

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

Д.А. Иванова

ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы»

HAEMATOLOGICAL COMPLICATIONS OF ANTI-TUBERCULOSIS CHEMOTHERAPY

D.A. Ivanova

Нарушения в системе крови – редкое, но потенциально опасное осложнение противотуберкулезной химиотерапии. Среди гематотоксических побочных реакций наиболее значимыми являются цитопенические синдромы. Противотуберкулезные препараты могут вызывать уменьшение тех или иных пулов кровяных клеток вследствие миелосупрессии (подавления их образования в костном мозге) либо ускоренного разрушения в кровяном русле. В обзоре рассмотрены варианты, патогенез и клиническая симптоматика анемий, изолированных лейкопении и тромбоцитопении и их сочетания, указаны противотуберкулезные препараты, ассоциированные с различными видами данных нарушений. Обобщен современный опыт по диагностике и коррекции гематотоксических реакций с учетом реалий фтизиатрической практики.

Ключевые слова: противотуберкулезная химиотерапия, гематотоксические реакции, лекарственно-индуцированная цитопения.

Изменения показателей общего анализа крови – нередкое явление у больных туберкулезом (ТБ). Они отражают тяжесть интоксикации, особенности реактивности организма, степень тканевых повреждений, наличие сопутствующей патологии и нарушений нутритивного статуса, в редких случаях свидетельствуют о специфическом поражении органов кроветворной системы [1]. Как правило, успешное лечение ТБ сопровождается нормализацией гемограммы. Однако у части больных в ходе противотуберкулезной терапии (ПТТ) появляются негативные сдвиги гематологических показателей, свидетельствующие о нежелательном побочном действии противотуберкулезных препаратов. Частота гематологических побочных реакций невелика – от 1,2 до 22,8% [9, 11, 12, 27]. Тем не менее, они могут повлечь за собой необходимость отмены препаратов и прерывания химиотерапии [11, 50], нарушение репаративных процессов, снижение эффективности лечения, а в некоторых случаях представляют непосредственную угрозу для жизни больного [25, 43, 64].

Haematological abnormalities are rare, but potentially fatal complications of anti-tuberculosis chemotherapy. Cytopenias are considered the most clinically significant type of adverse haematotoxic reactions. Anti-tuberculosis drugs may reduce a pool of any blood cells by either myelosuppression (inhibition of its generation in the bone marrow) or its accelerated destruction in the bloodstream. The review contains data about main pathways and clinical features of anemia, isolated leucopenia, thrombocytopenia and pancytopenia; anti-tuberculosis drugs responded to different types of these disorders are listed. The modern experience for diagnostics and correction of haematotoxic reactions is summarized taking into account the realities of phthisiatrician practice.

Keywords: anti-tuberculosis chemotherapy, haematotoxic reactions, drug-induced cytopenia.

Спектр нарушений, вызываемых тем или иным препаратом в составе ПТТ, представлен в таблице. Наибольшей клинической значимостью обладают так называемые цитопенические синдромы, характеризующиеся снижением содержания тех или иных клеточных элементов в единице объема крови – анемии, лейкопении, тромбоцитопении. Ниже будут рассмотрены основные вопросы их патогенеза, дифференциальной диагностики и коррекции.

Анемии

Анемия – это патологическое состояние, характеризующееся уменьшением количества эритроцитов и/или содержания гемоглобина в единице объема крови по сравнению с нормальным уровнем. Согласно критериям ВОЗ, нижняя граница уровня гемоглобина у мужчин составляет 130 г/л, у небеременных женщин – 120 г/л. Слабая степень анемии представляет собой снижение гемоглобина в диапазоне от 100 до 119-129 г/л, анемия средней степени – от 80 до 99 г/л, тяжелая анемия – ниже 80 г/л. Причинами анемии у больных ТБ могут быть основное заболевание (анемия хронических заболе-

ваний, специфическое поражение органов кроветворения), дефицит железа в результате кровопотерь, мальабсорбции и/или недостаточного питания, сопутствующие заболевания (цирроз печени, хроническая почечная недостаточность, злокачественные новообразования, наследственная патология крови), и лишь в небольшом проценте случаев – действие противотуберкулезных препаратов (ПТП). Истинная частота ПТП-ассоциированных анемий неизвестна; все доступные публикации представлены в виде описаний случаев и серий случаев. Основным критерием, позволяющим отличить лекарственное происхождение анемии от всех остальных причин, является развитие анемии на фоне ПТТ и ее регресс после отмены одного или нескольких ПТП, признанных возможными виновниками. Перечень необходимых диагностических тестов обычно включает анализ клинических данных (жалоб, анамнеза, физического статуса), общий (с подсчетом ретикулоцитов) и биохимический (стандартный в сочетании с показателями обмена железа) анализы крови, в некоторых случаях – иммунологические тесты (проба Кумбса), по показаниям – консультацию гематолога, исследование биоптатов костного мозга.

Анемии, развитие которых непосредственно связано с ПТП, согласно патогенетической классификации [6] могут быть сведены в три основные группы: 1) сидероахрестическая анемия, 2) иммунная гемолитическая анемия и 3) анемии, связанные с нарушением костномозгового кроветворения (парциальная красноклеточная аплазия, апластическая анемия). Последняя, как считают, связана с токсическим действием ПТП на уровне генетического аппарата и относится к категории панцитопений. Каждый из этих видов анемий имеет свои особенности симптоматики, течения, диагностического и лечебного подхода.

Сидероахрестическая анемия (от «ахрезия» – неиспользование, синонимы – железонасыщенная, сидеробластная) – микроцитарная гипохромная анемия, возникающая вследствие неиспользования железа костным мозгом для синтеза гемоглобина. Для последнего необходимы белок-глобин и гем, состоящий из атома железа и молекулы протопорфирина. При данном типе анемии имеются и белок-глобин, и железо в достаточном количестве, однако образование третьего компонента – протопорфирина – нарушено. Противотуберкулезные препараты (изониазид, пипразинамид, циклосерин) способствуют дефициту пиридоксальфосфата – кофактора начальных реакций синтеза гема (образования аминокислоты). В результате протопорфирина не хватает, синтез гема нарушается, железо не утилизируется и в избытке остается в костном мозге, внутри т. н. сидеробластов (эритробластов, перегруженных включениями железа – отсюда второе название анемии), а в дальнейшем может накапливаться во внутренних органах.

Несмотря на широкое использование ПТП-виновников, клинически значимая сидероахрестическая анемия развивается редко, в литературе имеются описания отдельных случаев [60]. Возможно, это связано с повсеместным сопутствующим назначением пиридоксина и/или с невыясненной пока наследственной предрасположенностью. Известно, что у больных с приобретенной сидероахрестической анемией частота носительства определенных антигенов HLA близка к таковой при врожденном гемохроматозе; кроме того, степень дефицита пиридоксальфосфата напрямую зависит от особенностей фармакокинетики (в частности, генотипа ацетилирования).

Проявления анемии развиваются на разных сроках проведения ПТТ, обычно не ранее второго месяца. **Клинические симптомы** включают т. н. анемический синдром (слабость, бледность, снижение толерантности к физической нагрузке), возможна легкая желтушность кожи и склер (проявление гипербилирубинемии вследствие неэффективного эритропоза и внутрикостномозгового гемолиза), при длительно существующей перегрузке железом развивается гепатоспленомегалия. Необходимые **лабораторные исследования** включают общий анализ крови (ОАК) с подсчетом ретикулоцитов и биохимический анализ с определением показателей обмена железа (уровня сывороточного железа, общей железосвязывающей способности сыворотки – ОЖСС – и ферритина). Критериями данного типа анемии являются [4, 6]:

- 1) по данным ОАК – низкий цветовой показатель, гипохромия эритроцитов, микроцитоз (возможны пойкилоцитоз, базофильная зернистость эритроцитов; количество ретикулоцитов нормальное или слегка понижено);
- 2) по данным биохимического анализа крови – повышенное (реже нормальное) содержание железа в сыворотке, нормальная или сниженная ОЖСС, нормальное или повышенное содержание сывороточного ферритина¹ (ключевые признаки, в комплексе позволяющие исключить железодефицитный характер анемии);
- 3) в анамнезе – появление/резкое усугубление анемии на фоне ПТТ (в том числе на фоне положительной динамики туберкулезного процесса), отсутствие эффекта от препаратов железа, назначаемых при ошибочной интерпретации гипохромной анемии как железодефицитной.

Показания к консультации гематолога и дополнительным исследованиям (в частности, стернальной пункции), как правило, возникают в диагностически сложных случаях. При исследовании костного мозга патогномичным является наличие кольцевидных сидеробластов.

При **лечении** сидероахрестической анемии назначение препаратов железа неэффективно, увеличивает содержание

¹ Следует учитывать возможность повышения ферритина в качестве острофазового маркера при активном течении туберкулезного процесса [10]; необходима комплексная оценка показателей обмена железа

железа в крови и способствует гемосидерозу органов. Применяется пиридоксин (витамин В₆) в дозах 50–200 мг в сутки внутрь (наиболее эффективен кофермент пиридоксальфосфат, так как иногда бывает блокирована возможность перехода пиридоксина в пиридоксальфосфат [4]). Отмена препарата-виновника, как правило, требуется при тяжелой анемии. Если режим химиотерапии включает два и более возможных виновника (например, изониазид и пиразинамид), то отмена только одного уже может привести к полному исчезновению анемии [62]. Трансфузии эритроцитарной массы показаны только при выраженной анемии у больных с сопутствующей патологией [6].

Гемолитическая анемия – состояние, патогенез которого связан с укорочением продолжительности жизни эритроцитов (в норме 100–120 дней) и их преждевременным распадом под воздействием различных причин. ПТП могут способствовать деструкции эритроцитов с помощью как иммунных, так и не иммунных механизмов. *Неиммунный гемолитический криз* развивается редко, на фоне приема изониазида и других препаратов ГИНК, ПАСК, этионамида, левофлоксацина, высоких доз стрептомицина у больных с врожденным дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы эритроцитов (Г-6-ФД), распространенность которого в российской популяции колеблется в пределах 0,4-10,0%, а в регионах Закавказья и Средней Азии достигает 20% и более [15, 16]. Описан механизм ускоренного апоптоза эритроцитов под действием рифампицина [17]. Более часто встречается *иммунная ПТП-ассоциированная гемолитическая анемия*. Она развивается преимущественно по иммунокомплексному механизму [5] в следующей последовательности:

- 1) поступление лекарства (рифампицина, ПАСК, редко – изониазида) в организм индуцирует выработку антилекарственных антител;
- 2) при повторном поступлении лекарственного антигена эти антитела (IgM и/или IgG) взаимодействуют с ним с образованием иммунного комплекса;
- 3) этот комплекс адсорбируется на мембране эритроцитов (возможно также – тромбоцитов и других клеток);
- 4) антилекарственные антитела в составе иммунного комплекса присоединяют комплемент, который, активируясь, образует литический комплекс, разрушающий мембрану клетки-мишени (эритроцита); происходит внутрисосудистый гемолитический криз. Некоторые из этих антител имеют специфичность к антигенам группы крови, таким как Ph, Kell, Kidd или I/i и не реагируют с эритроцитами при отсутствии аллоантигенов даже в присутствии лекарственного препарата.

Механизм гемолитической анемии на фоне стрептомицина несколько отличается от вышеуказанного. Стрептомицин, действуя как гаптен, напрямую присоединяется к мембране эритроцита через структуры в М-антигене и, возможно, в Rh-

антигене. Развитие внутрисосудистого гемолитического криза опосредуется стрептомицин-специфичными, комплементфиксирующими IgG-антителами.

Клинические проявления вариабельны. Иммунный гемолитический криз вследствие воздействия лекарственных препаратов обычно умеренный; редко наблюдаются эпизоды массивного гемолитического криза с почечной недостаточностью (требующей проведения гемодиализа) или смертельным исходом. Сроки развития данного осложнения на фоне ПТП также варьируют. Фактором риска является прерывистый прием рифампицина (интермиттирующий режим, возобновление приема после перерыва в лечении, нерегулярный прием препарата больным); большинство случаев ПАСК-ассоциированной анемии были связаны с внутривенными формами препарата [25, 48]. Гемолитический криз может появляться даже после приема одной дозы ПТП, если больной ранее уже получал его. При иммунном гемолитическом кризе клиническая симптоматика развивается, как правило, остро: появляются резкая слабость, бледность (иногда с желтушностью кожных покровов), одышка, тахикардия (возможно резкое падение АД), боли в пояснице, животе (возможны тошнота и рвота), темная моча, повышается температура тела. Описаны случаи развития т. н. «мягкого гемолитического криза» в сочетании с классическим гриппоподобным синдромом на фоне приема рифампицина. Высока вероятность развития острой почечной недостаточности, тромбоцитопении (в т. ч. в рамках синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания – ДВС). Гемолитический криз у больных с дефицитом Г-6-ФД развивается на второй-третий день от начала приема препарата-виновника, обычно постепенно: с потемнения мочи, желтушности склер. При продолжающемся приеме ПТП на четвертые-пятые сутки может развиваться тяжелый гемолитический криз по типу описанного при иммунном гемолитическом кризе, с развитием почечной недостаточности [15].

При лабораторных исследованиях выявляют:

- 1) в ОАК – нормохромную анемию в сочетании с высоким ретикулоцитозом (до 20-30%); возможно одновременное наличие лейкопении, тромбоцитопении; объем эритроцита (MCV) нормальный или увеличен; возможен сфероцитоз;
- 2) в биохимическом анализе крови – повышение содержания непрямого билирубина, железа сыворотки, лактатдегидрогеназы; резкое снижение уровня гаптоглобина, гемоглобинемия; возможна азотемия;
- 3) в общем анализе мочи – протеинурию, гемоглобинурию, гемосидеринурию, изменения мочевого осадка (чаще – лейкоцитурия, цилиндрурия);
- 4) иммунологические пробы: при иммунной ПТП-ассоциированной гемолитической анемии *прямой антиглобулиновый тест* (прямая проба Кумбса) положителен с антикомплемментарной сывороткой (в некоторых случаях и для IgG). При подозрении на гемолитический криз при дефиците Г-6-ФД проводят специальные качественные тесты [15].

Дифференциальную диагностику проводят с аутоиммунной гемолитической анемией нелекарственного генеза, наследственными гемолитическими анемиями, лекарственно-индуцированным гемолизом вследствие расстройства метаболизма эритроцитов (Г-6-ФДГ), гемолизом вследствие переливания несовместимой крови, механическими гемолитическими анемиями при протезировании сосудов или клапанов сердца. В большинстве случаев необходима консультация гематолога.

Лечение заключается в немедленной отмене препарата-виновника. Существуют рекомендации по отмене других лекарственных препаратов на время проведения серологических исследований, до получения положительной динамики ОАК и негативации прямой пробы Кумбса. Глюкокортикостероиды в большинстве случаев не показаны; обнаружено только одно описание случая с применением преднизолона на фоне гемолитической анемии, индуцированной приемом рифампицина (у больной с нетуберкулезным заболеванием). У больных с незначительным гемолизом терапию не проводят. При выраженном гемолизе необходимы трансфузии эритроцитарной массы и симптоматическая терапия. При массивном гемолизе, в т. ч. связанном с дефицитом Г-6-ФД, показана профилактика ДВС с назначением малых доз нефракционированного гепарина или препаратов низкомолекулярного гепарина (фраксипарина, клексана, фрагмина). Внутривенные капельные инфузии гидрокарбоната натрия способствуют коррекции метаболического ацидоза и стимулируют выведение из крови продуктов гемолиза. Инфузионную терапию проводят под контролем КЩС и почасового диуреза. Показано проведение экстренного плазмафереза, способствующего удалению продуктов гемолиза, активаторов свертывания крови, продуктов паракоагуляции, иммунных комплексов (с заменой не менее половины удаленного объема свежзамороженной плазмы, по необходимости – трансфузиями эритроцитарной массы [15, 37]). При развитии острой почечной недостаточности показан гемодиализ.

Парциальная красноклеточная аплазия (ПККА) – синдром избирательного подавления только красного ростка кроветворения (при сохранности лейко- и тромбоцитопоза). Этот синдром обычно ассоциируется с целым рядом гематологических и негематологических заболеваний, в т. ч. с воздействием на костный мозг лекарственных препаратов. Из препаратов, используемых при лечении туберкулеза, ПККА могут вызывать изониазид и его производные, ПАСК, линезолид [30, 44, 47]. Точный механизм подавления эритропоэза неизвестен; возможные варианты включают прямой токсический эффект ПТП и их метаболитов на клетки-предшественники эритроцитов, иммуно-опосредованные реакции с выработкой антител против этих клеток, специфическое ингибирующее влияние на синтез ДНК [30].

Проявления ПККА могут развиваться на разных сроках

ПТТ, чаще в интервале от двух до шести месяцев; этот интервал может укорачиваться при повторном назначении ПТП-виновника после перерыва в лечении [44]. Появляются и нарастают проявления анемического синдрома; в продrome ПККА у некоторых больных возможны эпизоды повышения температуры тела до фебрильных цифр [5].

Лабораторные проявления ПККА:

1) в ОАК – как правило, тяжелая нормохромная анемия с низким уровнем ретикулоцитов, нормальным или незначительно сниженным содержанием лейкоцитов и тромбоцитов; ретикулоцитоз свидетельствует о выздоровлении, иногда в крови одновременно появляются ядродержащие эритроидные элементы [5];

2) по данным биохимического анализа – нормальное или повышенное железо сыворотки;

3) пробы Кумбса отрицательны;

4) в биоптатах костного мозга – резкое снижение количества эритрокариоцитов без признаков общей гипоплазии [15].

Может определяться высокий уровень эритропоэтина сыворотки [47].

Дифференциальную диагностику лекарственно-индуцированной ПККА проводят с лекарственной гемолитической анемией, ПККА вследствие других причин (опухолей системы крови, тимомы, лимфомы, карциномы [32], аутоиммунных заболеваний, вирусной инфекции в недавнем анамнезе), миелодиспластическими синдромами, другими видами анемий.

Лечение ПККА включает отмену препарата-виновника, трансфузии эритроцитарной массы при необходимости. Сроки восстановления эритропоэза после отмены препарата составляют от 4 до 35 дней [44].

Помимо указанных форм, имеются еще сообщения о **мегалобластной анемии**, вызываемой циклосерином (за счет развивающегося дефицита витамина В₁₂ и фолиевой кислоты); лечение заключается в коррекции указанного дефицита [41].

Лейкопения и агранулоцитоз

Лейкопению определяют как снижение количества лейкоцитов в периферической крови ниже $3,0 \times 10^9/\text{л}$ [2] у больных с уровнем лейкоцитов до начала ПТТ не менее $4,0 \times 10^9/\text{л}$, либо $1,0 \times 10^9/\text{л}$ и менее у больных с исходным уровнем лейкоцитов $3,0-4,0 \times 10^9/\text{л}$ [50]. В большинстве случаев лекарственно-индуцированной лейкопении уменьшение количества лейкоцитов происходит за счет нейтрофилов.

Нейтропения – снижение содержания полиморфноядерных нейтрофилов (ПМН) ниже $1,5 \times 10^9/\text{л}$. **Агранулоцитоз** характеризуется полным или почти полным исчезновением ПМН из периферической крови (менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ при общем содержании лейкоцитов $1,0 \times 10^9/\text{л}$ и менее) [7]. Некоторые авторы вводят в определение агранулоцитоза обязательное наличие острого начала и клинических проявлений (лихорадки, тяжелой астении, язв в полости рта) [2].

Среди ПТП лейкопению, в т. ч. агранулоцитоз, могут вызывать изониазид, рифабутин, рифампицин, этамбутол, ПАСК, стрептомицин [20, 28, 58, 61], линезолид [35].

Кроме того, при поиске виновников лекарственно-индуцированной лейкопении следует иметь в виду роль одновременно принимаемых препаратов «нетуберкулезного» профиля. Так, лейкопения может быть связана с приемом антиконвульсантов (карбамазепин), антигистаминных препаратов (диазолин), нестероидных противовоспалительных препаратов (анальгин, диклофенак, парацетамол), сердечно-сосудистых препаратов (каптоприл, эналаприл, тиазиды), аллопуринола, ранитидина, антибиотиков пенициллинового и цефалоспоринового ряда, триметоприма-сульфаметоксазола [2].

Частота лекарственной лейкопении на фоне ПТТ составляет 1,2-8,5% (чаще у женщин), агранулоцитоза – 0,06% [61].

Ведущий патогенетический механизм – иммунный (гаптеновый). Препарат выступает в роли гаптена – неполного антигена. Полным он становится, связываясь с плазменным белком; комплекс ПТП-белок адсорбируется на поверхности гранулоцита и при взаимодействии со специфическими антителами индуцирует гибель последнего (и в крови, и в костном мозге). Кроме того, возможно также прямое миелосупрессивное действие (линезолид) [35, 54].

Клинические проявления варьируют от полного отсутствия до острого появления высокой лихорадки, нарастающей астении, инфекционных осложнений (ангины, стоматита, кандидамикоза слизистых оболочек, пневмонии, септического состояния), токсической энтеропатии, характерных для агранулоцитоза. Умеренная нейтропения (выше $1,0 \times 10^9/\text{л}$) не сопровождается какими-либо клиническими проявлениями. При более тяжелой нейтропении клиническими симптомами могут быть [36]:

- субфебрилитет (может быть принят за симптом основного заболевания) или лихорадка;
- боль во рту и горле при глотании;
- болезненность и отечность десен;
- гнойничковые высыпания;
- симптоматика рецидивирующих синуситов, пневмонии;
- боли и раздражение в области прямой кишки.

Агранулоцитоз может манифестировать резко нарастающей слабостью, внезапным появлением высокой лихорадки с ознобом, язвенно-некротического стоматита, болей в горле и затруднения глотания, болей в животе [13, 36]. Пневмония на фоне агранулоцитоза характеризуется частым отсутствием рентгенологической симптоматики (при наличии аускультативной). В качестве одного из диагностических критериев медикаментозного (гаптенового) агранулоцитоза указывают уменьшение количества гранулоцитов в периферической крови после семи дней применения лекарственного препарата-гаптена или на второй–третий день терапии при повторном его назначении [8]; однако в ситуации ПТТ агра-

нулоцитоз, как правило, развивается через месяц от начала приема препаратов [61].

Лабораторные данные: снижение содержания лейкоцитов и нейтрофилов, соответствующее определению (см. выше), возможно в сочетании с тромбоцитопенией и/или анемией. Часто изменения в ОАК сочетаются с повышением уровня трансаминаз в биохимическом анализе крови [50].

При инфекционных осложнениях показаны микробиологические исследования соответствующих субстратов (крови, мокроты, мочи, отделяемого язв).

Исследование костного мозга показано при агранулоцитозе, тяжелой и стойкой (три-четыре недели и более) лейкопении для исключения гемобластозов.

Дифференциально-диагностический ряд при впервые возникшей лейкопении у больного ТБ включает [7, 14]:

- лейкопению в рамках основного заболевания;
- лейкопении вследствие дефицита железа (при одновременном выявлении гипохромной анемии);
- лейкопении при заболеваниях печени (вирусные гепатиты, цирроз с синдромом гиперспленизма);
- перераспределительные лейкопении после перенесенной вирусной инфекции;
- нейтропении при ВИЧ-инфекции;
- алкогольные лейкопении (на фоне употребления больших доз алкоголя; характерна нормализация ОАК через несколько дней абстиненции);
- дебют гемобластозов и апластических состояний;
- проявления аутоиммунных заболеваний (системной красной волчанки и др.)

Показания к консультации гематолога: все случаи тяжелой лейкопении и агранулоцитоза, трудности в дифференциальной диагностике лейкопении, сочетание с другими цитопениями, определение целесообразности и безопасности применения колониестимулирующих факторов, в том числе длительного.

Лечение

При умеренной изолированной лейкопении ($2,0-4,0 \times 10^9/\text{л}$) курс ПТТ может быть продолжен при условии мониторинга ОАК [58]; возможно назначение неспецифических стимуляторов лейкопоза (метилурацила, нуклеината натрия, дерината, глутоксима, глицирризина и других). При тяжелой лейкопении и агранулоцитозе необходимы:

- 1) отмена ПТТ и подозреваемых препаратов сопровождения (при четкой уверенности в роли конкретного препарата можно отменить только этот препарат);
- 2) мониторинг ОАК не реже чем раз в три дня;
- 3) создание асептических условий (изолятор, ультрафиолетовое облучение палат, тщательный уход за кожей и слизистыми оболочками, использование бактерицидных материалов для персонала, подкожные и внутримышечные инъекции полностью заменяются внутривенными);

4) при повышении температуры тела – назначение антибиотиков широкого спектра (с целью профилактики и лечения инфекционных осложнений, в т. ч. сепсиса) в течение не менее пяти-семи дней, препаратами выбора являются цефалоспорины III поколения или меропенем или имипенем-циластатин, с добавлением гентамицина или других аминогликозидов при нестабильном состоянии, развитии сепсиса; защищенные пенициллины (пиперациллин-тазобактам, тикарциллин-клавуланат) назначаются совместно с цефалоспорином или гентамицином; в случае инфекции, вызванной MRSA или кориннебактериями, может быть назначен ванкомицин [36];

5) назначение препаратов из группы гранулоцитарных, менее предпочтительно – гранулоцитарно-макрофагальных колониестимулирующих факторов (Г-КСФ или ГМ-КСФ) – соответственно филграстима или ленограстима, молграстима [26].

Стандартная доза филграстима составляет 5 мкг/кг в сутки (вводится подкожно, внутривенно струйно или путем короткой инфузии). Эта доза титруется в течение всего периода восстановления количества нейтрофилов [13]:

1) если она недостаточна (количество нейтрофилов менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$ в течение трех дней), ее увеличивают до 10 мкг/кг в сутки;

2) если исходно применяли более высокую дозу и количество нейтрофилов более $1,0 \times 10^9/\text{л}$ в течение трех дней, дозу снижают до базовой (5 мкг/кг в сутки);

3) при стойком повышении числа нейтрофилов более $1,0 \times 10^9/\text{л}$ длительностью более трех дней препарат отменяют;

4) при повторном падении нейтрофилов ниже указанного порога следует вновь применять дозу в 5 мкг/кг в сутки.

Длительность агранулоцитоза варьирует от двух-трех дней до двух-трех недель. После достижения положительной динамики ОАК, рекомендуется поэтапное восстановление ПТТ с еженедельным добавлением по одному препарату из схемы [49], за исключением предполагаемого виновника. В некоторых случаях, когда препарат, вызвавший нейтропению, необходим пациенту по жизненным показаниям и отсутствуют явные признаки иммуноаллергического компонента, его прием можно возобновить под прикрытием Г-КСФ (после консультации гематолога) [49].

Тромбоцитопении

Тромбоцитопения – уменьшение числа тромбоцитов в крови менее $150 \times 10^9/\text{л}$. Она может быть легкой (число тромбоцитов $100-150 \times 10^9/\text{л}$), умеренной ($50-99 \times 10^9/\text{л}$) и тяжелой (менее $50 \times 10^9/\text{л}$) [65]. Тяжелая тромбоцитопения связана с высоким риском кровотечений, однако прямой взаимосвязи между числом тромбоцитов и риском кровотечения нет.

Тромбоцитопению на фоне лечения ТБ могут вызывать рифампицин, рифабутин, реже – изониазид, пипразинамид, этамбутол, ПАСК, линезолид. Патогенез ее связан либо с неиммунным подавлением мегакариоцитарного ростка крове-

ворения в костном мозге, либо иммуно-опосредованной деструкцией тромбоцитов в крови и костном мозге.

Первый вариант характеризуется дозозависимостью, постепенным развитием, возможным сочетанием с анемией, лейкопенией; связан с приемом линезолида. Этот препарат подавляет синтез белка в митохондриях, что влияет на рост и развитие гемопоэтических клеток в костном мозге. Частота тромбоцитопении на фоне приема линезолида составляет 19-32% [21], факторами риска являются доза более 19 мг/кг в сутки, исходное число тромбоцитов $\leq 180 \times 10^9/\text{л}$, длительность приема более 10 дней, одновременное назначение каспофунгина и левофлоксацина; в качестве возможных факторов риска указывали также снижение клиренса креатинина и гипоальбуминемия [23]. Напротив, совместное назначение рифампицина снижало риск тромбоцитопении [59]. Как правило, последняя развивается на второй-третьей неделе приема препарата.

Иммуно-опосредованный вариант не зависит от дозы лекарства, развивается внезапно, связан с рядом диагностических трудностей. Он ассоциируется с выработкой нескольких типов антител: к лекарственному препарату, к комплексу препарат (гаптен)-белок плазмы, к комплексу препарат-другое антигено, к комплексу лекарство-гликопротеин, непосредственно к тромбоцитам. Рифампицин и его аналоги действуют как гаптены; связываясь с плазменным белком, они образуют полный антиген, что вызывает выработку антитромбоцитарных антител. Эти антитела, фиксируясь к мембране тромбоцита (гликопротеиновому комплексу Ib-IX) в присутствии рифампицина, запускают активацию комплемента и лизис тромбоцитов. Механизм тромбоцитопении, связанной с изониазидом, пипразинамидом, до конца не ясен; предполагают, что она также является иммуно-опосредованной [22].

Обычно иммунная тромбоцитопения развивается через одну-три недели от начала приема препарата; этот срок может варьировать от нескольких часов до нескольких лет (что зависит от наличия предшествующего контакта с препаратом и титра циркулирующих антител к нему).

Клинические проявления включают геморрагический синдром различной степени выраженности. Первыми проявлениями геморрагического синдрома чаще становятся петехии на конечностях, кровоточивость десен, носовые кровотечения. Наиболее высока вероятность кровотечения при уровне тромбоцитов менее $20 \times 10^9/\text{л}$. Иммуно-опосредованную тромбоцитопению часто сопровождают другие проявления синдрома гиперчувствительности: генерализованная сыпь, гриппоподобный синдром, боли в животе [39].

Лабораторные данные: в ОАК – снижение количества тромбоцитов в венозной крови и в мазке капиллярной крови, подтвержденное в повторном анализе; удлинение времени кровотечения, гипокоагуляция по данным тромбоэластограммы. В биохимическом анализе возможно повышение

уровня трансаминаз, азотемия. Снижение уровня гемоглобина и гипербилирубинемия могут свидетельствовать о нередком сочетании тромбоцитопении и гемолитической анемии, что требует проведения прямой пробы Кумбса. Определение титра препарат-специфичных антитромбоцитарных антител может подтвердить диагноз и установить виновника, однако на практике это исследование чаще всего недоступно.

В настоящее время для определения виновника тромбоцитопении пользуются **клиническими критериями**, сформулированными J. N. George et al. [34]:

- 1) подозреваемый препарат назначен до развития тромбоцитопении и его отмена сопровождалась полным и стойким восстановлением числа тромбоцитов;
- 2) другие лекарства либо не назначали, либо не отменяли при развитии тромбоцитопении, либо отменяли, но возобновление их приема не сопровождалось возвратом тромбоцитопении;
- 3) были исключены другие причины тромбоцитопении;
- 4) возобновление приема подозреваемого препарата приводило к возврату тромбоцитопении.

При наличии всех критериев связь реакции с подозреваемым препаратом считается определенной, первых трех – вероятной, только первого – возможной, никакого – связь отсутствует.

Дифференциальную диагностику проводят с целым рядом заболеваний: тромбоцитопения может быть проявлением основного заболевания (остро прогрессирующие формы ТБ), вирусных инфекций, включая ВИЧ и хронические вирусные гепатиты, цирроза печени с синдромом гиперспленизма, ряда аутоиммунных заболеваний, сифилиса, гематологических заболеваний (острый лейкоз, апластическая анемия, лимфомы, миелодиспластический синдром), сепсиса, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, новообразований костной ткани, алкоголизма.

Лечебные мероприятия включают:

- отмену препарата (при уверенности, что именно он вызвал тромбоцитопению) или приостановку всей ПТТ; обычно увеличение числа тромбоцитов происходит в течение семи-десяти дней после отмены;
- назначение глюкокортикостероидов (дискутабельная мера в связи с отсутствием убедительных данных об эффективности и возможности повышения риска опасных кровотечений); наиболее часто используют дозу 1 мг/кг в сутки, однако в целом дозы, путь и длительность введения четко не определены;
- трансфузии тромбоцитарной массы (по показаниям – цельной крови) проводят при тяжелой тромбоцитопении с риском кровотечения или при состоявшемся кровотечении;
- в случаях резистентной тромбоцитопении может быть использован внутривенный иммуноглобулин; считается, что он способствует ускоренному выведению специфических анти-тромбоцитарных антител, подавлению выработки этих антител и Fc-γ-рецептор-опосредованной деструкции тромбоцитов.

Панцитопении

Противотуберкулезные препараты редко являются непосредственной причиной панцитопении – состояния, при котором в крови снижено содержание и эритроцитов, и лейкоцитов, и тромбоцитов. Панцитопения чаще ассоциируется с симптомокомплексом диссеминированного ТБ (его миллиарной формы), в том числе как проявление т. н. гемофагоцитарного синдрома – сочетания лихорадки, гепатоспленомегалии, панцитопении и пролиферации гистиоцитов, фагоцитирующих красные кровяные клетки, предположительно вследствие иммунной дисрегуляции при ТБ [19].

ПТП могут вызывать панцитопению вследствие запуска иммуноаллергических механизмов (лизис клеток под воздействием препарат-специфичных антител), либо миелосупрессивного действия.

В первом варианте чаще наблюдают не пан-, а бицитопению (например, сочетание гемолитической анемии и тромбоцитопении). В качестве виновников лидируют рифампицин, рифабутин, аминогликозиды (стрептомицин). Состояние развивается внезапно (см. выше об иммунной гемолитической анемии, тромбоцитопении) и сопровождается другими проявлениями синдрома гиперчувствительности (поражение почек и печени, сыпь, повышение температуры тела).

Миелосупрессивное действие может быть как умеренным, обратимым (что характерно для линезолида), так и более редким грозным и необратимым, по типу апластической анемии. Действие линезолида, как уже упоминалось, основано на его способности подавлять синтез митохондриальных белков. Отмена препарата в абсолютном большинстве случаев сопровождается восстановлением клеточного состава крови.

Напротив, изониазид, реже – стрептомицин способны вызывать необратимое, тотальное подавление гемопоэза, называемое апластическим синдромом. Патогенез его до конца неясен, предполагают, что он связан с повреждением генетического аппарата гемопоэтических клеток у предрасположенных пациентов (по типу идиосинкразии). Это осложнение встречается крайне редко. Так, в американском популяционном исследовании, изучавшем структуру побочных реакций на изониазид [56], среди 7408 пациентов только у 132 человек (1,78%) имела место панцитопения. Из них у 10 панцитопения развилась как результат апластического синдрома. В литературе встречаются лишь единичные описания случаев.

Клинические проявления панцитопении включают анемический и геморрагический синдромы в сочетании с повышением риска инфекционных осложнений, при иммунной панцитопении – проявления синдрома гиперчувствительности, гемолиза (см. *Гемолитическая анемия*), поражения печени и почек.

При **лабораторном исследовании** в ОАК выявляют нормохромную анемию, уменьшение содержания нейтрофилов (вплоть до агранулоцитоза) и тромбоцитов, соответствующее

Таблица. Гематологические нарушения на фоне применения противотуберкулезных препаратов

Препарат	Лейкопения	Лейкоцитоз	Нейтропения	Тромбоцитопения	Анемия	Парциальная красноклеточная аплазия	Гемолитическая анемия	Апластическая анемия	Панцитопения	Эозинофилия
Изониазид			+	+	+	+	+	+	+	+
Рифампицин	+		+	+		+	+			
Пиразинамид				+	+					
Этамбутол			+	+						+
Стрептомицин	+			+	+		+		+	+
Амикацин										+
Капреомицин	+	+		+						+
Левифлоксацин	+			+	+		+			+
Моксифлоксацин	+			+			+			+
Этионамид				+						
Циклосерин					+					
ПАСК		+	+	+			+			
Линезолид	+			+	+	+			+	
Амоксициллин/клавуланат	+		+				+			+
Имипенем	+		+	+	+				+	+
Рифабутин			+	+						

Адаптировано из: Drug-resistant tuberculosis: a survival guide for clinicians [31]

вышеприведенным критериям; возможна эозинофилия. Для иммунной панцитопении характерен ретикулоцитоз; при апластических состояниях, напротив, число ретикулоцитов снижено.

Консультация гематолога желательна в любом случае панцитопении. При тяжелой панцитопении, не реагирующей на отмену препарата, показано исследование костного мозга. При иммунных панцитопениях отмечают гиперрегенераторное состояние, при миелосупрессивных – снижение клеточности вплоть до полной аплазии.

Лечение зависит от механизма панцитопении. Ключевым является отмена ПТП с последующим мониторингом показателей ОАК. Как при иммунных, так и при неиммунных панцитопениях при отсутствии реакции на отмену препарата могут быть назначены глюкокортикостероиды (возможная схема – метилпреднизолон внутрь и внутривенно (капельно) в дозе 0,5 мг/кг в сутки в течение семи-восьми дней, затем по 1 мг/кг в сутки с девятого по 14-й дни с медленной отменой к 29-му дню); экстракорпоральные методы лечения (по показаниям). При апластических состояниях возможно назначение эри-

тропозитина и колониестимулирующих факторов; трансфузии крови и ее компонентов (по показаниям). Лечение проводят под контролем гематолога; при тяжелой нейтропении необходимо соблюдение асептического режима.

Заключение

Лекарственно-индуцированные гематологические реакции являются редким, но потенциально опасным осложнением противотуберкулезной химиотерапии. В данной статье рассмотрены преимущественно цитопенические синдромы, обладающие наибольшей клинической значимостью. Вопросы патогенеза, диагностики и лечения эозинофилий будут рассмотрены отдельно, в рамках комплекса аллергических побочных реакций. Следует отметить, что все вышеприведенные рекомендации носят эмпирический характер, основываясь на анализе описаний клинических случаев и серий случаев, опираясь на общие подходы к проблеме, изложенные в руководствах по гематологии. Несомненна необходимость накопления дальнейших знаний, проведения исследований и создания рекомендаций с более веской доказательной базой.

Литература

1. Аксенова В.А., Ант А.С., Баринов В.С. и др. Национальное руководство по фтизиатрии / под ред. М.И. Перельмана. – М.: Гэотар-Медиа, 2010. – 512 с.

2. Астахова А.В., Лепяхин В.К. Лекарства: неблагоприятные побочные эффекты и контроль безопасности. 2-е изд. – М.: ЭКСМО, 2008. – 265 с.
3. Волкова С.А., Боровков Н.Н. Основы клинической гематологии: учебное пособие. – Н. Новгород: Издательство НГМА, 2013. – 400 с.
4. Гематология: руководство для врачей / под ред. Н.Н. Мамаева, С.И. Рябова. – СПб.: СпецЛит, 2008. – 543 с.
5. Гусева С. А., Вознюк В. П., Дубкова А. Г. Анемии: вопросы диагностики и лечения / под ред. С.А. Гусевой. – Киев: Фахивец, 1999. – 150 с.
6. Дворецкий Л.И. Алгоритмы диагностики и лечения анемий // Российский медицинский журнал. – 2003. – № 8. – С. 427-433.
7. Дроздов А.А., Дроздова М.В. Заболевания крови. Полный справочник. – М.: Эксмо, 2008. – 608 с.
8. Зарецкий М.М., Черникова Н.М. Агранулоцитоз: от диагностики к выбору лечебной тактики // *Therapia*. – 2011. – № 1. – С. 27-29.
9. Иванова Д.А., Борисов С.Е., Рыжов А.М., Иванушкина Т.Н. Частота и риск развития тяжёлых нежелательных реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулёзом // *Туберкулез и болезни легких*. – 2012. – № 12. – С. 15-22.
10. Каминская Г.О., Абдуллаев Р.Ю., Батурова Г.А., Комиссарова О.Г. Специфические особенности обмена железа при лечении больных туберкулёзом легких // *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. – 2009. – № 7. – С. 46-55
11. Ливчане Э. Лекарственная непереносимость, методы ее диагностики и коррекции при лечении больных туберкулёзом легких противотуберкулезными препаратами резервного ряда: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2003. – 24 с.
12. Мишин В.Ю. Медикаментозные осложнения комбинированной химиотерапии туберкулеза легких. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. – 248 с.
13. Пивник А.В., Бойко Д.В., Тонкоглаз В.Н. Гаптенный агранулоцитоз: лечение гемопэтическими ростовыми факторами // *Клиническая медицина*. – 2006. – Т. 84. – № 3. – С. 55-59.
14. Руководство по гематологии. Т. 2. / под ред. А.И. Воробьева. – М.: Ньюдиамед, 2003. – 292 с.
15. Руководство по гематологии. Т. 3. / под ред. А.И. Воробьева. – М.: Ньюдиамед, 2005. – 416 с.
16. Финогенова Н.А. Анемии у детей (диагностика, дифференциальная диагностика, лечение). – М.: Макс-Пресс, 2004. – 109 с.
17. Abed M., Towhid S. T., Shaik N., Lang F. Stimulation of suicidal death of erythrocytes by rifampicin // *Toxicology*. – 2012. – Vol. 302. – N. 2-3. – P. 123-128.
18. Agrawal A., Gutch M., Jain N., Singh A. Do not miss rifampicin-induced thrombocytopenic purpura // *BMJ Case Rep*. – 2012. – URL: <http://casereports.bmj.com/content/2012/bcr.12.2011.5282>. – Accessed 02.07.14.
19. Agarwal A.K., Chugh I. M., Punjabi C. et al. Asymptomatic aplastic anaemia in a patient receiving anti-tuberculosis treatment // *Ind. J. Tub.* – 2001. – Vol. 48. – P. 97-100.
20. Apseloff G. Severe neutropenia among healthy volunteers given rifabutin in clinical trials // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2003. – Vol.74. – N. 6. – P. 591-593.
21. Attasi K., Hershberger E., Alam R., Zervos M.J. Thrombocytopenia associated with linezolid therapy // *Clin Infect Dis*. – 2002. – N. 34. – P. 695-698.
22. Bansal R., Sharma P.K., Sharma A. A case of thrombocytopenia caused by rifampicin and pyrazinamide // *Indian J. Pharmacol.* – 2013. – N. 45. – P. 405-407.
23. Chen C., Guo D., Cao X. et al. Risk factors for thrombocytopenia in adult chinese patients receiving linezolid therapy // *Curr. Ther. Res. Clin Exp.* – 2012. – N. 73. – P. 195-206.
24. Cherylann U.Z., Lawande D., Bagga A.S. Rifampicin induced thrombocytopenia // *Ind. J. Tub.* – 1995. – Vol. 42. – P. 173.
25. Claps F.X. Two cases of methemoglobinemia and acute hemolytic anemia with death following the ingestion of a solution of para-aminosalicylic acid // *Am. Rev. Tuberc.* – 1957. – Vol. 76. – N. 5. – P. 862-866.
26. Cormican L.J., Schey S., Milburn H.J. G-CSF enables completion of tuberculosis therapy associated with iatrogenic neutropenia // *Eur. Respir. J.* – 2004. – N. 23. – P. 649-650.
27. Damasceno G.S., Guaraldo L., Engstrom E.M. et al. Adverse reactions to antituberculosis drugs in Manguinhos, Rio de Janeiro, Brazil // *Clinics (Sao Paulo)*. – 2013. – Vol. 68. – N. 3. – P. 329-337.
28. de Sarachoj O., Zarza L.P., Smucler A. Neutropenia tóxica por fármacos antituberculosos // *Arch. Bronconeumol.* – 2000. – Vol. 36. – N. 4. – P. 230-231.
29. Diaz-Pollán B., Peña-Pedrosa J.A., Nuñez-Orantos M.J., Sotres-Fernández G. Hemolytic anemia secondary to rifampicin in patient diagnosed of pulmonary tuberculosis reinfection // *Rev. Esp. Quimioter.* – 2013. – Vol. 26. – N. 4. – P. 369-370.
30. Dixit R., Dixit R., Dixit K. Isoniazid induced pure red cell aplasia // *Indian J. Allergy Asthma Immunol.* – 2003. – Vol. 17. – N. 2. – P. 93-95.
31. Drug-resistant tuberculosis: a survival guide for clinicians, 2nd ed. - San Francisco, CA: Francis J. Curry National Tuberculosis Center, California Department of Public Health, 2011. – URL: www.currytbcenter.ucsf.edu/drtb. – Accessed 16.06.2014.
32. Fisch P., Handgretinger R., Schaefer H.E. Pure red cell aplasia // *Br. J. Haematol.* – 2000. – Vol. 111. – N. 4. – P. 1010-1022.
33. Garazzino S., De Rosa F.G., Bargiacchi O. Haematological safety of long-term therapy with linezolid // *Int. J. Antimicrob. Agents*. – 2007. – Vol. 29. – N. 4. – P. 480-483.
34. George J.N., Raskob G.E., Shah S. et al. Drug induced thrombocytopenia a systematic review of published case reports // *Ann. Intern. Med.* – 1998. – Vol. 129. – P. 886-890.
35. Gerson S.L., Kaplan S.L., Bruss J.B. et al. Hematologic effects of linezolid: summary of clinical experience // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2002. – Vol. 46. – P. 2723-2726.
36. Godwin J.E., Braden C.D., Sachdeva K. Neutropenia // *eMedicine*. 2014. – URL: <http://emedicine.medscape.com/article/204821-overview>. – Accessed 1/7/2014.
37. Govoni M., Moretti M., Menini C., Fiocchi F. Rifampicin induced immune hemolytic anemia therapeutic relevance of plasma exchange // *Vox Sanguinis*. – 1990. – Vol. 59. – N. 4. – P. 246-247.
38. Hashiguchi N., Furuyama K., Kim M., Hirose N. A case of pulmonary tuberculosis complicated with severe thrombocytopenia during treatment // *Kekkaku*. – 2012. – Vol. 87. – N. 4. – P. 345-349.

39. Jaber L., Rigler S., Taya A. et al. A case of isoniazid-induced thrombocytopenia: Recovery with immunoglobulin therapy // *Intern. Med.* – 2012. – Vol. 51. – P. 745-748.
40. Jenkins P.F., Williams T.D., Campbell I.A. Neutropenia with each standard antituberculosis drug in the same patient // *Br. Med. J.* – 1980. – Vol. 280. – N. 6221. – P. 1069-1070.
41. Klipstein F.A., Berlinger F.C., Reed L.J. Folate deficiency associated with drug therapy for tuberculosis // *Blood.* – 1967. – Vol. 29. – N. 5. – P. 697-712.
42. Lee E.J., Lee S.H., Kim Y.E. et al. A case of isoniazid-induced thrombocytopenia: recovery with immunoglobulin therapy // *Intern. Med.* – 2012. – Vol. 51. – N. 7. – P. 745-748.
43. Letona J.M., Barbolla L., Frieyro E. et al. Immune hemolytic anemia and renal failure induced by streptomycin // *Br. J. Haematol.* – 1977. – Vol. 35. – P. 561-571.
44. Lewis C.R., Manoharan A. Pure red cell hypoplasia secondary to isoniazid // *Postgrad. Med. J.* – 1987. – Vol. 63. – N. 738. – P. 309-310.
45. Loulergue P., Mir O., Dhote R. Pure red blood cell aplasia and isoniazid use // *Emerg. Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 13. – N. 9. – P. 1427-1428.
46. Mattson K., Jänne J. Mild intravascular haemolysis associated with flu-syndrome during intermittent rifampicin treatment // *Eur. J. Respir. Dis.* – 1982. – Vol. 63. – N. 1. – P. 68-72.
47. Monson T., Schichman S.A., Zent C.S. Linezolid-induced pure red blood cell aplasia // *Clin. Infect. Dis.* – 2002. – Vol. 35. – N. 3. – P. 29-31.
48. Mueller-Eckhardt C., Kretschmer V., Coburg K.H. Allergic, immunohemolytic anemia due to para-aminosalicylic acid (PAS): immunohematologic studies of three cases // *Dtsch. Med. Wochenschr.* – 1972. – Vol. 97. – P. 234-238.
49. Munsiff, S.S., Nilsen, D., Fujiwara, P.I. Tuberculosis: clinical policies and protocols. Bureau of tuberculosis control. – New York City Department of Health and Mental Hygiene, 2008. – URL: <http://www.nyc.gov/html/doh/downloads/pdf/tb/tb-protocol.pdf>. – Accessed 12.06.2014.
50. Nagayama N., Shishido Y., Masuda K. et al. Leukopenia due to anti-tuberculous chemotherapy including rifampicin and isoniazid // *Kekkaku.* – 2004. – Vol. 79. – N. 5. – P. 341-348.
51. Ođuz A., Kanra T., Gökalp A. et al. Acute hemolytic anemia caused by irregular rifampicin therapy // *Turk. J. Pediatr.* – 1989. – Vol. 31. – P. 83-88.
52. Oh Y.R., Carr-Lopez S.M., Probascio J.M., Crawley P.G. Levofloxacin-induced autoimmune hemolytic anemia // *Ann. Pharmacother.* – 2003. – Vol. 37. – N. 7-8. – P. 1010-1003.
53. Ozkalemkas F., Ali R., Ozkan A. et al. Tuberculosis presenting as immune thrombocytopenic purpura // *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* – 2004. – N. 6. – P. 16.
54. Pea F., Viale P., Cojutti P. Therapeutic drug monitoring may improve safety outcomes of long-term treatment with linezolid in adult patients // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2012. – Vol. 67. – N. 8. – P. 2034-2042.
55. Pereira A., Sanz C., Cervantes F., Castillo R. Immune hemolytic anemia and renal failure associated with rifampicin-dependent antibodies with anti-I specificity // *Ann Hematol.* – 1991. – Vol. 63. – N. 1. – P. 56-58.
56. Review: could Isoniazid cause Aplastic anaemia? // *eHealthme; FDA and Social Media, personalized.* – 2014. – URL: <http://www.ehealthme.com/ds/isoniazid/aplastic+anaemia>. – Accessed 03.07.14.
57. Robinson M.G., Foadi M. Hemolytic anemia with positive Coombs' test: association with isoniazid therapy // *JAMA.* – 1969. – Vol. 208. – N. 4. – P. 656-658.
58. Song H.H., Lim C.M., Lee S.D. et al. Isolated leukopenia during antituberculosis treatment // *Tuberc. Respir. Dis.* – 2000. – Vol. 48. – N. 4. – P. 420-427.
59. Soriano A., Ortega M., García S. et al. Comparative study of the effects of pyridoxine, rifampin, and renal function on hematological adverse events induced by linezolid // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2007. – N. 51. – P. 2559-2563.
60. Sharp R.A., Lowe J.G., Johnston R.N. Anti-tuberculous drugs and sideroblastic anaemia // *Br. J. Clin. Pract.* – 1990. – Vol. 44. – P. 706-707.
61. Shishido Y., Nagayama N., Masuda K. et al. Agranulocytosis due to anti-tuberculosis drugs including isoniazid and rifampicin – a report of four cases and review of the literature // *Kekkaku.* – 2003. – Vol. 78. – N. 11. – P. 683-689.
62. Verwilghen R., Reybrouck G., Callens L., Cosmans J. Antituberculous drugs and sideroblastic anaemia // *Brit. J. Haematology.* – 1965. – Vol. 11. – N. 1. – P. 92-98.
63. Vives J.F., Rouy J.M., Wagner A., Vallat G. Anemia with hypersideroblastosis during anti-tuberculosis therapy. cure with vitamin therapy // *Nouv. Rev. Fr. Hematol.* – 1978. – Vol. 20. – P. 99-110.
64. Williams C.K., Aderoju E.A., Adenle A.D. et al. Aplastic anaemia associated with anti-tuberculosis chemotherapy // *Acta Haematol.* – 1982. – Vol. 68. – N. 4. – P. 329-332.
65. Williamson D.R., Albert M., Heels-Ansdell D. et al. Thrombocytopenia in critically ill patients receiving thromboprophylaxis: frequency, risk factors, and outcomes // *Chest.* – 2013. – Vol. 144. – N. 4. – P. 1207-1215.
66. Yakar F., Yildiz N., Yakar A., Kiliçaslan Z. Isoniazid- and rifampicin-induced thrombocytopenia // *Multidiscip. Respir. Med.* – 2013. – Vol. 8. – N. 1. – P. 13.
67. Yeo C.T., Wang Y.T., Poh S.C. Mild haemolysis associated with flu-syndrome during daily rifampicin treatment – a case report // *Singapore Med. J.* – 1989. – Vol. 30. – N. 2. – P. 215-216.

Сведения об авторе

Иванова Диана Александровна – ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10

Телефон +7 (499) 269-14-10, факс +7 (495) 964-86-37

e-mail: info@cbt.mosgorzdrav.ru, d-ivanova@list.ru