



## ТРОМБОЦИТОПЕНИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

Бакулин И. Г.<sup>1</sup>, Шарабанов А. С.<sup>1</sup>, Моляренко Е. В.<sup>2</sup>, Яковлева Е. В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ

<sup>2</sup> Поликлиника № 2 Управления делами Президента РФ

Бакулин Игорь Геннадьевич  
107392, Москва, ул. Малая Черкизовская, д. 7  
Тел.: 8 (499) 168-95-78  
E-mail: igbakulin@yandex.ru

### РЕЗЮМЕ

В обзоре приведен современный взгляд на проблему тромбоцитопении у больных хроническим гепатитом С, в том числе в качестве нежелательного явления при проведении противовирусной терапии. По данным литературы проанализирована частота развития тромбоцитопении, представлены основные факторы патогенеза, обсуждены возможные варианты лечения.

**Ключевые слова:** тромбоцитопения; хронический гепатит С; нежелательные явления; противовирусная терапия.

### SUMMARY

This article represented a modern view on the problem of thrombocytopenia in patients with chronic hepatitis C, including its role as an adverse event of antiviral therapy. According to the literature the prevalence was analyzed and the main aspects of pathogenesis, possible ways of treatment of thrombocytopenia were discussed.

**Keywords:** thrombocytopenia; chronic viral hepatitis C; adverse events; antiviral therapy.

### ВВЕДЕНИЕ

Начало XXI века ознаменовано существенным повышением эффективности противовирусной терапии хронического гепатита С (ХГС). Создание пегилированного интерферона-α (ПегИФН-α) и применение его в комбинации с рибавирином позволило достигать элиминации вируса более чем у половины больных. При этом частота устойчивого вирусологического ответа (УВО), который определяется как отсутствие РНК вируса гепатита С в течение 6 месяцев (24 недели) после завершения противовирусной терапии (ПВТ), у больных, инфицированных генотипом 1 вируса, составила более 50%, а у больных, инфицированных 2-м или 3-м генотипом, — 76–88%, что значительно превышает частоту достижения УВО при лечении стандартным интерфероном (ИФН-α) в комбинации с рибавирином (35–36 и 61–79% соответственно) [1; 2]. Несмотря на довольно высокую эффективность ПВТ,

у значительной части пациентов возникает ряд нежелательных явлений (НЯ), которые могут снижать качество жизни, приверженность к лечению и приводить в итоге к снижению дозы противовирусных препаратов или их отмене, что сопровождается снижением частоты формирования УВО [1; 3; 4].

Одно из важных мест в многообразном спектре НЯ при ПВТ занимают гематологические НЯ, в том числе тромбоцитопения (ТП), которая наряду с поражением щитовидной железы, интерферониндуцированной депрессией, аутоиммунными заболеваниями может стать непреодолимым препятствием для врачей и пациентов при проведении ПВТ. Вследствие этого перед современной медицинской наукой и практикующими врачами стоит задача коррекции и профилактики ТП с целью минимизации случаев снижения доз и отмены противовирусных препаратов.

## АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Известно, что ТП является редким, но грозным НЯ при проведении ПВТ. Однако не следует забывать, что ТП может быть клиническим проявлением заболевания печени как такового. Отмечено, что ТП — один из первых признаков далеко зашедшего прогрессирующего хронического заболевания печени [5; 6], что может быть обусловлено развитием синдрома гиперспленизма как следствия портальной гипертензии и проявления длительности патологического процесса в гепатобилиарной системе. В то же время при ряде острых поражений печени также отмечаются клинически значимые изменения клеточного состава периферической крови. Так, ТП диагностируется у 52% больных фульминантным гепатитом, у 16% больных острым гепатитом, в 6% случаев хронических заболеваний печени с мягким и умеренным фиброзом и в 64–76% больных с развившимся циррозом печени [7]. По данным ряда исследований, степень тяжести и частота развития ТП выше у больных циррозом печени (ЦП) вирусной этиологии [8; 9].

Клиническое значение ТП заключается в развитии ряда осложнений у больных ХГС, основным из которых является повышенный риск развития кровотечений при проведении некоторых инвазивных диагностических и лечебных манипуляций (пункционная биопсия печени, эндоскопия, трансплантация печени) [5; 10]. При ретроспективном анализе 60000 пациентов с хроническими заболеваниями печени в США было выявлено наличие ТП у 3,86% больных ХГС. Среди этих пациентов у 27% имелись клинические проявления в виде кровотечений и 9% из них нуждались в переливании тромбомассы [11]. Кроме того, клинически значимое кровотечение возникает у 0,35–0,5% пациентов при проведении пункционной биопсии печени, являющейся основным методом определения стадии фиброза. Однако наличие ТП является противопоказанием

для пункционной биопсии печени и не позволяет морфологически подтвердить диагноз у пациентов данной категории [5; 12].

Еще один аспект клинического значения ТП заключается в возможности оценки прогноза эффективности лечения пациентов ХГС. Последние данные указывают на то, что уровень тромбоцитов у больных ХГС перед началом ПВТ является предиктором формирования УВО на лечение. Так, при анализе данных 2749 наивных пациентов получены убедительные доказательства, что с нарастанием степени тяжести ТП у пациентов перед началом лечения уменьшается частота УВО и, напротив, возрастает процент рецидивов (табл. 1) [13].

## ПАТОГЕНЕЗ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ

В патогенезе ТП можно выделить два основных механизма: повышенное разрушение тромбоцитов и нарушение их образования (рис. 1).

Повышенное разрушение тромбоцитов связано с синдромом гиперспленизма и аутоиммунными нарушениями [14]. Под гиперспленизмом понимают синдром, обусловленный наличием портальной гипертензии при ЦП, в результате чего происходит задержка и разрушение форменных элементов крови в гипертрофированной селезенке, при этом ТП является наиболее частым вариантом цитопении [10]. Вместе с тем гиперспленизм как проявление ЦП не является единственным фактором в развитии ТП, так как она наблюдается у пациентов и без ЦП [9].

В основе аутоиммунного механизма разрушения тромбоцитов лежит образование антитромбоцитарных антител, направленных против поверхностных антигенов тромбоцитов, что наиболее

Таблица 1

| ЧАСТОТА УСТОЙЧИВОГО ВИРУСОЛОГИЧЕСКОГО ОТВЕТА (УВО, %) И РЕЦИДИВОВ (%) В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИСХОДНОЙ СТЕПЕНИ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ И ГЕНОТИПА ВИРУСА |         |              |                                 |                  |                  |               |
|---|---------|--------------|---------------------------------|------------------|------------------|---------------|
|   |         | Общая группа | Количество тромбоцитов, кл./мкл |                  |                  |               |
|   |         |              | менее 100 000                   | 100000 – 150 000 | 150000 – 200 000 | Более 200 000 |
| Все пациенты  | УВО     | 55,1         | 21,1                            | 39,9             | 57,1             | 58,1          |
|   | рецидив | 17,0         | 44,8                            | 29,6             | 17,0             | 14,5          |
| Генотип 1   | УВО     | 44,0         | 16,4                            | 27,5             | 44,9             | 47,7          |
|   | рецидив | 21,9         | 50,0                            | 23,1             | 21,6             | 20,2          |
| Генотип 2   | УВО     | 77,2         | 33,3                            | 62,5             | 86,5             | 75,9          |
|   | рецидив | 12,0         | 50,0                            | 23,1             | 8,2              | 10,1          |
| Генотип 3   | УВО     | 68,1         | 33,3                            | 57,1             | 66,8             | 71,6          |
|   | рецидив | 12,7         | 50,0                            | 25,3             | 14,8             | 9,2           |



Рис. 1. Основные механизмы развития тромбоцитопении при хроническом гепатите С

часто наблюдается при хронических заболеваниях печени аутоиммунной и вирусной этиологии [15]. Связывание этих антител с тромбоцитами приводит к тому, что иммунная система организма воспринимает их как чужеродный объект и способствует их поглощению клетками ретикулоэндотелиальной системы в печени и селезенке [16]. Аналогичный иммунный механизм предполагается и при ХГС, когда в развитии ТП основную роль играют антитела, формирующиеся в ответ на появление в крови тромбоцитов, связанных поверхностными антигенами с вирионом HCV [17]. Описаны случаи, когда аутоиммунные нарушения приводили к ТП, характеризующейся быстрой отрицательной динамикой уровня тромбоцитов до уровня менее 30000 кл./мкл в течение первых 8 недель лечения, что требовало назначения глюкокортикостероидов [18].

Нарушение образования тромбоцитов связано с подавлением костномозгового кроветворения, а также со снижением активности и уровня тромбопоэтина. Подавление костномозгового кроветворения является одной из частых причин ТП при вирусных заболеваниях печени вследствие прямого действия вирусов или в результате противовирусного лечения [17]. Помимо вируса гепатита С миелосупрессия встречается при других инфекциях (вирус Эпштейн — Барра, ВИЧ, парвовирус), алкогольном поражении печени [5; 17]. При этом мегакарициты подвергаются прямой атаке вируса или токсического агента, что ведет к снижению продукции тромбоцитов [19]. В ряде исследований показана корреляционная связь между снижением вирусной нагрузки при ПВТ и повышением количества тромбоцитов [17; 20], что подтверждает вирусиндуцированный характер ТП у больных ХГС.

Печень является основным органом, где происходит синтез тромбопоэтина, роль которого

проявляется в регулировании созревания и дифференцировки мегакарицитов в тромбоциты в костном мозге. Исследования *in vitro* показали, что в отличие от большого числа цитокинов, участвующих в регулировании кроветворения, тромбопоэтин оказывает влияние на все стадии дифференцировки мегакарицитов и синтеза тромбоцитов (рис. 2) [21; 22].

Однако у больных ЦП вследствие снижения числа нормально функционирующих гепатоцитов возникает недостаточность тромбопоэтина, уменьшается его активность [17]. В исследовании L. Adinolfi и соавт. (2001) показана обратная корреляция уровня тромбопоэтина и стадии фиброза печени, на что указывает минимальная его концентрация в сыворотке у больных ЦП [23]. Кроме того, было показано достоверное повышение уровня тромбопоэтина после проведения ортотопической трансплантации печени у больных ЦП, что может свидетельствовать о недостаточном синтезе тромбопоэтина у пациентов данной категории до трансплантации печени [24].

### ЧАСТОТА РАЗВИТИЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

Данные центральных регистрационных исследований 3-й фазы с использованием ПегИФН- $\alpha$ -2a и ПегИФН- $\alpha$ -2b показали, что содержание тромбоцитов снизилось приблизительно у 20–30% пациентов в период комбинированного лечения ПегИФН- $\alpha$  и рибавирином. Среднетяжелая и тяжелая ТП, определяемая как содержание тромбоцитов меньше 50000 кл./мкл, отмечалась у 1–4% пациентов. Следует отметить, что ряд исследователей указывает на то, что ТП встречалась несколько чаще при терапии ПегИФН- $\alpha$  и рибавирином по сравнению с ПВТ

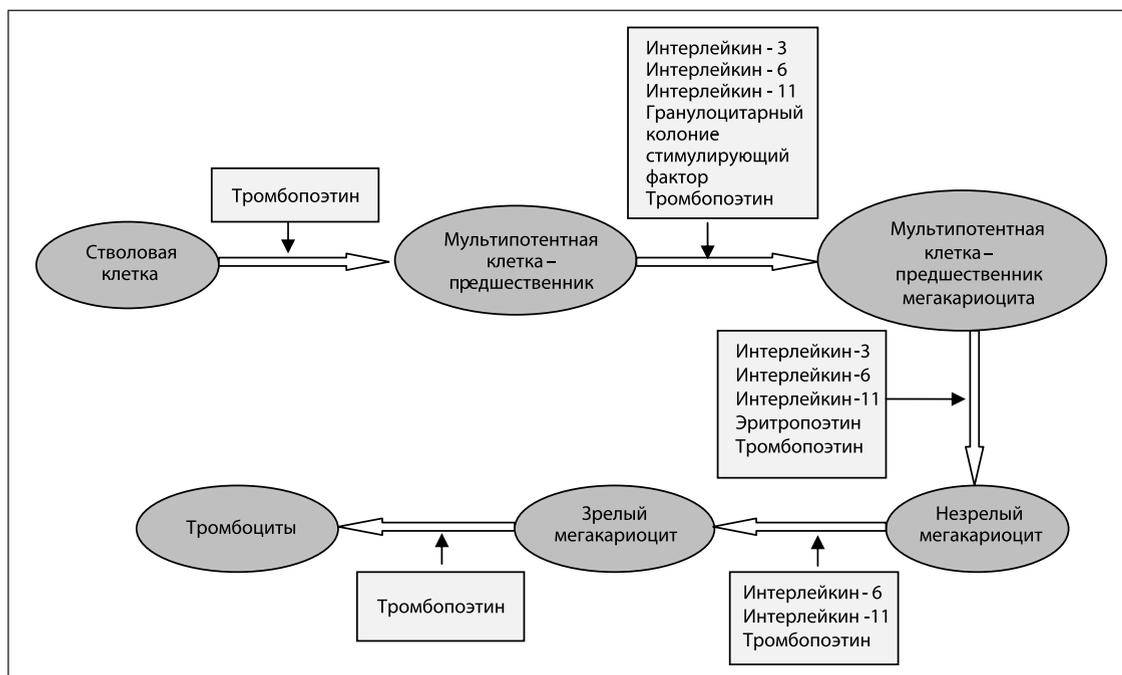


Рис. 2. Роль тромбопоэтина в образовании тромбоцитов (К. Kaushansky, 1998)

обычными интерферонами и рибавирином. Так, приводятся данные, что при проведении противовирусного лечения с использованием ПегИФН- $\alpha$ -2а и рибавирина ТП с уровнем тромбоцитов менее 50000 кл./мкл встречалась в 5% случаев, при терапии ИФН- $\alpha$  и рибавирином — в 2% случаев, при применении ПегИФН- $\alpha$ -2b и рибавирина среднетяжелой и тяжелой ТП выявлено не было [1; 2].

При этом авторы указывали, что степень снижения числа тромбоцитов колебалась от 10 до 50% от исходного уровня. Однако корреляционный анализ между частотой кровотечений и снижением числа тромбоцитов не выявил взаимосвязи между указанными параметрами, а риск развития кровотечения даже при тромбоцитопении 25000 – 50000 кл./мкл отмечен как крайне низкий. В то же время было показано, что у пациентов ЦП в исходе ХГС клиническими проявлениями ТП могут служить такие проявления геморрагического синдрома, как кровоточивость слизистых носа и десен, образование экхимозов в месте венепункций [25].

Еще одно исследование имело своей целью проанализировать закономерность связи между количеством тромбоцитов и частотой развития кровотечений у больных ХГС при проведении ПВТ. Авторы приводят данные о 321 пациенте, которым проводилось противовирусное лечение ПегИФН- $\alpha$  и рибавирином. Частота ТП с количеством тромбоцитов менее 50000 кл./мкл была выявлена у 31 (9,7%) пациента, кровотечения отмечены в 27 случаях (8,4%), среди которых преобладали минимальные по своей клинической значимости кровотечения из слизистой носа и десен. Только один случай (ввиду гастроинтестинальной ангиодисплазии) был расценен как тяжелый, однако он не ассоциировался с ТП в момент кровотечения у данного пациента. Таким образом,

у больных ХГС на фоне ПВТ с тяжелой ТП (меньше 50000 кл./мкл) не возникло ни одного случая клинически значимого кровотечения. На основании этих данных возможен пересмотр рекомендаций о модификации дозы ПегИФН- $\alpha$  при проведении ПВТ [26].

В исследовании М. Sulkowski [27] сравнивалась частота развития ТП по степеням тяжести (от 0 до 4) при различных режимах ПВТ (рис. 3). Полученные данные позволили сделать вывод о том, что тяжелая и среднетяжелая ТП (2-я и 3-я степени) достоверно чаще развивалась при проведении монотерапии ПегИФН- $\alpha$ -2а, а наибольший процент пациентов, не достигших снижения количества тромбоцитов менее 100000 кл./мкл, наблюдался при проведении ПВТ стандартным ИФН и рибавирином.

В исследовании IDEAL, где сравнивалась эффективность 2 режимов противовирусного лечения ПегИФН- $\alpha$ -2b (1,0 и 1,5 мкг/кг/нед) в сочетании с рибавирином (800 – 1400 мг/сут и ПегИФН- $\alpha$ -2а 180 мкг/нед в сочетании с рибавирином 1000 – 1200 мг/сут в течение 48 недель), было показано, что степень снижения уровня тромбоцитов была более значительной в группе ПегИФН- $\alpha$ -2а по сравнению с группами ПегИФН- $\alpha$ -2b (1,0 и 1,5 мкг/кг/нед). При этом указывается, что клинических проявлений ТП зарегистрировано не было. Количество больных, которым потребовалось снижение дозы ПегИФН по поводу ТП, составило 1 – 2%; отмена ПВТ зарегистрирована у 5 больных, получавших ПегИФН- $\alpha$ -2а.

Опыт отечественных исследователей, изучавших эффективность и безопасность 48-недельной терапии ПегИФН- $\alpha$ -2а и рибавирином у 242 наивных больных ХГС, показал, что частота развития ТП как НЯ составила 0,8% [28].

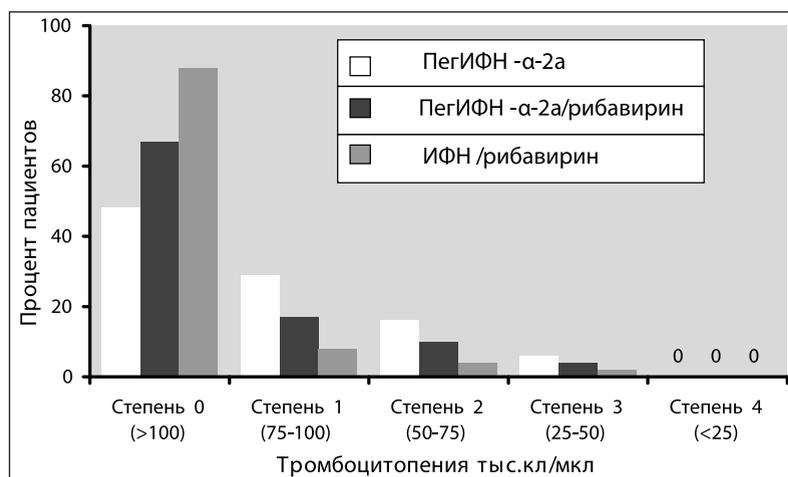


Рис. 3. Частота развития тромбоцитопении по степени тяжести в зависимости от режима противовирусной терапии (M. Sulkowski, 2005)

## ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

В настоящее время тактика ведения больных ХГС с сопутствующей ТП и получающих ПВТ основана, как правило, на модификации дозы ПегИФН-α [29 – 31]. Частота такой модификации составила около 3–6% из числа пациентов, принимавших участие в центральных регистрационных исследованиях 3-й фазы, которым потребовалось снижение дозы или отмена препарата из-за развития ТП [1; 2].

В соответствии с инструкциями к лекарственным препаратам (ПегИФН-α-2а и ПегИФН-α-2b) [30; 31] рекомендуется снижение дозы на 50% при содержании тромбоцитов ниже 50000 в 1 мкл в случае ПегИФН-α-2а и 80000 в 1 мкл при использовании ПегИФН-α-2b, и отмена ПВТ при снижении содержания тромбоцитов ниже 25000 и 50000 в 1 мкл соответственно (табл. 2). Однако такое снижение дозы, особенно в первые 12 недель противовирусного лечения, сопровождается снижением вероятности достижения эффективности терапии, то есть УВО (рис. 4) [7].

При сравнении двух групп пациентов, получавших ПВТ стандартной комбинацией ПегИФН-α/рибавирин и монотерапию ПегИФН-α, были получены данные, указывающие на достоверное снижение частоты УВО в обеих группах при снижении суммарной полученной дозы ПегИФН-α на 20%. Также исследователи указывают на то, что у больных ХГС с прогрессирующим фиброзом или ЦП снижение дозы ПегИФН-α может оказаться особенно неблагоприятным с точки зрения прогноза УВО на лечение [7].

Кроме того, хотелось бы обсудить юридический аспект, касающийся назначения препаратов ПегИФН-α. В настоящее время в клинической практике используются два ПегИФН-α — пегинтерферон α-2а (Пегасис; *Hoffman-La Roche*) и пегинтерферон α-2b (Пег-Инtron; *Schering-Plough*). В информации по назначению ПегИФН-α-2а и ПегИФН-α-2b имеются различия по рекомендуемому количеству тромбоцитов, считающемуся безопасным для начала ПВТ:  $\geq 90000$  кл./мкл и  $\geq 100000$  кл./мкл соответственно.

Указанные «пороги безопасности» нередко ставят в безвыходное положение врачей перед принятием решения к проведению ПВТ у пациентов ЦП при наличии ТП. Следует также указать, что это противоречит возможности назначения ПВТ у больных с вирусиндуцированной ТП. Все вышеизложенное обуславливает необходимость изменения существующих подходов, а также требует поиска новых методов коррекции ТП как перед началом, так и в процессе проведения ПВТ.

## МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ

Развитие медицинской науки способствовало совершенствованию подходов к лечению ТП при заболеваниях печени. Наряду с заместительной терапией, хирургическими методами, такими как спленэктомия, эмболизация селезеночной артерии, в последнее время наибольшее развитие получают фармакологические методы коррекции ТП. Учитывая достаточно большой риск развития различных осложнений при оперативных методах лечения, фармакотерапия может рассматриваться как наиболее перспективный путь в лечении ТП.

Трансфузия тромбомассы длительное время рассматривалась как «золотой стандарт» для коррекции ТП, особенно в неотложных случаях, являясь наиболее быстрым способом увеличить содержание тромбоцитов (на 10000 – 20000 кл./мкл за одно переливание) и эффективно снизить риск развития кровотечения [5; 14]. Этот метод обычно использовался перед назначением диагностических и терапевтических процедур либо хирургических вмешательств у пациентов с ТП. Уровень тромбоцитов, согласно рекомендациям Американского общества клинической онкологии, Британского комитета стандартов в гематологии и Американского общества анестезиологов, при котором показаны профилактические переливания тромбомассы, составляет менее 50000 кл./мкл для инвазивных процедур у пациентов с ЦП и от 50000

Таблица 2

| ИЗМЕНЕНИЕ РЕЖИМА ПВТ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЫРАЖЕННОСТИ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ |                                  |                        |
|--|----------------------------------|------------------------|
| ПегИФН-α   | Количество тромбоцитов (кл./мкл) | Рекомендуемое действие |
| ПегИФН-α-2а (Пегасис)  | < 50 000                         | Снижение дозы на 50%   |
|  | < 25 000                         | Прекращение ПВТ        |
| ПегИФН-α-2b (Пегинтрон)  | < 80 000                         | Снижение дозы на 50%   |
|  | < 50 000                         | Прекращение ПВТ        |

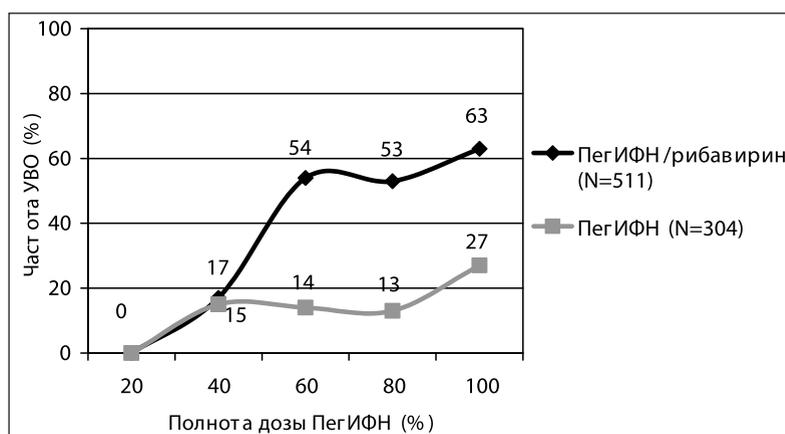


Рис. 4. Частота устойчивого вирусологического ответа при проведении ПВТ у больных ХГС в зависимости от полноты дозы ПегИФН-α (McHutchison и соавт., 2002)

до 10000 кл./мкл для проведения пункционной биопсии печени [10]. Однако большое количество (около 30%) различных инфекционных, иммунных осложнений, а также технические трудности (необходимость переливания тромбомассы в течение 3 дней после заготовки) уменьшают эффективность и ограничивают применение этого метода для лечения ТП [5].

Спленэктомия с лапаротомией из-за высокого риска тяжелых осложнений у больных с заболеванием печени и синдромом гиперспленизма для коррекции цитопении, и в частности ТП, в настоящее время не применяется, чего нельзя сказать о видеоэндохирургических методах. В литературе имеются данные о применении лапароскопической спленэктомии у больных ЦП класса А по Child-Pugh, что приводило к шестикратному увеличению числа тромбоцитов (в среднем с 55000 до 439000 кл./мкл), которое сохранялось в течение 18 месяцев. Полученный результат позволил провести стандартную ПВТ и достичь УВО у 3 из 11 пациентов [32].

Тотальная эмболизация сосудов паренхимы селезенки использовалась как один из первых способов хирургического лечения гиперспленизма, но в связи с частыми осложнениями (кровотечения, гнойные процессы в селезенке, брюшной полости) данный метод потерял свою актуальность. В настоящее время проводится частичная (30–50% паренхимы) эмболизация селезенки, целью которой является снижение секвестрации тромбоцитов за счет уменьшения объема органа [5; 14], что позволяет в большинстве

случаев избежать вышеперечисленных осложнений [33]. Кроме того, в литературе приводятся сведения о положительном опыте применения превентивной эмболизации селезеночной артерии у больных ХГС с целью профилактики возможной ТП как НЯ при проведении стандартной ПВТ [32].

Фармакотерапия для коррекции ТП первоначально включала использование интерлейкина-11 (ИЛ-11). Точки его применения находились как в онкологии, так и у больных ХГС при проведении ПВТ. В настоящее время ИЛ-11 одобрен в США для лечения тяжелой ТП у больных, получающих химиотерапию [5]. По некоторым данным, применение ИЛ-11 у пациентов ЦП в течение 10 дней приводило к незначительному повышению числа тромбоцитов, начиная с 4-го дня терапии, с возвращением к исходным цифрам к 19-м суткам [34]. Однако, учитывая ряд НЯ, таких как задержка жидкости, анемия, отеки, аритмии, применение его ограничивают [35]. Еще большая частота и тяжесть НЯ при применении других цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-6), делает их клиническое применение нецелесообразным, несмотря на доказанную эффективность и стимулирующее влияние на тромбоцитарный росток кроветворения [5].

В последнее время активно обсуждается возможность применения при ТП препарата элтромбопаг — перорального агониста рецептора тромбопоэтина, который исследовался в рамках возможности лечения ТП различной этиологии,

например при хронической идиопатической тромбоцитопенической пурпуре, ТП на фоне химиотерапии в онкологии. Предварительные данные свидетельствуют о том, что элтромбопаг эффективен в отношении как повышения числа тромбоцитов, так и снижения риска кровоточивости, что может быть более важным [36; 37]. Элтромбопаг вызывает пролиферацию и дифференцировку мегакариоцитов в клетках-предшественниках костного мозга. Отмечена хорошая переносимость при его применении в дозах 30, 50 и 75 мг/сут у больных циррозом печени класса А по Child-Pugh в исходе ХГС с имеющейся тромбоцитопенией (20000–70000 кл./мкл). Редкими НЯ были тошнота, головная боль, диарея. Наилучшие результаты (повышение уровня тромбоцитов более 100000 кл./мкл в 90% случаев в течение 28 дней применения) были получены при применении дозы 75 мг/сут. В среднем имелось четырехкратное повышение исходного уровня тромбоцитов в клиническом анализе крови [6]. Полученные данные могут свидетельствовать о том, что применение элтромбопага для увеличения и поддержания содержания тромбоцитов перед началом и на протяжении ПВТ у больных ХГС может быть методом выбора, что позволит врачам и пациентам избежать снижения дозы противовирусных препаратов и сокращения продолжительности терапии, необходимых для достижения УВО.

К настоящему времени на разных стадиях клинических испытаний находятся еще несколько агонистов рецептора тромбопоэтина. АКР-501 — низкомолекулярный пероральный агонист рецептора тромбопоэтина, который характеризуется дозозависимым эффектом и в максимальной исследованной дозировке приводит к почти трехкратному увеличению числа тромбоцитов у здоровых лиц. Молекула AMG-531 состоит из двух идентичных пептидов, ковалентно связанных с человеческим иммуноглобулином, что обеспечивает длительный период полувыведения. Однократное подкожное введение препарата приводит к увеличению числа тромбоцитов к 5-му дню, а пик достигается к 12–15-му дню. PEG-TPO $\alpha$  — пегилированный агонист рецептора тромбопоэтина. В исследованиях *in vitro* его молекула показала свою эффективность в пиколярных концентрациях, а внутривенное введение здоровым

добровольцам приводило к дозозависимому увеличению числа тромбоцитов и достижению максимальных значений к 10–12-м суткам [38].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром тромбоцитопении является одним из гематологических проявлений далеко зашедшей стадии хронических заболеваний печени, что является особенно важным с клинической точки зрения у пациентов ЦП в исходе ХГС как потенциальных кандидатов для противовирусного лечения. У значительной части пациентов (20–30%) при проведении ПВТ возникает ТП, что может приводить к необходимости снижения дозы противовирусных препаратов и сопровождаться снижением частоты УВО или вызвать прекращение терапии. Частота развития ТП, когда потребовалось снижение дозы ПегИФН- $\alpha$  или прекращение лечения, составила 3–6% среди пациентов, принимавших участие в центральных регистрационных исследованиях 3-й фазы.

В настоящее время показано, что не существует корреляции между частотой кровотечений и снижением тромбоцитов, а риск развития кровотечения даже при ТП тяжелой степени является крайне низким, что позволяет пересмотреть существующие рекомендации по модификации дозы ПегИФН- $\alpha$  при проведении ПВТ.

Кроме того, в последние годы получены убедительные доказательства возможности использования ТП не только как одного из критериев тяжести поражения печени и выраженности фиброза, но и как предиктора формирования вирусологического ответа при проведении ПВТ у больных ХГС, что требует изменения правил мониторинга этого показателя у пациентов указанных категорий.

Современные подходы к противовирусному лечению у больных ХГС во многих случаях требуют от специалистов не только понимания закономерностей инфекционного процесса, знаний и достижений современной медицинской науки и фармацевтики с позиций доказательной медицины, но и навыков по профилактике и коррекции различных НЯ, в том числе и тромбоцитопении, от чего в итоге будет зависеть эффективность проводимой терапии.

## ВОПРОСЫ К СТАТЬЕ «ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С»

1. Какой из факторов не является фактором нарушения образования тромбоцитов и, как следствие, тромбоцитопении:

- a) миелосупрессия в результате прямого действия вирусов, алкоголя;
- b) подавление костномозгового кроветворения при применении интерферонотерапии;
- c) образование антитромбоцитарных антител;
- d) недостаточность тромбопоэтина в результате снижения функционирующей паренхимы печени.

2. Как часто встречается среднетяжелая (уровень тромбоцитов 50000 – 20000 кл./мкл) и тяжелая тромбоцитопения (уровень тромбоцитов менее 20000 кл./мкл) при проведении комбинированной противовирусной терапии:

- a) 1 – 5%;
- b) 5 – 10%;
- c) 10 – 15%.

3. Какой риск кровотечений при снижении уровня тромбоцитов до 50000 – 20000 кл./мкл:

- a) 1 – 5%;
- b) 10 – 15%;
- c) 20 – 30%.

4. Механизм действия элтромбопага заключается в:

- a) препятствии образования антитромбоцитарных антител;
- b) стимуляции пролиферации и дифференцировки мегакариоцитов в клетках-предшественниках костного мозга;
- c) уменьшении портальной гипертензии;
- d) повышении продукции тромбопоэтина.

5. Какой из методов коррекции тромбоцитопении у пациентов хроническим гепатитом С при проведении противовирусной терапии наиболее предпочтителен:

- a) трансфузия тромбомассы;
- b) использование интерлейкина-11;
- c) применение агониста рецептора тромбопоэтина;
- d) модификация дозы интерферона;
- e) модификация дозы интерферона и рибавирина.

*(Ответы для самоконтроля в конце журнала)*

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Fried M. W., Shiffman M. L., Reddy K. R. et al.* Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 347. — P. 975–982.
2. *Manns M. P., McHutchison J. G., Gordon S. C. et al.* Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial // *Lancet.* — 2001. — Vol. 358. — P. 958–965.
3. *Lindsay K. L., Treppe C., Heintges T. et al.* A randomized, double-blind trial comparing pegylated interferon  $\alpha$ -2b to interferon  $\alpha$ -2b as initial treatment for chronic hepatitis C // *Hepatology.* — 2001. — Vol. 34, № 2. — P. 395–403.
4. *Manns M., McHutchison J., Gordon S. et al.* Kinetic of virological response during Peg-IFNS in chronic hepatitis C // *J. Hepatol.* — 2004. — Vol. 40, Suppl. 1. — A 490.
5. *Giannini E.* Review article: Thrombocytopenia in chronic liver disease and pharmacologic treatment options // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2006. — Vol. 23. — P. 1055–1065.
6. *McHutchison J. G., Afdhal N., Shiffman M. L. et al.* Efficacy and safety of eltrombopag, an oral platelet growth factor, in subjects with HCV associated thrombocytopenia: preliminary results from a phase II dose-ranging study // *J. Hepatol.* — 2006. — Vol. 44, Suppl. 2. — P. 745 A.
7. *McHutchison J., Manns M., Patel K. et al.* Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C // *Gastroenterology.* — 2002. — Vol. 123. — P. 1061–1069.
8. *Schofski P., Tacke F., Trautwein C. et al.* Thrombopoietin serum levels are elevated in patients with hepatitis B/C infection compared to other causes of chronic liver disease // *Liver.* — 2002. — Vol. 22, № 2. — P. 114–120.
9. *Peck-Radosavljevic M.* Thrombocytopenia in liver disease // *Can. J. Gastroenterol.* — 2000. — Vol. 14, Suppl. D. — P. 60–66.
10. *Poordad F.* Review article: Thrombocytopenia in chronic liver disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2007. — Suppl. 1. — P. 5–11.
11. Data on file. — GlaxoSmithKline, Collegeville, PA.
12. *Amitrano L., Guardascione M. A., Brancaccio V. et al.* Coagulation disorders in liver disease // *Semin. Liver. Dis.* — 2002. — Vol. 22. — P. 83–96.
13. *Mauss S., Zehnter E., Manns M. et al.* Baseline platelet count predicts Sustained Viral Response (SVR) in the treatment of chronic hepatitis C with PEG-IFN $\alpha$ -2b and ribavirin: results from the German PEG-IFN $\alpha$ -2b observational study // *Hepatology.* — 2009. — Vol. 50, № 4. — P. 1032 A.
14. *Trotter J.* Coagulation abnormalities in patients who have liver disease // *Clin. Liver. Dis.* — 2006. — Vol. 10. — P. 665–678.
15. *Pereira J., Accatino L., Alfaro J. et al.* Platelet autoantibodies in patients with chronic liver disease // *Am. J. Hematol.* — 1995. — Vol. 50. — P. 173–178.
16. *Doi T. et al.* Mechanisms for increment of platelet associated IgG and platelet surface IgG and their implications in immune thrombocytopenia associated with chronic viral liver disease // *Hepatol. Res.* — 2002. — Vol. 24. — P. 23–33.
17. *Weksler B.* Review article: the pathophysiology of thrombocytopenia in hepatitis C virus infection and chronic liver disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2007. — Vol. 26, Suppl. 1. — P. 13–19.
18. *Fujii H., Kitada T., Yamada T. et al.* Life-threatening severe immune thrombocytopenia during alpha-interferon therapy for chronic hepatitis C // *Hepatogastroenterology.* — 2003. — Vol. 50. — P. 841–842.
19. *Español I., Gallego A., Enriquez J. et al.* Thrombocytopenia associated with liver cirrhosis and hepatitis C viral infection: role of thrombopoietin // *Hepatogastroenterology.* — 2000. — Vol. 47. — P. 1404–1406.
20. *Garcia-Suarez J., Burgaleta C., Hernanz N. et al.* HCV-associated thrombocytopenia: clinical characteristics and platelet response after recombinant  $\alpha$ <sup>b</sup>-interferon therapy // *Br. J. Haematol.* — 2000. — Vol. 110. — P. 98–103.
21. *Kaushansky K.* Thrombopoietin // *N. Eng. J. Med.* — 1998. — Vol. 339. — P. 746–754.
22. *Wolber E.-M., Jelkmann W.* Thrombopoietin: the novel hepatic hormone // *News Physiol. Sci.* — 2002. — Vol. 17. — P. 6–10.
23. *Adinolfi L., Giordano M., Andreana A. et al.* Hepatic fibrosis plays a central role in the pathogenesis of thrombocytopenia in patients with chronic viral hepatitis // *Br. J. Haematol.* — 2001. — Vol. 113, № 3. — P. 590–595.
24. *Goulis J., Chau T. N., Jordan S. et al.* Thrombopoietin concentrations are low in patients with cirrhosis and thrombocytopenia are restored after orthotopic liver transplantation // *Gut.* — 1999. — Vol. 44. — P. 754–758.
25. *Fried M. V.* Side effects of therapy of hepatitis C and their management // *Hepatology.* — 2002. — Vol. 36, № 1. — S237–244.
26. *Roomer R., Hansen B., Janssen H. et al.* Thrombocytopenia during treatment with peginterferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C is not associated with severe bleedings // *Hepatology.* — 2009. — Vol. 50, № 4. — P. 691A–694A.
27. *Sulkowski M.* Management of the hematological complications of hepatitis C therapy // *Clin. Liver. Dis.* — 2005. — Vol. 9. — P. 439–451.
28. *Ивашкин В. Т., Лобзин Ю. В., Сторожаков Г. И. и др.* Эффективность и безопасность 48-ми недельной терапии пегинтерфероном  $\alpha$ -2a и рибавирином у первичных больных хроническим гепатитом C // *Клин. фармакол. тер.* — 2007. — Т. 16, № 1. — С. 22–23, 25.
29. *Curry M., Afdhal N.* Use of growth factors with antiviral therapy for chronic hepatitis C // *Clin. Liver Dis.* — 2005. — Vol. 9. — P. 439–451.
30. *Pegasys® (peginterferon alfa-2a) prescribing information.* — Nutley, NJ: Hoffman-La Roche Inc, 2008.
31. *PegIntron™ (peginterferon alfa-2b) Powder for injection product information.* — Kenilworth, NJ: Schering Corporation, 2008.
32. *Kercher K., Carbonell A., Heniford B. et al.* Laparoscopic splenectomy reverses thrombocytopenia in patients with hepatitis C cirrhosis and portal hypertension // *J. Gastrointest. Surg.* — 2004. — Vol. 1. — P. 120–126.
33. *N'Kontchou G., Seror O., Bourcier V. et al.* Partial splenic embolization in patients with cirrhosis: efficacy, tolerance and long term outcome in 32 patients // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2005. — Vol. 2. — P. 179–184.
34. *Ghalib R., Levine C., Hassan M. et al.* Recombinant human Interleukin-11 improves thrombocytopenia in patients with cirrhosis // *Hepatology.* — 2003. — Vol. 37. — P. 1165–1171.
35. *Artz A. S., Ershler W. B., Rustgi V.* Interleukin-11 for thrombocytopenia associated with hepatitis C // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2001. — Vol. 33. — P. 425–426.
36. *Bussel J., Cheng G., Saleh M. et al.* Analysis of bleeding in patients with immune thrombocytopenic purpura (ITP): a randomized, double-blind, placebo controlled trial of eltrombopag, an oral platelet growth factor // *Blood.* — 2006. — Vol. 108. — Abstr. 475.
37. *Bussel J., Cheng G., Shamsi T. et al.* Eltrombopag raises platelet count and reduces bleeding compared with placebo during short-term treatment in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a phase III study // *Haematologica.* — 2007. — Vol. 92, Suppl. 1. — Abstr. 1814.
38. *Абдуллаев С. М.* Тромбоцитопения при хронических заболеваниях печени // *Клин. гепатол.* — 2008. — Т. 4, № 1. — С. 40–44.