

4/2007

СУЧАСНІ ІНФЕКЦІЇ

На допомогу практичному лікарю

МОЗ повідомляє

Оригінальні дослідження

Випадки з практики

Огляди, лекції



УДК:616.155.294:161.36-002-022:578.891

ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ ПРИ ВИРУСНОМ ГЕПАТИТЕ С И ВОЗМОЖНОСТИ ЕЕ КОРРЕКЦИИ МНФК "ГРИНИЗАЦИЯ"

О.А. ГОЛУБОВСКАЯ

Национальный медицинский университет им. А.А.Богомольца, г. Киев

ключевые слова:

тромбоцитопения, хронический вирусный гепатит С, внепеченочные проявления, МНФК "Гринизация"

Тромбоцитопения является одним из внепеченочных проявлений хронического вирусного гепатита С (ХВГС), серьезным препятствием для назначения специфической противовирусной терапии (ПВТ) либо причиной прерывания начатого лечения, что крайне нежелательно, особенно если речь идет о 1-м генотипе вируса [1]. Проблема усугубляется тем, что зарегистрированных тромбопоэтинов в нашей стране нет, а по имеющимся стимуляторам тромбоцитопоэза за рубежом и в Украине только начинаются клинические исследования, связанные с вирусным гепатитом С.

Причина развития тромбоцитопении при ХВГС до конца не изучена. Впервые РНК ВГС была обнаружена в отмытых тромбоцитах у 11 из 13 больных ХВГС еще в 1995 году (Nagamine T. и соавт.). Проведенные в 2006 году Panzer S. и соавт. исследования показали, что 66% пациентов с ВГС имели антитела к тромбоцитам, однако не обнаружено корреляции между количеством тромбоцитов, наличием антител к ним, стадией фиброза в печени и генотипом ВГС [1].

В организме человека тромбоциты выполняют ряд функций. Прежде всего, это участие в немедленном гемостазе, мест-

ное выделение вазоконстрикторов, катализ реакций гуморальной системы свертывания крови, иницирование репарации тканей, регуляция местной воспалительной реакции и иммунитета, клиренс иммунных комплексов [3].

Клетками-предшественниками тромбоцитов в костном мозге являются промегакариоциты и мегакариоциты. Процесс тромбоцитопоэза весьма сложный и до конца неизученный. Основным его регулятором является тромбопоэтин — полипептид, который в плазме соединяется с рецепторами с-Mpl на поверхности тромбоцитов, а оставшийся несвязанный тромбопоэтин способен стимулировать пролиферацию мегакариоцитов. Таким образом, когда количество тромбоцитов снижается, повышенный уровень тромбопоэтина в плазме стимулирует мегакарицитопоэз. Вырабатывается тромбопоэтин в печени, в меньшей степени — в почках [3, 4].

Однако не только тромбопоэтин участвует в регуляции тромбоцитопоэза. Клетки-предшественники мегакариоцитов делятся только в присутствии интерлейкина-3 и фактора стволовых клеток, а их последующая дифференцировка стимулируется интерлейкином-6 и интерлейкином-11. Сни-

жение концентрации этих факторов в крови также приводит к угнетению тромбоцитопоэза.

Роль тромбопоэтина при тромбоцитопении неизвестна. Неизвестно также, является ли тромбопоэтин гормоном либо он действует как митоген или фактор, препятствующий апоптозу. Также спорным является вопрос, подавляет ли избыток тромбоцитов выработку тромбопоэтина, как это происходит с эритропоэтином при эритремии [3].

Схематично тромбоцитопоэз можно представить в следующем виде:



Таким образом, "гиганты красного костного мозга (промегакариоцит и мегакариоцит) дают карликов крови" — тромбоциты представляют собой маленькие безъядерные форменные элементы крови. Мегакариоциты располагаются в тесном контакте с синусами так, что периферическая часть их цитоплазмы проникает в просвет сосуда через поры. В отличие от остальных клеток костного мозга у мегакариоцитов редупликация хромосом происходит путем эндомитоза (а не митоза), а отделение фрагментов цитоплазмы в виде тромбоцитов (кровяных пластинок) происходит непосредственно в кровяное русло. Без тромбопоэтина эндомитоз и сопутствующее ему нарастание массы цитоплазмы, необходимое для выработки тромбоцитов, нарушаются [3, 4].

Основные причины возникновения тромбоцитопении у больных с вирусным гепатитом С можно разделить на следующие группы:

1. Гиперспленизм.
2. Уменьшение продукции тромбопоэтинов.
3. Иммуноопосредованный клиренс тромбоцитов.
4. Действие вируса на клетки-предшественники тромбоцитопоэза, в частности, мегакариоциты.
5. Тромбоцитопения, связанная с лечением альфа-интерферонами.

Гиперспленизм — повышение функции селезенки, чаще на фоне ее увеличения. Селезенка в организме выполняет две основные функции — тормозящее действие на костный мозг и ускорение гибели старых кровяных клеток путем их фагоцитоза. Основными клиническими проявлениями гиперспленизма являются различные цитопении (лейкопения с нейтропенией, эритропения, тромбоцитопения, реже — негемолитическая анемия, панцитопения). Явления гиперспленизма могут возникать как следствие всех форм спленомегалии, однако отсутствие увеличения селезенки не является исключением гиперспленизма. Диагноз устанавливается на основании характерной клинической картины, а также обнаружением в пунктате костного мозга нормального либо чуть повышенного количества мегакариоцитов [5].

Уменьшение продукции тромбопоэтинов. При тяжелых диффузных поражениях печени возможно угнетение продукции стимуляторов тромбоцитопоэза, в частности, тромбопоэтина [4, 5].

Иммуноопосредованный клиренс тромбоцитов. Хорошо известна связь тромбоцитопении с воздействием различных вирусов. Известна ассоциация тромбоцитопении с ВИЧ, у детей до 70% тромбоцитопений связано с предшествующими инфекциями — ветряная оспа, корь и т.д. Предполагается, что вирусы изменяют антигенную структуру тромбоцитов как в результате взаимодействия с мембранными белками (гликопротеинами), так и вследствие непосредственной фиксации на поверхности тромбоцитов. В результате происходит выработка антител против измененных тромбоцитарных гликопротеинов либо перекрестное взаимодействие собственно противовирусных антител с фиксированными на тромбоцитах вирусными частицами. Впервые связь ВГС-инфекции с тромбоцитопенией была обнаружена, когда удалось в отмывках эритроцитах обнаружить РНК ВГС. При этом связывание вируса с тромбоцитами может индуцировать либо формирование новых антигенов на поверхности тромбоцита, либо изменять конформацию тромбоцитарных гликопротеинов. И то и другое приводит к образованию антитромбоцитарных антител [2, 5, 6].

Действие вируса на клетки-предшественники тромбоцитопоэза. Доказана репликация вируса в клетках-предшественниках тромбоцитопоэза, в частности, мегакариоцитах [1].

Тромбоцитопения, связанная с лечением α -интерферонами. Лекарственная тромбоцитопения может быть вызвана самыми разными препаратами, в т.ч. интерферонами. Основной механизм развития — разрушение тромбоцитов комплементом, который активируется реакцией препарата с антителами против него. Препарат, вызвавший тромбоцитопению, отменяют, после чего уровень тромбоцитов нормализуется за несколько суток [5, 6].

Для дифференциальной диагностики иммунного и неиммунного механизма тромбоцитопении исследуют уровень антитромбоцитарных антител, растворимого гликокалицина, проводят исследование миелограммы [4, 5].

Как указывалось выше, формирование антител у больных с ХВГС возможно в результате изменения вирусом мембранных гликопротеинов.

В последние годы для оценки оборота тромбоцитов в крови был предложен метод определения плазменного гликокалицина. Это крупный экстрацеллюлярный фрагмент ГП Ib тромбоцитов (рецептор к фактору Виллебранта), отщепляемый от них при действии протеаз, в частности, одной из внутриклеточных Ca^{+2} -зависимых протеаз (кальпаин) тромбоцитов. Было показано, что концентрация гликокалицина отражает общий оборот тромбоцитов в кровотоке и зависит как от общего количества тромбоцитов в крови, так и от скорости их разрушения. Количество гликокалицина снижается при тромбоцитопениях, обусловленных сниженной продукцией тромбоцитов, но не изменяется (либо незначительно возрастает) при иммунных тромбоцитопениях. В последнем случае резко возрастает так называемый гликокалицинозный индекс, т.е. отношение содержания плазменного гликокалицина к количеству тромбоцитов. Таким образом, определение гликокалицина помогает различить иммунную тромбоцитопению от тромбоцитопении, вызванной угнетением продукции тромбоцитов в костном мозге.

Для коррекции тромбоцитопении у больных с хроническими поражениями печени на сегодняшний день в Украине предложены препараты мультинутриентного функционально-пептидного комплекса (МНФК), относящиеся к группе специального диетического питания. Они представлены двумя формами — жидкой (Грин Микс) и сухой (Грин Про). Получают препараты путем переработки природного сырья (перепелиное мясо, спирулина, кумыс, зародыши пшеницы и др.) с помощью специальной технологии "Grinization". Это оригинальный принцип низкотемпературной многоступенчатой переработки, который позволяет разделять и концентрировать пептидные фракции, витамины, ферменты в природной конфигурации. При применении МНФК "Гринизация" отмечены следующие терапевтические эффекты: противовоспалительные, иммуномодулирующие, а также цитопротекторное, антиоксидантное, апоптозомодулирующее действие. У больных с различными поражениями печени (хронические вирусные гепатиты, циррозы, аутоиммунные гепатиты, болезнь Коновалова-Вильсона и др.) отмечено повышение уровня тромбоцитов на фоне применения комплекса "Гринизация".

В клинике кафедры инфекционных болезней Национального медицинского университета за период 2006-2007 гг. находилось под наблюдением 23 больных с ХВГС, имеющих тромбоцитопению до начала проведения ПВТ. Уровень тромбоцитов колебался от $28 \times 10^6 / \text{л}$ до $126 \times 10^6 / \text{л}$ (среднее значение тромбоцитов составило $97,46 \pm 9,5$). У 5 (21,8%) больных уровень тромбоцитов был менее $80,0 \times 10^6 / \text{л}$. Распределение больных в зависимости от генотипа вируса представлено на следующей диаграмме (см. рис.).

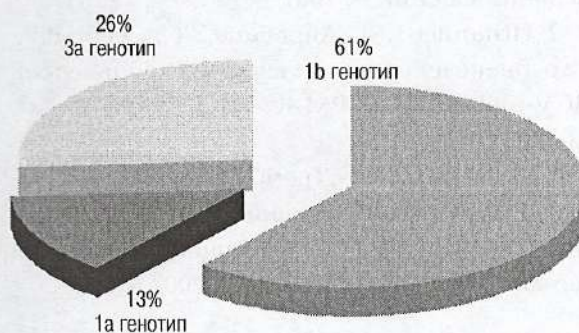


Рис. Удельный вес больных ХВГС и тромбоцитопенией с различными генотипами вируса

1b-генотип зареєстрований у 14(61%) больних, 1a-генотип — у 3 (13%) больних і 3a — у 6 (26%) больних. Сопутуюча жирова інфільтрація печінки виявлена у 8 больних, з них у 3 (37,5%) відзначалися явища метаболічного синдрому з змінами фракцій тригліцеридів в крові, підвищенням рівня глікозилизованого гемоглобіна. У всіх больних не було клінічних ознак циррозу печінки. Всі пацієнти до проведення ПВТ отримували препарат Грін-Мікс і Грін-Про в стандартних дозуваннях з метою стабілізації рівня тромбоцитів. У всіх больних відзначалася нормалізація рівня тромбоцитів в середньому в течение 14 днів з моменту початку прийому препарату. 7-ми (30,5%) з спостережуваних больних почали внаслідок ПВТ. При цьому прийом препарату не припинявся. У всіх больних, отримуваних ПВТ, спостерігалося зниження рівня тромбоцитів, у 2(28,6%) терапію довелося припинити. Однак 5 (71,4%) больних отримали можливість пройти повний курс ПВТ, при цьому прийом препаратів Грін Мікс і Грін Про припинили в кінці 3-го місяця лікування. Після досягнення вірусологічного відгуку на лікування кількість тромбоцитів на фоні проводимої ПВТ в подальшому не знижувалася, хоча і залишалася на показателях нижче норми (середнє кількість складало $72,3 \pm 4,1 \times 10^6 / \text{л}$). При цьому у больних з метаболічним синдромом відзначена нормалізація показателів

ліпидного обміну і глікозилизованого гемоглобіна, артеріального тиску, а суб'єктивно відзначалося значне покращення самопочуття.

При використанні препаратів Грін Мікс і Грін Про відзначені наступні закономірності:

- чим нижче було початкове кількість тромбоцитів, тим більш помітним їх підвищення при прийомі препаратів групи "Грінізація" (наприклад, $27 \times 10^6 / \text{л} \rightarrow 280 \times 10^6 / \text{л}$);
- у больних з вираженою жирова інфільтрація печінки відзначалося більш повільне і менш високе підвищення рівня тромбоцитів;
- отриманий ефект не залежав від генотипу вірусу гепатиту С.

Висновки

1. Тромбоцитопенія є важливим фактором, що перешкоджає початку ПВТ у больних з ХВГС.
2. Для стабілізації рівня тромбоцитів до початку ПВТ добре зарекомендувалися препарати групи "Грінізація", тим більш що тромбоцитопенія на сьогоднішній день в Україні не існує.
3. Діяння препарату не залежить від генотипу вірусу гепатиту С, але в певній мірі залежить від супутуючого ураження печінки в формі жирової інфільтрації.
4. Особливості дії препарату на фоні ПВТ потребують подальшого дослідження.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Вовк А.Д. Клінічні проблеми і лікування хворих на хронічний гепатит С // Український медичний вісник. — 2007. — №1, — С.50-54.
2. Ігнатова Т.М., Апросина З.Г., Серов В.В., і др. Внепеченочні прояви хронічної HCV-інфекції // РМЖ. — 2001. — № 2: — С. 13-18.
3. Маєвська М.В. — Тромбоцитопенія на старті протівовірусної терапії хронічного гепатиту С. — Матеріали конференції "Гепатологія сьогодні", Москва, 19-22 квітня 2007 року.
4. Чайлахян Р.К., Герасимов Ю.В., Куралесова А.И. і др. Пролиферативні і дифференційовані потенції індивідуальних клоногенних стромальних клітин-предшественників КМ // Известия АН. — 2001. — Сер. біол. — №6.
5. Шерлок Ш., Дулі Дж. Заболевания печени и желчных путей. М.: Гэотар Медицина, 1999.
6. Freeman AJ, Marinos G, French RA, AR, Lloyd. Immunopathogenesis of hepatitis C virus infection. Immunol Cell Biol 2001;79:515-536.

УДК:616.155.294:161.36-002-022:578.891

О.А. Голубовська

**ТРОМБОЦИТОПЕНІЯ, ЩО ВИНИКАЄ ПРИ
ВІРУСНОМУ ГЕПАТИТІ С ТА МОЖЛИВОСТІ
ЇЇ КОРЕКЦІЇ МНФК "ГРИНІЗАЦІЯ"**

У роботі розглянуті причини виникнення та механізми розвитку тромбоцитопенії при хронічному вірусному гепатиті С. Проаналізований особистий досвід застосування препарату Гринізація з метою корекції тромбоцитопенії, що виникли у хворих на хронічний вірусний гепатит С, у т.ч. спровокованих застосуванням протівірусної терапії.

UDC: 616.155.294:161.36-002-022:578.891

O.A. Golubovskaja

**THROMBOCYTOPENIA AT A VIRUS HE-
PATITES C AND OPPORTUNITIES OF ITS
CORRECTION OF "GREENEZATION"**

In article the reasons of occurrence and mechanisms of development thrombocytopenia are considered. It is submitted chronic virus hepatitis own experience of application of preparation Greenezation for correction of thrombocytopenia, arisen at patients with a chronic virus hepatitis C, including provoked by application antiviral therapies.