И.В и др. Индукция дифференцировки Т- лимфоцитов человека тимическим фактором АФТ-6 (Т- активином)// Иммунология.- 1985.- №4.-С. 34-37.

41. Каримов А. Алкалоиды Berberish. Итоги исследования алкалоидных растений. – Ташкент: Фан,1993.-С.206.

42. Каримов А. , Виноградова В.И. , Шокиров Р. Алкалоиды XXII. Интебринин и ингебриллин. Новые алкалоиды из... // Химия природных соединений.- Ташкент: Фан, 1993.-С. 70.

43. Каримов А., Левкович И.Г., Абдуллоев Н.Д., Шокиров Р. Алкалоиды XXIII. Строение туркберина// Химия природных соединений.-Ташкент: Фан, 1993.-С. 77.

44. Каримов А., Тошходжаев Б., Рашкес Я.В., Махмудов М.К., Милогром Е.Г. АлкалоидыXXI. Интебрин – новый бензилизохинолиновый алкалоид// Химия природных соединений . – Ташкент: Фан, 1993.-С. 65.

45. Каримов А., Юсупов Н.М., Шокиров Р. Алкалоиды XV. Строение баргустанина// Химия природных соединений.- Ташкент: Фан,1993.-С. 44.

46. Каримов А., Шокиров Р. Алкалоиды XX. Исследование алкалоидов// Химияприродных соединений. –Ташкент: Фан, 1993. -С. 83.

47. Квашлова И.Г. О диагностическом значении изучения кинетики тромбоцитов при хронических заболеваниях печени//Актуальные проблемы терапии.- Тбилиси, 1980.- С. 447-448.
48. Климанский В.А., Алтыбоев У.А. Тромбоцитопеническая пурпура. – Ташкент: Медицина, 1984.-130с.
49. Земсков А.М. Коррекция нуклеинатом натрия иммуно-депрессивного действия лекарственных средств// Иммунология.- 1984.- С.76-79.
50. Козинец Г.И., Гольдберг Е.Д. Кинетические аспекты гемопоэза – Томск: Изд-во ун-та, 1982,-311 с.
51. Конти И. Исследования противоопухолевого действия берберина, особенно алкалоидов протоберберинового ряда// Реферат. журнал биохимия,-1962.-С. 1464.
52. Кошель И.В., Омарова К.О., Торубашева Н.А. Патогенетические основы дифференцированной терапии хронической идиопатической тромбоцитарной пурпуры у детей// Педиатрия.- 1986.- №8.-С. 22-25.
53. Кошель И.В., Омарова К.О., Торубашева Н.А. Фиксирование на мегакариоцит иммуноглобулина при хронической идиопатической пурпуре у детей// Гематология и трансфузиология.- 1985-. №1.- С. 11-14.
54. Кузник Е.И., Васильев Н.В., Цыбиков Н.Н. Иммуногенез, гемостаз и неспецифическая резистентность организма. – Москва: Медицина, 1989.- 320 с.
55. Маркосян Р.А., Позин Е.Я., Попов Е.Г. др. Одновременная регистрация функциональных параметров тромбоцитов//Бюлл. эксперим. биол. и медицин.- 1982.- Т.94.- №8.- С.123-125.
56. Машковский И.Д. Лекарственные средства.Т1. – Москва: Медицина.- 1985.- С.479.
57. Мегакариоцитарно-тромбоцитарные сдвиги при циррозе печени /Ч.Т. Чумбуридзе. О.Р. Воробьев. Л.П. Чиргодзе, Н.Б. Квашлова// Актуальные проблемы терапии.- Тбилиси, 1980.-С. 523-525.
58. Моничев А.Я. Динамика кроветворения. – Москва: Медицина, 1984.-176 с.
59. Морфофункциональные изменения селезенки при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре/ Н.М. Именова, Е.Н. Гласко, Л.С. Цепя и др.// Архив патологии.- 1983.- №3.-С. 29-33.
60. Папаян А.В., Шабалов Н.П. Тромбоцитопения// Геморрагические диатезы у детей.- Ленинград: Медицина,1982.-С. 79-175.

61. Петровский Б.В., Чазов Е.И. Андреев С.В. и др. Актуальные проблемы гемостазиологии, молекулярно-биохимические и физиологические аспекты. – Москва: Наука, 1981.- 503 с.
62. Савченко В.Г. Патогенез и терапия идеопатической тромбоцитопенической пурпуры: Автореф. дисс. канд. мед. наук, 1980.- 18с.
63. Сарницкий И.П., Тищенко Л.Ш. Диагностика и лечение аутоиммунных гемоцитопений// Проблемы гематологии и переливания крови. -1981.- №1.-С. 12-17.
64. Селиванов. В.А., Тяжелова В.Г. Закономерности регуляции тромбоцитопоеза.Т.26.// Цитология.-1984. - №2.-С. 224-228.
65. Селиванов В.А. Тяжелова В.Г. Регуляция тромбоцитопоеза //Успехи современнойбиологии.Т.99.- 1985. -. №3. -С. 401-412.
66. Серова Л.Л. Калинина Н.М. Мишина Л.В. Антигенный состав компонентов кровив норме и при патологии// Проблемы гематологии и переливания крови.- 1980.- №9.-С. 23-29.
67. Сохибов Я.Д. Сагдиева Н.Ш. Махмудова М.А., Новокшенова Л.В. Безинчук Р.И. Ахмаджанов Х.А. О выживаемости тромбоцитов при некоторых заболеваниях крови// Терапевтический архив.- 1992.- №12.- С. 48-61.
68. Современные представления об иммунодефицитах человека: диагностика и методы коррекции/ Ю.М. Лопухин. Р.В. Петров. Л.В. Ковальчук// Обзор научных трудов 2-го Московского медицинского института.Т.21.- Москва, 1981.- С. 6-16.
69. Состав и некоторые свойства иммунокомпетентных клеток в разные сроки после взаимодействия антигенного стимула /В.И. Левин, Э.К. Свирновская, Н.Л. Дралезо и др.// Проблемы гематологии и переливания крови. -1981.- №5.-С. 47-50.
70. Тищенко Л.М., Антоненко В.Г., Сарницкий И.П. Нарушения иммунной системы у больных аутоиммунными гемоцитопениями и их коррекция анти-Т лимфоцитарными гаммаглобулином// Иммунология.- 1980.- №2.- С.63-64.
71. Тищенко Л.М. Изучение белкового состава крови у больных аутоиммунной цитопенией// Врачебное дело.- 1982.- №8.-С.65-69.
72. Тищенко Л.М. Патогенетические обоснованности, клиника и дифференцированная терапия идеопатической аутоиммунной цитопении: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук.- Москва, 1985.- 23с.

73. Фатеева М.Н. Биологическое тестирование активности сыворотки крови больных с патологией печени и селезенки// Механизм патологических реакций.Т.5.-Томск,1988.-С.143-145.

74. Файнштейн Ф.Э., Козинец Г.И, Бахромов С.М., Хохлова М.П. Болезни системы крови. – Ташкент:Медицина, 1987.- 671 с.

75. Файнштейн Ф.Э., Турбина Н.С. Любимова Л.С. Гипопластическая анемия, проблемы патогенеза и терапии// Материалы IV-го пленума правления всесоюзного научного Общества гематологов и трансфузиологов.- Тбилисси, 1983.- С. 88-98.

76. Фёдорова З.Д. Беязо. О.Е. Профилактика геморрагий у больных с врожденными тромбоцитарными нарушениями в условиях диспансерного наблюдения// Гематология и трансфузиология.Т.31.- 1986.- №11.-С. 25-28.

77. Хамзалиев Б.Х. Диагностика, клиника и лечение полидифицитной анемии// Материалы IV-го пленума всесоюзного Общества гематологов.- Тбилисси, 1983.- С.99-105.

78. Юрлов В.М. Ранняя диагностика, клиника, лечение и профилактика геморрагических тромбоцитопатий// Геморрагические болезни.- Куйбышев, 1982.- С. 68-74.

79. Якунин Г.А. Ретракция кровяного сгустка// Лабораторное дело.- 1984.- №8.- С. 451-456.

80. Чекалина С.И., Токарев Ю.Н. Микрометоды определения агрегация и адгезии тромбоцитов капиллярной крови: Методические рекомендации.- Москва, 1983.-28с.

81. Шабалин В.Н., Серова Л.Д., Зинковская Л.Н. Применение антилимфоцитарного глобулина и терапия заболеваний, связанных с алло иммунными конфликтами// Проблемы гематологии и переливания крови. - 1980.- №11.-С. 39-42.

82. Шабалин В.Н, Серова Л.Д. Иммунные тромбоцитопении// Клиническая иммунология.- Ленинград: Медицина, 1988.- С. 142-154.

83. Шварев И.Ф., Цетлин А.Л. Об антибластических свойствах берберина и его производных// Фармакология и токсикология.- 1972.- №1.- С. 73-75.

84. Wazny LD, Ariano RE. Evaluation and management of drug-induced thrombocytopenia in the acutely ill patient. Pharmacotherapy 2000;23:292-307.

85. Patnode NM, Gandhi PJ. Drug-induced thrombocytopenia in the coronary care unit. J Thromb Thrombolysis 2000;10:155-67.

86. Van den Bemt PMLA, Meyboom RHB. Drug-induced immune thrombocytopenia. DrugSaf 2004; 27:1243-52.

101. Garner SE, Campbell K, Metcalfe P, et al. Glycoprotein V: the predominant target antigen in gold-induced autoimmune thrombocytopenia. *Blood* 2002;100:344-6.
102. Landrum EM, Siegert EA, Hanlon JT, et al. Prolonged thrombocytopenia-associated with procainamide in an elderly patient. *Ann Pharmacotherapy* 1994; 28:1172-6.
103. Rosenstein R, Kosfeld RE, Leight L, et al. Procainamide-induced thrombocytopenia. *Amt J Hematol* 1984;16:181-3.
104. Arepally GM, Ortel TL. Heparin-induced thrombocytopenia. *N.J Med* 2006;355:809-17.
105. Greinacher A. Heparin-Induced Thrombocytopenia. *N Eng J Med* 2015;373:252-62.
106. Amiral J, Bridey K, Dreyfus M et al. Platelet factor 4 complexed to heparin is the target for antibodies generated in heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 1992;68:95-6.
107. Visentin GP, Ford SE, Scott IP et al. Antibodies from patients with heparin-induced thrombocytopenia/thrombosis are specific for platelet factor 4 complexed with heparin or bound to endothelial cells. *J Clin Invest* 1994;93:81-8.
108. Warkentin TE, Kelton JG. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2001;344:1286-92.
109. Casonato A, Bertomoro A, Pontara E et al. EDTA dependent pseudothrombocytopenia caused by antibodies against the cytoadhesive receptor of platelet gpIIb/IIIa. *Clin Pathol* 1997;7:625.
110. Aster RH. Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *N Engl J Med* 1995;332:1374-6.
110. Warkentin TE, Cook RJ, Marder VJ, et al. Anti-platelet factor 4/heparin antibodies in orthopedic surgery patients receiving antithrombotic prophylaxis with fondaparinux or enoxaparin. *Blood* 2005;106:3791-6.
111. Rota E, Bazzan M, Fantino G. Fondaparinux-related thrombocytopenia in a previous low-molecular-weight heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 2008;99:779-8.
112. Aster RH. Immune thrombocytopenia caused by glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. *Chest* 2005;127(2):535-98.
113. Curtis BR, Divgi A, Garritty M, et al. Delayed thrombocytopenia after treatment with abciximab: a distinct clinical entity associated with the immune response to the drug. *J Thromb Haemost* 2004;2:985-92.

128. Kojouri K, Vesely SK, George JN. Quinine-associated thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: frequency, clinical features and long-term outcomes. *Ann Intern Med* 2001;135:1047-51.
129. Manor SM, Guillory GS, Jain SP. Clopidogrel-induced thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome after coronary artery stenting. *Pharmacotherapy* 2004;24:664-7.
130. Crew BJ, Radhakrishnan J, Cohen DJ, et al. De novo thrombotic microangiopathy following treatment with sirolimus: report of two cases. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:203-9.
131. Zakarija A, Bandarenko N, Pandey D, et al. Clopidogrel-associated TTP: an update of pharmacovigilance efforts conducted by independent researchers, pharmaceutical suppliers, and the Food and Drug Administration. *Stroke* 2004;35:533-7.
132. Bennett CL, Weinberg PD, Rozenberg-Ben-Dror K, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine a review of 60 cases *Ann Intern Med* 1998;128:541-4.
133. Casonato A, Bertomoro A, Pontara E, et al. EDTA dependent pseudothrombocytopenia caused by antibodies against the cytoadhesive receptor of platelet gpIIb/IIIa. *Clin Pathol* 1997;7:625-30.
134. Watkentin TE, Kelton JC. Thrombocytopenia due to platelet destruction and hypersplenism. In: Hoffman R, ed. *Hematology Basic Principles and Practice*. Philadelphia, PA; Churchill Livingstone; 2009;2113-31.
135. Norris LB, Bennett CL. Anemias. In: Tisdale JE. and Miller DA. *Drug-Induced Diseases: prevention, detection, and management*. ASHP, 2018. 3rd Edition. 1044-1114 pp.
136. Conley EL, Coley KC, Pollock BG, et al. Prevalence and risk of thrombocytopenia with valproic acid: experience at a psychiatric teaching hospital. *Pharmacotherapy* 2001;21:1325-30.
137. Bernstein WB, Trotta RE Rector JT, et al. Mechanisms for linezolid-induced anemia and thrombocytopenia. *Ann Pharmacother* 2003;37:517-20.
138. Warkentin TE, Kelton JG. A 14-year study of heparin-induced thrombocytopenia. *AmJ Med* 1996;101:502,507.
139. Wilde MI, Faulds D. Oprelvekin: a review of its pharmacology and therapeutic potential in chemotherapy-induced thrombocytopenia. *Bio Drugs* 1998;10:159-71.
140. Demetri GD. Pharmacologic treatment options in patients with thrombocytopenia. *Semin Hematol* 2000;37(4):11-8.

141. Girolami B, Prandoni P, Stefani PM, et al. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in hospitalized medical patients treated with subcutaneous unfractionated heparin: A prospective cohort study. *Blood* 2003;101:2955-9.
142. Smythe MA, Warkentin TE, Stephens JL, et al. Venous limb gangrene during overlapping therapy with warfarin and a direct thrombin inhibitor for immune heparin induced thrombocytopenia. *Am J Hematol* 2002;71:50-2.
143. Sinivasan AF, Rice L, Bartholomew JR, et al. Warfarin-induced skin necrosis and venous limb gangrene in the setting of heparin-induced thrombocytopenia. *Arch Int Med* 2004;164:66-70.
144. Greinacher A, Eichler P, Lubenow N, et al. Heparin-induced thrombocytopenia with thromboembolic complications: meta-analysis of two prospective trials to assess the value of parental treatment with lepirudin and its therapeutic aPTT range. *Blood* 2000;96:846-51.
145. Fichler P, Lubenow N, Greinacher A. Results of the third prospective study of treatment with lepirudin in patients with heparin-induced thrombocytopenia (HIT) abstract. *Blood* 2002;100(1):704a.
146. Lubenow N, Eichler P, Liety T, et al. Lepirudin in patients' heparin-induced thrombocytopenia: result of the third prospective study (HAT-3) and a combined analysis of HAT-1, HAT-2 and HAT-3. *J Thromb Haemost* 2005;3:2428-36.
147. Trabold K, Makhoul S, Gambaryan S, et al. The direct thrombin inhibitors dabigatran and lepirudin inhibit GPIIb/IIIa-mediated platelet aggregation. *Thromb Haemost* 2019;119(6):916-29.
148. Beideviinden M, Treschan TA, Gorlinger K, et al. Argatroban anticoagulation in critically ill patients. *Ann Pharmacother* 2007;41:749-54.
149. Lewis BE, Wallis DE, Leya F et al. Argatroban anticoagulant therapy in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation* 2001;103:1838-43.
150. Lewis BE, Wallis DE, Leya F, et al. Argatroban anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Arch Intern Med* 2003;163:1849-56.
151. Miyares MA, Davis KA. Direct-acting oral anticoagulants as emerging treatment options for Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Ann Pharmacother* 2015;49:735-39.
152. Castelino RL, Maddula M, Tarafdar S, Sud K, Kairaitis L. Danaparoid use for haemodialysis in a morbidly obese patient with heparin-induced thrombocytopenia - Need for a higher than recommended weight-based dosing. *Thromb Res* 2019 ;180:70-3.

153. Wester JP. Is danaparoid anticoagulation suitable for patients with HIT and ARF requiring CVVRT? An analysis of case reports. *J Biometr Biostat* 2012; 1:9.
154. Miyares MA, Davis KA. Direct-acting oral anticoagulants as emerging treatment options for Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Ann Pharmacother* 2015; 49:735-39.
155. Benjamin RJ, Anderson KC, What is the proper threshold for platelet transfusion in patients with chemotherapy-induced thrombocytopenia? *Crit Rev Oncol Hematol* 2002;42:163-71.
156. Schiffer CA, Anderson KC, Bennett CL, et al. Platelet transfusion for patients with cancer: Clinical Practice Guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001;19:1519-38.
157. Mohile S, Dale W, Somerfield MR, et al. Practical assessment and management of vulnerabilities in older patients receiving chemotherapy. *J Clin Oncol* 2018;36(22):2326-47.
158. Baker L, Park L, Gilbert R, et al. Guidelines on the intraoperative transfusion of red blood cells: a protocol for systematic review. *BMJ Open* 2019;9(6):e029684.
159. Chin JL, Hisamuddin SH, O'Sullivan A, et al. Thrombocytopenia, Platelet Transfusion, and Outcome Following Liver Transplantation. *Clin Appl ThrombHemost* 2016;22(4):351-60.
160. Ben Messaoud M, Maatouk M, Boussaada MM, et al. Case Report: Concomitant coronary stent and femoral artery thrombosis in the setting of heparin-induced thrombocytopenia. *F1000Res.* 2019;8:667.
161. Pedersen BV, Anderson M, Hansen PB, Drug-induced thrombocytopenia: clinical data on 309 cases and the effect of corticosteroid therapy. *Eur J Clin Pharmacol* 1997;52:183.
162. Greinacher A, Eichler P, Lubenow N, et al. Drug-induced and drug dependent immune thrombocytopenia. *Rev Clin Exp Hematol* 2001;5:166-200.
163. Fattizzo B, Levati G, Cassin R, Barcellini W. Eltrombopag in immune thrombocytopenia, aplastic anemia, and myelodysplastic syndrome: from megakaryopoiesis to immunomodulation. *Drugs* 2019;79(12):1305-19.
164. Neunert CE. Thrombopoietin receptor agonist use for immune thrombocytopenia. *Hamostaseologie* 2019;39(3):272-8.
165. Neunert CE, Rose MJ. Romiplostim for the management of pediatric immune thrombocytopenia: drug development and current practice. *Blood Adv* 2019; 25;3(12):1907-15.
166. McMillan R. The pathogenesis of chronic immune thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* 2007;44(4):S3-11.

167. Hibbard AB, Medina PJ, Vesely SK. Reports of drug-induced thrombocytopenia. *Ann Intern Med* 2003;138:239.
168. Li X, Hunt L, Vesely SK. Drug-induced thrombocytopenia: an updated systematic review. *Ann Intern Med* 2005;142:475.
169. Hypaque-cysto (Diatrizoate meglumine) [package insert]. Princeton, NJ:Amersham Health; 2003.
170. Raptiva (Efalizumab) [package insert]. San Francisco, CA: Genetech; 2005.
171. Yamada T, Shinohara K, Katsuki K. Severe thrombocytopenia caused by simvastatin in which thrombocyte recovery was initiated after severe bacterial infection. *Clin Drug Invest* 1998;16:172-4.
172. Fare M, Scott DGI, Bacon PA. Side effect profile of 200 patients with inflammatory arthritides treated with sulfasalazine, *Drugs* 1986;32(1):49-53.
173. Von Drygalski A, Curtis BR, Bougie DW, et al. Vancomycin-induced immunethrombocytopenia. *N Engl J Med* 2007;356:904-10.
174. Mailman JF, Stigant C, Martinusen D. Moxifloxacin-induced immune-mediated thrombocytopenia in a chronic kidney disease patient receiving hemodialysis. *Ann Pharmacother* 2014; 48:919-22.
175. Ranieri MM, Bradley EF, Simon AB. Meloxicam-induced thrombocytopenia. *Pharmacotherapy*. 2014; 34:e14-17.
176. Agipakis DI, Massa EV. A case of fenofibrate-induced immune thrombocytopenia: first report. *P R Health Sci J* 2015; 34:170-3.
177. Tan MW, Sklar GE. Pentoxflline-induced thrombocytopenia: a

