

Клинический случай бессимптомной лекарственно-индуцированной тромбоцитопении

А.А. Золотарев, Е.А. Пыхтунова, О.Ю. Трифонова, С.И. Ксенева, В.В. Удут

*НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга
Томского национального исследовательского медицинского центра РАН
634028, г. Томск, пр. Ленина, 3*

Резюме

Тромбоцитопения представляет собой состояние, при котором уровень тромбоцитов в крови снижается и становится меньше $150 \times 10^9/\text{л}$. Это может привести к увеличению риска кровотечений. Одной из причин тромбоцитопении может быть прием лекарственных средств; в настоящее время задокументирована взаимосвязь ее развития с применением более чем 300 препаратов. Патогенез таких лекарственно-индуцированных тромбоцитопений (ЛИТ) описывается как следствие прямого цитотоксического воздействия лекарственного средства на мегакариоциты, приводящего к повышенному разрушению тромбоцитов в кровотоке или дисфункциональному тромбопоэзу. В диагностике ЛИТ ведущая роль принадлежит клиническому подходу: в первую очередь она осуществляется на основании данных лекарственного анамнеза и минимального комплекса лабораторных исследований, включающего подсчет количества тромбоцитов в крови и определение времени свертывания крови. Поскольку тромбоцитопения может быть сопряжена с риском серьезных кровотечений, ее своевременная диагностика имеет ключевое значение для определения тактики терапевтического вмешательства. Представлен клинический случай ЛИТ после совместного применения пациенткой препаратов разных групп – статина, ингибитора ксантинооксидазы, цитостатического препарата группы антиметаболитов, неселективного бета-адреноблокатора и двух нестероидных противовоспалительных средств с разным механизмом действия. Описанный случай показал, что во избежание полипрагмазии у пациентов с ЛИТ необходима оценка гемостатического потенциала методом низкочастотной пьезотромбоэластографии, так как в условиях недостаточного числа тромбоцитов они могут обеспечивать сохранную функциональную способность поддержания гемостаза.

Ключевые слова: тромбоцитопения, полипрагмазия, гемостаз, цитостатическая терапия, метотрексат.

Конфликт интересов. В.В. Удут является членом редакционной коллегии журнала «Сибирский научный медицинский журнал». Остальные авторы статьи заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 22-15-20041 «Разработка технологии мониторинга гемостатического потенциала с оценкой эффективности его коррекции для предупреждения тромбо-геморрагических осложнений у полиморбидных пациентов в условиях коронавирусной инфекции COVID-19 и реконвалесценции».

Автор для переписки: Золотарев А.А., e-mail: zolotarevf_aleksey@inbox.ru

Для цитирования: Золотарев А.А., Пыхтунова Е.А., Трифонова О.Ю., Ксенева С.И., Удут В.В. Клинический случай бессимптомной лекарственно-индуцированной тромбоцитопении. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(5):194–200. doi: 10.18699/SSMJ20240523

A clinical case of asymptomatic drug-induced thrombocytopenia

A.A. Zolotarev, E.A. Pykhtunova, O.Yu. Trifonova, S.I. Kseneva, V.V. Udut

*Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine E.D. Goldberg
Tomsk National Research Medical Center of the RAS
634028, Tomsk, Lenina ave., 3*

Abstract

Thrombocytopenia is a condition in which the level of platelets in the blood decreases and becomes less than $150 \times 10^9/L$. This can lead to an increased risk of bleeding. One of the causes of thrombocytopenia may be medication; its association with the use of more than 300 drugs has now been documented. The pathogenesis of such, drug-induced thrombocytopenia (DITP), is described as a consequence of direct cytotoxic effects of drug on megakaryocytes, which leads to increased platelet destruction in the bloodstream or dysfunctional thrombopoiesis. In the diagnosis of DITP the leading role belongs to the clinical approach: first of all, it is carried out on the basis of data of drug history and a minimum set of laboratory tests, including counting the number of platelets in the blood and determining the clotting time. Since thrombocytopenia may be associated with the risk of serious bleeding, its timely diagnosis is of key importance for determining the tactics of therapeutic intervention. We present a clinical case of DITP, after the combined use of drugs of different groups – statin, xanthine oxidase inhibitor, cytostatic drug of antimetabolite group, non-selective beta-adrenoblocker and two non-steroidal anti-inflammatory drugs with different mechanism of action. The described case showed that to avoid polypharmacy in patients with DITP it is necessary to assess hemostatic potential by low-frequency piezotromboelastography, because even in conditions of insufficient platelet count they can provide preserved functional ability to maintain hemostasis.

Key words: thrombocytopenia, polypharmacy, hemostasis, cytostatic therapy, methotrexate.

Conflict of interest. V.V. Udut is a member of the editorial board of the journal “Siberian Scientific Medical Journal”. The other authors of the article declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the content of this article.

Financing. The work was supported by RSF grant № 22-15-20041 “Development of technology for monitoring haemostatic potential with evaluation of the effectiveness of its correction to prevent thrombo-haemorrhagic complications in polymorbid patients in conditions of coronavirus COVID-19 infection and convalescence”.

Correspondence author: Zolotarev A.A., e-mail: zolotarevf_aleksey@inbox.ru

Citation: Zolotarev A.A., Pykhtunova E.A., Trifonova O.Yu., Kseneva S.I., Udut V.V. A clinical case of asymptomatic drug-induced thrombocytopenia. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(5):194–200. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240523

Введение

Тромбоцитопения – состояние, связанное со снижением количества тромбоцитов в кровяном русле, может быть вызвано как врожденными, так и приобретенными причинами. У взрослых нормальное число тромбоцитов колеблется в пределах от $150 \times 10^9/л$ до $350 \times 10^9/л$, при количестве тромбоцитов менее $30 \times 10^9/л$ высоко вероятны клинические признаки тромбоцитопении в виде геморрагического синдрома [1]. В классификации тромбоцитопений отдельной строкой выделяется лекарственно-индуцированная тромбоцитопения (ЛИТ), возникающая в ответ на прием лекарственных препаратов или в результате их взаимодействия [2]. Несмотря на то что частота ЛИТ составляет около 10 случаев на 1 млн человек в год, ее клинические проявления чреватые фатальными осложнениями и требуют пристального внимания [3–4].

Клинический случай

В работе представлена информация по клиническому случаю выявленной и купированной ЛИТ у пациентки Л., подписавшей информированное согласие на обработку и публикацию результатов обследования. Больная европеоидной расы, 65 лет, поступила в клинику НИИ фармако-

логии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ 22.05.2023 для коррекции терапии ИБС. Диагноз при поступлении – ИБС: стенокардия напряжения ФК II. Суправентрикулярная экстрасистолия. Постинфарктный кардиосклероз (15.09.2019, 16.12.2021). Стенозирующий атеросклероз коронарных артерий. Имплантация стента с лекарственным покрытием (СЛП) Resolute Integrity 3,0×26 мм проксимального сегмента передней нисходящей коронарной артерии (15.09.2019) и средней трети правой коронарной артерии стентом «Xiense» (СЛП) 3.0×33 мм (17.12.2021).

Фоновое заболевание: Гипертоническая болезнь III ст. Неконтролируемая артериальная гипертензия. Ожирение II ст. Дислипидемия. Атеросклероз сонных и бедренных артерий. Гипертрофия левого желудочка. Гиперурикемия, скорректированная приемом аллопуринола. Риск сердечно-сосудистых осложнений 4. Сопутствующие заболевания: Системная склеродермия, хроническое течение, диффузная форма, активность II, индурация, гиперпигментация кожи, телеангиоэктазии; полиартрит, склеродактилия, синдром Рейно, эзофагопатия, интерстициальное поражение легких с формированием тракционных бронхоэктазов в нижнебазальных отделах, легочно-артериальная гипертензия, иммуноло-

гические нарушения, полинейропатия нижних конечностей.

В течение последних 4 лет принимала соталол 40 мг 2 раза в день, фозиноприл 20 мг 2 раза в день, ацетилсалициловую кислоту 100 мг 1 раз в день, аллопуринол 200 мг утром, аторвастатин 40 мг на ночь, метотрексат 10 мг раз в неделю внутримышечно (около 15 лет), фолиевую кислоту 1 мг раз в день (кроме дня введения метотрексата).

По данным общего клинического анализа крови (ОАК) от 05.04.2023, полученного при направлении в клинику, имеет место легкая степень

анемии (эритроциты – $3,22 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 10^9 г/л, гематокрит – 32,6 %) и тромбоцитопении (тромбоциты – $150 \times 10^9/л$, средний объем тромбоцитов – 9,3 фл, тромбоцит – 0,14 %). Выявлена высокая СОЭ (46 мм/ч), характерная для системной склеродермии.

При поступлении (22.05.2023) в ОАК выявлены: анемия легкой степени и тромбоцитопения средней степени тяжести без клинических проявлений и значимых отклонений в коагулограмме (табл. 1).

Таблица 1. Результаты лабораторных исследований

Table 1. Laboratory results

Показатель	22.05.2023	24.05.2023	29.05.2023	Референсное значение
RBC, $\times 10^{12}/л$	3,40	3,19	3,09	3,70–4,70
HGB, г/л	116	110	106	115–145
HCT, %	32,3	31,1	30,1	35–48
MCV, фл	95,0	97,5	97,4	80,0–97,0
MCH, пг	34,0	34,4	34,2	26,5–33,5
MCHC, г/л	358	353	352	315–350
RDW-CV, %	15,1	15,4	15,8	10,0–15,0
RDW-SD, фл	60,6	63,4	64,9	35,0–56,0
PLT, $\times 10^9/л$	33	28	32	180–320
MPV, фл	8,6	11,1	11,9	6,5–11,0
PDW	16,1	17,7	17,9	10,0–18,0
PCT, %	0,028	0,031	0,038	0,100–0,500
WBC, $\times 10^9/л$	5,89	4,32	5,9	4,00–9,00
Neu, %	49,6	41,1	50,5	43,0–76,0
Lym, %	27,0	30,3	28	17,0–48,0
Mon, %	5,9	19,9	11,6	4,0–10,0
Eos, %	17,2	14,4	9,2	0,5–5,0
Bas, %	0,3	0,3	0,40	0,0–1,0
Neu, $\times 10^9/л$	2,92	1,78	2,97	1,20–6,80
Lym, $\times 10^9/л$	1,59	1,31	1,66	1,20–3,20
Mon, $\times 10^9/л$	0,35	0,60	0,69	0,30–0,80
Eos, $\times 10^9/л$	1,02	0,62	0,54	0,02–0,50
Bas, $\times 10^9/л$	0,01	0,01	0,02	0,00–0,10
СОЭ, мм/ч	48	43	44	0–30
АЧТВ, с	24,0	24,6	25,2	25–35
ТВ, с	19,2	17,6	16,2	15–21
ПТВ, с	12,5	12,3	13,1	13–17
МНО	0,92	0,91	1,0	0,85–1,15
Фибриноген общий, г/л	3,3	3,1	3,4	2–4

Примечание. Bas – базофилы; Eos – эозинофилы; HCT – гематокрит; HGB – гемоглобин; Lym – лимфоциты; MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците; MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроците; MCV – средний объем эритроцитов; Mon – моноциты; MPV – средний объем тромбоцитов; Neu – нейтрофилы; PCT – тромбоцит; PDW – относительная ширина распределения тромбоцитов по объему; PLT – тромбоциты; RBC – эритроциты; RDW-CV – степень отклонения размера эритроцитов от нормального; RDW-SD – разница между самым большим и самым маленьким эритроцитом; WBC – лейкоциты; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; МНО – международное нормализованное отношение; ПТВ – протромбиновое время; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; ТВ – тромбиновое время.

Для уточнения состояния гемостатического потенциала изучены данные пьезотромбоэластографии (НПТЭГ) [5], продемонстрировавшие увеличение времени желирования крови (ТЗ), снижение интенсивности полимеризации (ИПС) и тотального свертывания сгустка (ИТС), увеличение времени формирования его фибрин-тромбоцитарной структуры (Т5), что свидетельствует о недостаточной способности сниженного тромбоцитарного пула обеспечить нормальный гемостатический потенциал (табл. 2). Таким образом, выявленная умеренная хронометрическая гипокоагуляция при структурной нормокоагуляции может быть объяснена наличием тромбоцитопении.

В поиске причин возникшей подострой/острой тромбоцитопении анализировалось наличие широкого спектра заболеваний, напрямую не влияющих на тромбоцитопоз, и возможное потребление тромбоцитов (ИБС, гипертоническая болезнь, атеросклероз сонных артерий); оправданной и устоявшейся полипрагмазии с использо-

ванием пяти препаратов, влияющих на тромбоцитарный гомеостаз (ацетилсалициловая кислота, метотрексат, соталол, аллопуринол, аторвастатин); системной склеродермии без выраженных проявлений аутоиммунных процессов; выясненного из анамнеза самостоятельного однократного внутримышечного введения 60 мг кеторолака (нестероидного противовоспалительного препарата, НПВС) для снятия болей в поясничной области в день последнего назначения метотрексата (17.05.2023). Анализ перечисленных фактов с учетом значительного «стажа» полипрагмазии, в частности, приема ацетилсалициловой кислоты, аторвастатина, аллопуринола и соталола в течение более чем 4 лет, метотрексата в течение более чем 15 лет, и впервые выявленной ЛИТ позволил предположить срыв компенсаторно-приспособительных реакций со стороны мегакариоцитарного ростка кроветворения как следствие либо введения кеторолака, либо синергизма и возможной

Таблица 2. Основные показатели НПТЭГ и их интерпретация

Table 2. Key indicators of LFPEG and their interpretation

Показатель		22.05. 2023	24.05. 2023	29.05. 2023	Референсы
Т1, мин		0,8	1,3	1,5	0,8–1,6
ИКК, о.е.	Определяется как частное от деления разницы амплитуд (A0–A1) на период реакции t1	22,5	18,5	10,0	14–37
КТА, о.е.	Определяется как частное от деления амплитуды НПТЭГ A2= (100 const) на время (t2–t1)	22,2	27,8	29,4	22,2–38,5
ТЗ, мин	Определяется автоматически при изменении тангенса угла наклона кривой на 60 %	10,3	7,8	7,8	5,7–9,8
ИКД, о.е.	Определяется как частное от деления разницы амплитуд (A3–A1) на время свертывания крови	38,6	29,2	35,9	31,9–42,5
ИПС, о.е.	Определяется как частное от деления разницы амплитуд НПТЭГ (A4–A3) на постоянную временную = 10 мин	8,2	12,0	15,4	15,6–22
Т5, мин		59,8	60,4	49,9	41–47
МА, о.е.		600	454	546	472–655
ИТС, о.е.	Определяется как частное МА/t5	10,0	7,5	10,9	14,68–20,12
ИРЛС, %	Определяется в процентах, на которые уменьшается величина амплитуды сгустка в течение 10 мин после достижения МА	1,0	0,88	–0,92	–0,98–9
КСПА, о.е.	Определяется как частное от деления ИКД/ИПС	4,7	2,5	2,3	0–3

Примечание. о.е. – относительные единицы; Т1 – период реакции (время в минутах от начала исследования до достижения минимальной амплитуды НПТЭГ – A1); ИКК – интенсивность контактной коагуляции; КТА – константа тромбиновой активности; ТЗ – время свертывания крови (точка желирования); ИКД – интенсивность коагуляционного драйва; ИПС – интенсивность полимеризации сгустка; Т5 – время достижения максимальной амплитуды НПТЭГ (A5) (время формирования фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка); МА – максимальная амплитуда сгустка, определяется как разница величин (A5–A1) – показатель, характеризующий максимальную плотность сгустка; ИТС – интенсивность фибриногенеза на этапе формирования; ИРЛС – интенсивность лизиса и ретракции сгустка; КСПА – коэффициент суммарной противосвертывающей активности.

кумуляции лекарственных средств обозначенного ряда.

Аторвастатин, аллопуринол, соталол имеют пострегистрационные сведения о возможной тромбоцитопении, однако ее механизмы не описаны [6, 7]. При этом аторвастатин помимо снижения уровня холестерина через механизмы защитных сосудистых эффектов может проявлять и антитромботические свойства, реализуемые посредством уменьшения экспрессии тканевого фактора и выработки тромбина с ослаблением прокоагулянтных реакций, катализируемых тромбином, таких как расщепление фибриногена, активация факторов свертывания крови V и XIII [8]. Последнее явилось основанием для снижения дозировки аторвастатина до 20 мг/сут. Метотрексат – цитостатический препарат из группы антиметаболитов, антагонист фолиевой кислоты. Помимо его прямого миелосупрессивного эффекта, метотрексат способен запускать апоптоз тромбоцитов через активацию каспазы-3, повышать экспрессию проапоптотических белков Bad и Bax и снижать экспрессию антиапоптотических белков семейства Bcl-2 [9]. Отменен прием ацетилсалициловой кислоты как лекарственное средство, снижающее агрегационную активность тромбоцитов и повышающее риски токсических осложнений метотрексата.

24.05.2023: в ОАК сохраняется умеренная анемия. При нарастающей тромбоцитопении вырос средний объем тромбоцитов, что, вероятно, связано с активной продукцией молодых клеток. Это определенным образом подтверждает диагноз ЛИТ, в нашем случае предположительно вызванной приемом таких препаратов, как ацетилсалициловая кислота, метотрексат, НПВС. В коагулограмме отклонений не выявлено (см. табл. 1). По данным НПТЭГ (см. табл. 2), наблюдалось усиление хронометрической гипокоагуляции (увеличение T5) с присоединением структурной гипокоагуляции (уменьшение MA), вопреки повышению активности тромбина (возрастание КТА, падение T3). Причина этому видится в увеличении количества молодых тромбоцитов, обладающих повышенной агрегационной и иной функциональной активностью, однако недостаточных для поддержания гемостатического потенциала в пределах нормы.

Возвращаясь к выявленной тромбоцитопении, следует иметь в виду высокую вероятность угнетения мегакариоцитарного ростка кроветворения именно в ответ на введение цитостатика-антиметаболита и возможность НПВС-индуцированного

извращения его фармакокинетики (внесистемное введение кеторолака и ацетилсалициловой кислоты). Именно это явилось основанием для хроматографического анализа содержания метотрексата в плазме крови на 10-е сутки после его назначения. Анализ, выполненный на жидкостном хроматографе Agilent 1200 (Agilent Technologies, США) подтвердил присутствие метотрексата в количестве 5,420 мкмоль/л плазмы, демонстрируя выраженное снижение клиренса препарата и, следовательно, повышение риска цитостатической миелосупрессии. Учитывая результаты обследований, плановое введение метотрексата отменено с дальнейшим решением вопроса о смене базовой терапии системной склеродермии.

29.05.2023 по данным ОАК при сохраняющейся тромбоцитопении имеет место увеличение размеров тромбоцитов. В анализе свертывающей системы отклонения от референсных значений отсутствуют (см. табл. 1).

По данным НПТЭГ (см. табл. 2): сохраняется хронометрическая гипокоагуляция при формирующейся структурной нормокоагуляции и приросте активности тромбина. Выявленное снижение времени достижения точки желирования и приближение к нормальным значениям времени образования фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка позволяет сделать заключение о выраженной тенденции к восстановлению состоятельности гемостатического потенциала при сохраняющейся тромбоцитопении средней степени тяжести, что явилось основанием для перевода пациентки на амбулаторный режим: выписана из стационара в удовлетворительном состоянии под наблюдение терапевта и ревматолога с рекомендациями о смене базисной терапии системной склеродермии и контроля уровня тромбоцитов. При амбулаторном наблюдении в тромбоцитограмме зарегистрировано постепенное восстановление тромбоцитарного пула (данные представлены последовательно на 01.06.2023, 10.07.2023, 26.10.2023, 25.12.2023): количество тромбоцитов – $59 \times 10^9/\text{л}$; $147 \times 10^9/\text{л}$; $128 \times 10^9/\text{л}$; $139 \times 10^9/\text{л}$; средний объем тромбоцитов – 8,7 фл; 9,1 фл; 8,9 фл; 10,0 фл; тромбокрит – 0,05 %, 0,14 %, 0,11 %, 0,14 %. Обозначенная динамика тромбоцитограммы еще раз подтверждает правомочность внесения в диагноз ЛИТ и эффективность ее коррекции изменением лекарственной терапии.

Обсуждение

Ретроспективный анализ применяемой терапии у данной пациентки позволяет предполо-

жить, что ее вмешательство в лекарственную полипрагмазию, вызванную применением НПВС, привело к ЛИТ, диагностируемой по результатам ОАК. Выдвинута гипотеза о том, что причиной ЛИТ явилось лекарственное взаимодействие между ацетилсалициловой кислотой, кеторолаком и метотрексатом из-за того, что метотрексат, являющийся у данной пациентки базисной терапией склеродермии, при взаимодействии с ацетилсалициловой кислотой и кеторолаком способен аккумулироваться в организме с развитием миелосупрессивного эффекта [10].

Ацетилсалициловая кислота и кеторолак путем ингибирования активности циклооксигеназы снизили почечную элиминацию метотрексата и препятствовали его связыванию с альбуминами плазмы крови, повышая концентрацию в крови как самого метотрексата, так и его метаболита – 7-гидроксиметотрексата, усиливая цитостатический и токсический эффект препарата. При исключении лекарств, оказывающих тромбопеническое действие, у пациентки наблюдалась положительная динамика в виде выхода в кровоток молодых тромбоцитов, о чем свидетельствовало увеличение размеров тромбоцитов в общем анализе крови. При мониторинге гемостатического потенциала с помощью НПТЭГ обнаружено, что тромбоциты, несмотря на их малое количество, способны обеспечивать нормальную гемостатическую функцию, без явлений кровоточивости. Можно предположить, что выход молодых тромбоцитов, имеющих более высокую активационную и агрегационную способность, позволил компенсировать их недостаток путем усиления тромбиновой активности, характеризуемой по параметру КТА, что сопровождалось повышением интенсивности полимеризации фибрина, активности фактора свертывания крови XIII, стабильности образующегося сгустка крови и сокращением времени формирования фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка. Стандартные методы оценки гемостаза (определение АЧТВ, тромбинового, протромбинового времени, МНО, содержания общего фибриногена) имеют низкий диагностический потенциал для лабораторной оценки проявлений тромбоцитопении.

Список литературы / References

1. Gauer R.L., Whitaker D.J. Thrombocytopenia: evaluation and management. *Am. Fam. Physician.* 2022; 106(3):288–298.
2. Васильев С.А., Виноградов В.Л., Мазуров А.В., Маркова М.Л. Тромбоцитопении. *Акушерство, гинекол. и репрод.* 2014;8(2):112–125.
Vasil'ev S.A., Vinogradov V.L., Mazurov A.V., Markova M.L. Thrombocytopenias. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2014;8(2):112–125. [In Russian].
3. Curtis B.R. Drug-induced immune thrombocytopenia: incidence, clinical features, laboratory testing, and pathogenic mechanisms. *Immunohematology.* 2014;30(2):55–65.
4. Danese E., Montagnana M., Favalaro E.J., Lippi G. Drug-induced thrombocytopenia: mechanisms and laboratory diagnostics. *Semin. Thromb. Hemost.* 2020;46(3):264–274. doi: 10.1055/s-0039-1697930
5. Тютрин И.И., Удут В.В. Низкочастотная пьезотромбоэластография цельной крови: алгоритмы диагностики и коррекции гемостазнологических расстройств. Томск: Изд-во Том. гос. ун-та, 2016. 170 с.
Tyutrin I.I., Udut V.V. Low-frequency piezotromboelastography of whole blood: algorithms of diagnostics and correction of hemostasiologic disorders. Tomsk: Publishing House of Tomsk State University, 2016. 170 p. [In Russian].
6. Ghuman J., Manasewitsch N.T., Ghuman J., Antwi-Amoabeng D., Chahal G. Atorvastatin-induced refractory thrombocytopenia. *Cureus.* 2021;13(1):e12502. doi: 10.7759/cureus.12502
7. Weiler S., Aellig N., Fauchère I., Jetter A., Corti N. Treatment of gout in a renal transplant patient leading to severe thrombocytopenia. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2014;39(5):571–572. doi: 10.1111/jcpt.12190
8. Koupenova M., Clancy L., Corkrey H.A., Freedman J.E. Circulating platelets as mediators of immunity, inflammation, and thrombosis. *Circ. Res.* 2018;122(2):337–351. doi: 10.1161/CIRCRESA-HA.117.310795
9. de Silva E., Kim H. Drug-induced thrombocytopenia: focus on platelet apoptosis. *Chem. Biol. Interact.* 2018;284:1–11. doi: 10.1016/j.cbi.2018.01.015
10. Honma T., Onda K., Masuyama K. Drug-drug interaction assessment based on a large-scale spontaneous reporting system for hepato- and renal-toxicity, and thrombocytopenia with concomitant low-dose methotrexate and analgesics use. *BMC Pharmacol. Toxicol.* 2024;25(1):13. doi: 10.1186/s40360-024-00738-6

Сведения об авторах

Золотарев Алексей Александрович, ORCID: 0009-0004-8878-9524; e-mail: zolotarevf_aleksey@inbox.ru
Пыхтунова Екатерина Александровна, ORCID: 0009-0003-8741-0722, e-mail: p.ekaterina92@mail.ru
Трифорова Ольга Юрьевна, д.м.н., ORCID: 0000-0001-9425-5765, e-mail: trifonova61@mail.ru
Ксенева Светлана Игоревна, д.м.н., ORCID: 0000-0002-5448-3752, e-mail: viksbest@mail.ru
Удут Владимир Васильевич, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН., ORCID: 0000-0002-3829-7132, e-mail: udutv@mail.ru

Information about the authors:

Aleksey A. Zolotarev, ORCID: 0009-0004-8878-9524, e-mail: zolotarevf_aleksey@inbox.ru
Ekaterina A. Pyhtunova, ORCID: 0009-0003-8741-0722, e-mail: p.ekaterina92@mail.ru
Olga Yu. Trifonova, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0001-9425-5765, e-mail: trifonova61@mail.ru
Svetlana I. Kseneva, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-5448-3752, e-mail: viksbest@mail.ru
Vladimir V. Udut, doctor of medical sciences, professor, corresponding member of RAS, ORCID: 0000-0002-3829-7132, e-mail: udutv@mail.ru

Поступила в редакцию 23.04.2024

После доработки 18.06.2024

Принята к публикации 26.08.2024

Received 23.04.2024

Revision received 18.06.2024

Accepted 26.08.2024