

© П.В. Корой, 2006
УДК 616.36:616.155.294:542.374 (045)

РОЛЬ АКТИВАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ ПЕЧЕНИ

П.В. Корой

Ставропольская государственная медицинская академия

Печень играет центральную роль в процессах свертывания крови. Острые и хронические заболевания печени нередко ассоциируются с коагуляционными расстройствами в связи с нарушенным синтезом и клиренсом факторов свертывания и их ингибиторов, гиперфибринолизом, повышенным внутрисосудистым свертыванием и, наконец, с качественными и количественными дефектами тромбоцитов [4].

Патология тромбоцитарного гемостаза является частым феноменом у пациентов с хронической печеночной патологией [14, 20], однако, природа тромбоцитарных дисфункций и их клиническое значение до настоящего времени остаются предметом обсуждения. Не вызывает сомнения факт односторонних сдвигов в количестве, структуре и функции тромбоцитов при всех формах заболеваний печени [1]. Так, было установлено снижение количества пластинок в периферической крови у больных хроническим вирусным гепатитом [10, 12], при этом у части пациентов их показатели достигают степени тромбоцитопении [5-7, 10]. С усилением тяжести печеночной патологии и переходом хронического гепатита в цирроз наблюдается уменьшение числа тромбоцитов в периферической крови [7, 8, 12, 13, 17, 18].

Вместе с тем данные о частоте встречаемости цитопенического синдрома при хронических заболеваниях печени весьма противоречивы и колеблются от 5,5% до 23% в случаях хронического вирусного гепатита (ХВГ) [3, 10] и до 49-90% при циррозе печени (ЦП) [3, 13]. Практически отсутствуют сведения о взаимосвязи показателей тромбоцитов с этиологией заболевания печени (в том числе типом вируса, генотипом HCV).

С другой стороны механизм клеточного дефицита при хронических гепатитах и циррозе печени остается до конца не изученным. Обсуждается роль пря-

мого влияния вирусов на мегакариоциты с нарушением их пролиферации и дифференцировки [9], значение образования антитромбоцитарных антител [9, 21], секвестрации и разрушения клеток в селезенке [8, 16] и нарушенного синтеза тромбопоэтина [8, 19]. Одной из возможных причин уменьшения количества тромбоцитов при хронической патологии печени может быть их потребление в результате внутрисосудистой активации с повышением уровня Р-селектина, CD61P, а также β -тромбоглобулина и тромбоцитарного фактора 4 [1, 2, 10, 12].

Целью исследования явилось изучение взаимосвязи содержания тромбоцитов в периферической крови с плазменными показателями тромбоцитоспецифических пептидов у больных хроническими заболеваниями печени.

Материал и методы. Обследовано 165 пациентов с хроническими заболеваниями печени (130 мужчин и 35 женщин) в возрасте от 17 до 62 лет. Диагноз хронического вирусного гепатита В (репликативная фаза) был установлен у 27 больных, хронического вирусного гепатита С – у 70, хронический вирусный гепатит D (наличие вирусов гепатита В и D, репликация HDV) обнаруживался в 10 случаях. Цирроз печени алкогольной этиологии был выявлен у 29 пациентов, вирусная природа цирроза регистрировалась в 29 случаях (у 12 HBV-ассоциированный, у 17 на фоне HCV-инфекции). Контрольную группу составили 49 здоровых человек в возрасте от 18 до 44 лет.

Количество тромбоцитов периферической крови подсчитывали на автоматическом анализаторе. Содержание β -тромбоглобулина (β -ТГ) в бестромбоцитарной цитратной плазме устанавливали методом ИФА с помощью наборов фирмы “Roche” (Швейцария). Активность 4 тромбоцитарного фактора (ТФ₄) определяли по степени укорочения тромбин-гепаринового времени (НПО “Ренам”, Россия).

Результаты были статистически обработаны. Количественные значения с нормальным распределением представлены в виде средней $\pm$ стандартная ошибка средней. Для выявления межгрупповых и внутригрупповых различий использовали однофакторный дисперсионный анализ с вычислением двухвыборочного t-критерия Стьюдента, критерия Ньюмена-Кейлса. Для выявления корреляционных связей вычисляли коэффициент линейной корреляции Пирсона. При анализе качественных признаков использовали критерий χ^2 с поправкой Йейтса. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Содержание тромбоцитов при хронической патологии печени было достоверно снижено. У больных ЦП оно было более низким, чем у пациентов с хроническим вирусным гепатитом (табл. 1). Количество клеток более $200 \times 10^9/\text{л}$ встречалось у 60,7% больных ХВГ, а более $250 \times 10^9/\text{л}$ – у 24,3%, в то время как у здоровых людей аналогичные показатели тромбоцитов определялись в 98% ($\chi^2=21,48$; $p < 0,05$) и 55,1% ($\chi^2=12,88$; $p < 0,05$) случаев соответственно. Плазменный уровень тромбоцитоспецифических пептидов при хронических заболеваниях печени был достоверно повышен с наиболее высокими значениями β -тромбоглобулина в случаях хронического гепатита.

При циррозе печени сниженное количество тромбоцитов и повышенные уровни тромбоцитоспецифических пептидов определялись вне зависимости от этиологии (вирусной, алкогольной) и типа гепатотропного вируса (HBV или HCV). Однако в случаях острого алкогольного гепатита, развившегося на фоне алкогольного цирроза печени, определялись более низкие значения клеток ($100,27 \pm 10,73 \times 10^9/\text{л}$) по сравнению с группой пациентов с циррозом без сопутствующего острого повреждения печени ($167,94 \pm 12,40 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,05$).

Тромбоцитопения (среднее значение $130,05 \pm 2,59 \times 10^9/\text{л}$) выявлялась у 21,5% больных хроническим вирусным гепатитом. В группе ХВГ С она наблюдалась у 12 больных (17,1%). При HBV-инфекции частота тромбоцитопении составила 22,2%, а в случаях инфицирования HDV цитопенический синдром регистрировался чаще, чем при ХВГ В ($\chi^2=1,53$; $p > 0,05$) и ХВГ С ($\chi^2=3,85$; $p=0,05$), встречаясь у 50% обследованных. При циррозе печени удельный вес пациентов с тромбоцитопенией ($101,50 \pm 5,19 \times 10^9/\text{л}$) превышал соответствующие показатели у больных хроническим гепатитом в три раза ($\chi^2=23,97$; $p < 0,05$) и составил 62,1% (36 человек). При вирусной этиологии цирроза тромбоцитопения отмечена у 65,5% больных, в случаях алкогольного поражения – у 17 (58,6%) пациентов.

Таблица 1

Уровень тромбоцитов и тромбоцитоспецифических пептидов у больных с хронической патологией печени ($\bar{X} \pm s_{\bar{x}}$)

Группы обследованных	Показатели		
	Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	β -ТГ, МЕ/мл	ТФ ₄ , сек
Здоровые	n=49 272,0 $\pm$ 8,04	n=10 146,12 $\pm$ 8,13	n=10 3,02 $\pm$ 0,67
ХВГ	n=107 221,86 $\pm$ 6,25 *	n=50 197,00 $\pm$ 3,50 *	n=50 6,29 $\pm$ 0,60 *
ЦП	n=58 133,15 $\pm$ 6,63 */**	n=20 179,47 $\pm$ 7,37 */**	n=20 5,87 $\pm$ 0,55 *

* - $p < 0,05$ в сравнении с контролем; ** - $p < 0,05$ в сравнении с больными ХВГ.

Снижение содержания тромбоцитов в периферической крови и повышение концентрации в плазме пептидов наблюдалось во всех этиологических группах ХВГ с тенденцией к наиболее низким значениям клеток и высоким уровням ТФ₄ в случаях хронического вирусного гепатита D и более высоким показателям β -тромбоглобулина у больных ХВГ В и ХВГ D. При инфицировании HCV уровень пластинок был достоверно выше, чем в случаях ХВГ В и дельта-гепатита. Снижение показателей тромбоцитов наблюдалось при любом генотипе HCV ($p < 0,05$), однако в случаях инфицирования 1 генотипом содержание клеток ($209,70 \pm 13,82 \times 10^9/\text{л}$) было ниже, чем у пациентов с генотипом не-1 ($243,52 \pm 10,77 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,05$). У больных ХВГ С с высокой вирусной нагрузкой (более 2 млн коп./мл) зарегистрированы более низкие значения уровня тромбоцитов ($219,08 \pm 9,88 \times 10^9/\text{л}$), чем в случаях с умеренной вирусемией ($252,0 \pm 13,4 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,05$) и достоверно более низкие, чем в контроле ($p < 0,05$).

Как в случаях хронического гепатита, так и при циррозе печени концентрация β -тромбоглобулина имела тенденцию к повышению, а уровень ТФ₄ был достоверно увеличен у пациентов с тромбоцитопенией по сравнению с больными, имеющими нормальные показатели клеток в крови. В случаях нормальной или незначительно повышенной активности тромбоцитоспецифических пептидов содержание тромбоцитов в крови было достоверно выше, чем у пациентов с высокими значениями β -тромбоглобулина и 4 пластиночного фактора (табл. 2). Отмечена умеренная достоверная отрицательная корреляция между показателями β -ТГ ($r = -0,51$; $r = -0,54$; $p < 0,05$) и ТФ₄ ($r = -0,60$; $r = -0,62$; $p < 0,05$) у больных хроническим гепатитом и циррозом печени, с одной стороны, и уровнем клеток, с другой.

Полученные данные подтверждают факт снижения количества тромбоцитов в периферической крови при хронических заболеваниях печени максимального выраженного в случаях цирротической трансфор-

Таблица 2

Содержание тромбоцитов у больных хроническим гепатитом и циррозом печени в зависимости от активности тромбоцитоспецифических пептидов ($\bar{X} \pm s_{\bar{x}}$)

Группы обследованных	Тромбоцитоспецифические пептиды			Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$
ХВГ	β -ТГ (МЕ/мл)	n=18	175,17 $\pm$ 6,99	262,91 $\pm$ 12,61
		n=32	209,39 $\pm$ 0,79	208,26 $\pm$ 7,46 *
	ТФ ₄ (сек)	n=19	2,98 $\pm$ 0,33	268,36 $\pm$ 11,71
		n=31	9,74 $\pm$ 0,74	205,79 $\pm$ 9,20 *
ЦП	β -ТГ (МЕ/мл)	n=12	159,13 $\pm$ 8,47	228,34 $\pm$ 13,94
		n=8	211,04 $\pm$ 2,42	149,42 $\pm$ 13,69 *
	ТФ ₄ (сек)	n=11	2,69 $\pm$ 0,51	247,50 $\pm$ 17,13
		n=9	7,39 $\pm$ 0,33	188,09 $\pm$ 12,54 *

* - $p < 0,05$ между группами больных с крайними значениями тромбоцитоспецифических пептидов.

мации процесса [5, 6, 10, 12, 13, 17, 18]. Вместе с тем нормальные значения тромбоцитов у больных ХВГ при сниженном количестве пациентов, имеющих уровень клеток, превышающий $200 \times 10^9/\text{л}$, свидетельствуют о наличии относительно узкого диапазона нормы в случаях хронического гепатита, который легко может изменяться в сторону снижения при появлении каких-либо дополнительных факторов. При этом изменение тромбоцитов сочетается с увеличением активности β -ТГ и ТФ₄, что свидетельствует об усилении функциональной и метаболической активности клеток с высвобождением компонентов α -гранул [2].

Выявленные нами более низкие показатели тромбоцитов в случаях HBV-инфекции по сравнению с больными ХВГ С не совпадают с результатами исследования Н. Fusegawa и соавт. [12], согласно которым уменьшение содержания клеток при хроническом гепатите С наблюдалось без аналогичных изменений в случаях HBV-инфекции. Более низкие показатели тромбоцитов в случаях ХВГ D согласуются с данными о закономерной тромбоцитопении при воздействии ассоциации вирусов [20]. Наличие взаимосвязи геномных характеристик вируса гепатита С (1 генотип) и высокой виремии со снижением уровня тромбоцитов подтверждает тезис о возможном прямом влиянии на тромбоцитопоз [15].

Отсутствие различий в содержании пластинок у больных циррозом печени в зависимости от этиологии или типа гепатотропного вируса подчеркивает определяющую роль печеночной дисфункции [1, 17, 18]. Обнаруженное нами значительное снижение показателей тромбоцитов при остром алкогольном гепатите в сочетании с циррозом печени может быть обусловлено прямым негативным воздействием больших доз алкоголя либо на костномозговое кроветворение, либо непосредственно на тромбоциты [11]. В пользу этого свидетельствует факт возможного восстановления содержания клеток в случаях прекращения употребления алкоголя [17].

По нашим данным, совпадающим с результатами других исследований [3, 10], тромбоцитопения при хроническом вирусном гепатите встречается доста-

точно часто, что позволяет считать ее одним из важных внепеченочных проявлений болезни. Не вызывает также сомнения факт значительно более частой ассоциации цитопенического синдрома с цирротической трансформацией процесса. Вместе с тем определенно можно говорить о взаимосвязи изменений уровня клеток в периферической крови с показателями тромбоцитоспецифических пептидов. Выявленная отрицательная корреляция между изучаемыми показателями, а также ассоциация низких значений тромбоцитов и высоких уровней β -тромбоглобулина и 4 тромбоцитарного фактора свидетельствует о важной роли в реализации цитопенического синдрома внутрисосудистой активации клеток. Ранее было продемонстрировано наличие дисфункции тромбоцитов с развитием реакции агрегирования функционально активных пластинок и высвобождением компонентов α -гранул [2]. Этот процесс, по-видимому, приводит к потреблению клеток в микроциркуляторном русле и падению их уровня в периферической крови. Возможными причинами феномена могут быть цитокины, циркулирующие иммунные комплексы, антитромбоцитарные антитела, а также гепатотропные вирусы, что подтверждается более выраженными сдвигами уровня тромбоцитов в случаях высокой виремии HCV, D гепатита, цитокинового “взрыва” на фоне острого алкогольного гепатита. Одним из доказательств этой гипотезы может выступать негативная корреляция Р-селектина с содержанием кровяных пластинок и активностью плазменного фактора свертывания крови VII, выявленная у больных хроническим вирусным гепатитом С [10].

Таким образом, при хронических заболеваниях печени, в том числе вирусных, изменения уровня тромбоцитов встречаются достаточно часто, что позволяет считать этот гематологический феномен одним из важных внепеченочных проявлений болезни. Активация тромбоцитов с высвобождением тромбоцитарных пептидов и последующим потреблением клеток вследствие репликации вирусов, активного печеночного воспаления, фиброза и изменений микроциркуляторного русла играет важную роль в патогенезе тромбоцитопении при хронической печеночной патологии.

Выводы

1. При хронической патологии печени наблюдается снижение уровня тромбоцитов, более выраженное в случаях цирроза печени и достигающее степени тромбоцитопении у 21,5% больных ХВГ и у 2/3 пациентов с ЦП.

2. Уменьшение содержания тромбоцитов отмечается независимо от этиологии заболевания с более низкими значениями клеток в случаях инфицирования 1 генотипом и высокой вирусемии HCV, а также при развитии острого алкогольного гепатита.

3. Показатели тромбоцитов негативно сопряжены с активностью тромбоцитоспецифических пептидов.

Литература

1. Практическая гепатология / Под ред. Н.А. Мухина. - М., 2004. - 294 с.
2. Ягода, А.В. Тромбоцитарные дисфункции и возможности их дифференцированной коррекции при хроническом вирусном гепатите / А.В. Ягода, П.В. Корой // Клиническая медицина. - 2004. - № 10. - С. 41-45.
3. Adinolfi, L.E. Hepatic fibrosis plays a central role in the pathogenesis of thrombocytopenia in patients with chronic viral hepatitis / L.E. Adinolfi, M.G. Giordano, A. Andreana [et al] // Br. J. Haematol. - 2001. - Vol. 113 (3). - P. 590-595.
4. Amitrano, L. Coagulation disorders in liver disease / L. Amitrano, M.A. Guardascione, V. Brancaccio, A. Balzano // Semin. Liver Dis. - 2002. - Vol. 22 (1). - P. 83-96.
5. Ando, M. New insights into the thrombopoietic status of patients on dialysis through the evaluation of megakaryocytopoiesis in bone marrow and of endogenous thrombopoietin levels / M. Ando, Y. Iwamoto, A. Suda [et al] // Blood. - 2001. - Vol. 97 (4). - P. 915-921.
6. Benci, A. Thrombocytopenia in patients with HCV-positive chronic hepatitis: efficacy of leucocyte interferon-alpha treatment / A. Benci, M. Caremani, D. Tacconi // Int. J. Clin. Pract. - 2003. - Vol. 57 (1). - P. 17-19.
7. Calabrese, C. Severe and relapsing upper gastrointestinal bleeding in a patient with Glanzmann's thrombasthenia / C. Calabrese, G. Di Febo, A. Areni // Dig. Dis. Sci. - 2000. - Vol. 45 (3). - P. 633-636.
8. Espanol, I. Usefulness of thrombopoietin in the diagnosis of peripheral thrombocytopenias / I. Espanol, A. Hernandez, E. Muniz-Diaz [et al] // Haematologica. - 1999. - Vol. 84 (7). - P. 608-613.
9. Espanol, I. Thrombocytopenia associated with liver cirrhosis and

- hepatitis C viral infection: role of thrombopoietin / I. Espanol, A. Gallego, J. Enriquez [et al] // Hepatogastroenterology. - 2000. - Vol. 47 (35). - P. 1404-1406.
10. Ferroni, P. Increased soluble P-selectin levels in hepatitis C virus-related chronic hepatitis: correlation with viral load / P. Ferroni, A. Mammarella, F. Martini [et al] // J. Investig. Med. - 2001. - Vol. 49 (5). - P. 407-412.
11. Fujimoto, M. Prognostic factors in severe alcoholic liver injury. Nara Liver Study Group / M. Fujimoto, M. Uemura, H. Kojima [et al] // Alcohol. Clin. Exp. Res. - 1999. - Vol. 23 (4 Suppl.). - P. 33S-38S.
12. Fusegawa, H. Platelet activation in patients with chronic hepatitis C / H. Fusegawa, K. Shiraishi, F. Ogasawara [et al] // Tokai. J. Exp. Clin. Med. - 2002. - Vol. 27 (4). - P. 101-106.
13. Koruk, M. Serum thrombopoietin levels in patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis and its relationship with circulating thrombocyte counts / M. Koruk, M.D. Onuk, F. Akcay, M.C. Savas // Hepatogastroenterology. - 2002. - 49 (48). - P. 1645-1648.
14. Mahrous, S. Haematological manifestations in HCV infected patients at Sharkia Governorate, Egypt / S. Mahrous, A. Abdel-Monem, A. Mangoud [et al] // J. Egypt. Soc. Parasitol. - 2004. - Vol. 34 (1 Suppl.). - P. 417-428.
15. Nagayama, K. Characteristics of hepatitis C viral genome associated with disease progression / K. Nagayama, M. Kurosaki, N. Enomoto [et al] // Hepatology. - 2000. - Vol. 31 (3). - P. 745-750.
16. Noguchi, H. Changes in platelet kinetics after a partial splenic arterial embolization in cirrhotic patients with hypersplenism / H. Noguchi, K. Hirai, Y. Aoki [et al] // Hepatology. - 1995. - Vol. 22 (6). - P. 1682-1688.
17. Ogasawara, F. Platelet activation in patients with alcoholic liver disease / F. Ogasawara, H. Fusegawa, Y. Haruki [et al] // Tokai. J. Exp. Clin. Med. - 2005. - Vol. 30 (1). - P. 41-48.
18. Panasiuk, A. Activation of blood platelets in chronic hepatitis and liver cirrhosis. P-selectin expression on blood platelets and secretory activity of beta-thromboglobulin and platelet factor 4 / A. Panasiuk, D. Prokopowicz, J. Zak [et al] // Hepatogastroenterology. - 2001. - Vol. 48 (39). - P. 818-822.
19. Peck-Radosavljevic, M. Thrombopoietin induces rapid resolution of thrombocytopenia after orthopic liver transplantation through increased platelet production / M. Peck-Radosavljevic, M. Wichlas, J. Zacherl [et al] // Blood. - 2000. - Vol. 95 (3). - P. 795-801.
20. Ramos-Casals, M. Severe autoimmune cytopenias in treatment-naive hepatitis C virus infection: clinical description of 35 cases / M. Ramos-Casals, M. Garcia-Carrasco, F. Lopez-Medrano [et al] // Medicine (Baltimore). - 2003. - Vol. 82 (2). - Vol. 87-96.
21. Zuckerman, E. The mechanism of thrombocytopenia in patients with cirrhosis: the role of functional spleen volume, serum thrombopoietin levels and anti-platelet-specific antibodies / E. Zuckerman, G. Bouskila, T. Zuckerman [et al] // J. Hepatol. - 2003. - Vol. 38, Suppl. 2. - P. 74.

РОЛЬ АКТИВАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ ПЕЧЕНИ

П.В. КОРОЙ

Взаимосвязь содержания тромбоцитов периферической крови с плазменными показателями тромбоцитоспецифических пептидов изучена у 107 пациентов с хроническим вирусным гепатитом (В в стадии репликации – у 27 больных, С – у 70, D – в 10 случаях) и у 58 больных циррозом печени (алкогольным у 29 обследованных, вирусным – у 29). Показано снижение уровня тромбоцитов, более выраженное в случаях печеночного цирроза и достигающее степени тромбоцитопении у 21,5% больных хроническим гепатитом и у 2/3 пациентов с циррозом печени. Уменьшение содержания тромбоцитов не зависело от этиологии заболевания (вирусной, алкогольной, типа гепатотропного вируса), однако более низкие значения клеток определялись в случаях инфицирования 1 генотипом и высокой вирусемии HCV. Зарегистрировано усиление цитопенического синдрома при сочетании цирроза печени с острым алкогольным гепатитом. Выявлена сопряженность снижения показателей тромбоцитов с активностью тромбоцитоспецифических пептидов в плазме.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит, цирроз печени, тромбоциты, тромбоцитоспецифические пептиды

PLATELETS ACTIVATION AND THROMBOCYTOPENIA PATHOGENESIS IN CHRONIC LIVER PATHOLOGY

P.V. KOROV

Interrelation of platelets content in peripheral blood and serum level of platelet specific peptides was studied in 107 patients with chronic viral hepatitis (HBV replicative phase – in 27 patients, HCV – in 70, HDV – in 10 cases) and in 58 patients suffered from cirrhosis (alcoholic – in 29 objects, viral – in 29). Decreased platelets level showed to be significant in liver cirrhosis up to thrombocytopenia in 21, 5 % of chronic hepatitis and in 2/3 of patients with liver cirrhosis. Reduction of platelets content didn't depend on the disease etiology (viral, alcoholic, hepatotropic virus type) but lower platelet levels were detected in the cases of genotype 1 HCV infection and high HCV viremia. Cytopenia progression was observed in liver cirrhosis combined with an acute alcoholic hepatitis. Association between platelets level decrease and platelet specific peptides serum activity was revealed.

Key words: chronic viral hepatitis, liver cirrhosis, platelets, platelet specific peptides