



Е. Г. Манжалій<sup>1</sup>, О. М. Бака<sup>2</sup>, В. Є. Кондратюк<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

<sup>2</sup> Лікарня для вчених НАН України, Київ

## Тромбоцитопенія при хронічних захворюваннях печінки

Наведено сучасні дані щодо тромбоцитопенії як одного з гематологічних виявів тяжких стадій хронічних захворювань печінки, що є особливо важливим з клінічної точки зору у хворих на вірусний цироз печінки як потенційних кандидатів для протівірусної терапії. Тромбоцитопенію можна розглядати не лише як один з маркерів тяжкості ураження печінки і вираженості фіброзу, а і як предиктор формування вірусологічної відповіді при проведенні протівірусної терапії у хворого на хронічний гепатит С, що потребує зміни правил моніторингу зазначеного показника у цих пацієнтів. Клінічне значення тромбоцитопенії полягає в її впливі на тактику ведення хворих на хронічні захворювання печінки. Розроблення й упровадження в клінічну практику препаратів, які коригують тромбоцитопенію, дасть змогу спростити діагностичні та лікувальні заходи у хворих на хронічні захворювання печінки і поліпшити прогноз.

**Ключові слова:** вірусний гепатит С, гіперспленізм, елтромбопаг, протівірусна терапія, тромбопоетин, тромбоцитопенія, цироз печінки.

Тромбоцитопенія (зниження кількості тромбоцитів менше ніж  $150\,000\text{ мкл}^{-1}$ ) — одне з найчастіших гематологічних порушень у хворих з хронічними захворюваннями печінки (ХЗП) [11, 21]. Розповсюдженість та тяжкість тромбоцитопенії (ТП) визначається як етіологією ураження печінки, так і активністю патологічного процесу та вираженістю фіброзу [1]. ТП виявляють у 52 % випадків фульмінантного гепатиту і лише в 16 % випадках гострого гепатиту. У хворих на ХЗП її діагностують у 6 % хворих з фіброзом F0–F2 за шкалою Metavir і у 64–76 % хворих на стадії цирозу печінки (ЦП) [24]. Незважаючи на відсутність даних щодо впливу етіології захворювання на частоту розвитку ТП, у низці досліджень виявлено, що вона спостерігається частіше і ступінь її тяжкості вищий у хворих на цироз печінки ЦП вірусної етіології [3].

Залежно від кількості тромбоцитів у периферичній крові виділяють такі ступені тяжкості ТП:

- помірний ( $75\,000\text{—}150\,000\text{ мкл}^{-1}$ );
- тяжкий ( $10\,000\text{—}75\,000\text{ мкл}^{-1}$ );
- вкрай тяжкий (менше ніж  $10\,000\text{ мкл}^{-1}$ ).

Відомо, що ТП — рідкісне тяжке небажане явище при проведенні протівірусної терапії (ПВТ). ТП може бути самостійним клінічним виявом за-

хворювання печінки. Установлено, що ТП — один з перших виявів тривало прогресуючого ХЗП [1], що може бути зумовлено розвитком синдрому гіперспленізму внаслідок порталльної гіпертензії. Тяжкість ТП залежить від тривалості патологічного процесу в гепатобіліарній системі. При низці гострих уражень печінки також відзначають клінічно значущі зміни клітинного складу периферичної крові. Клінічне значення ТП полягає в розвитку ускладнень у хворих на хронічний гепатит С (ХГ-С), основним з яких є підвищений ризик розвитку кровотеч при проведенні деяких неінвазивних діагностичних та лікувальних маніпуляцій (пункційна біопсія печінки, ендоскопія, трансплантація печінки) [29]. При ретроспективному аналізі 60 тис. пацієнтів з ХЗП у США наявність ТП виявлено у 4 % хворих на ХГ-С, з них у 27 % мали місце клінічні вияви у вигляді кровотеч, 9 % з них потребували переливання тромбоцитарної маси [10]. Крім того, клінічно значущі кровотечі виникають у 0,35–0,50 % пацієнтів при проведенні пункційної біопсії печінки, яка є основним методом визначення стадії фіброзу. Наявність ТП — протипоказання для пункційної біопсії печінки, що не дає змоги морфологічно довести діагноз у цієї категорії пацієнтів [1].

Ще один аспект клінічного значення ТП полягає у можливості прогнозу ефективності ліку-

Таблиця 1. Частота стійкої вірусологічної відповіді та рецидивів залежно від вихідного ступеня тромбоцитопенії і генотипу вірусу, %

Генотип		Кількість тромбоцитів, мкл <sup>-1</sup>				Усі пацієнти
		< 100 000	100 000–150 000	150 000–200 000	> 200 000	
1	СВВ	16,4	27,5	44,9	47,7	44,0
	Рецидив	50,0	23,1	21,6	20,2	21,9
2	СВВ	33,3	62,5	86,5	75,9	77,2
	Рецидив	50,0	23,1	8,2	10,1	12,0
3	СВВ	33,3	57,1	66,8	71,6	68,1
	Рецидив	50,0	25,3	14,8	9,2	12,7
Усі пацієнти	СВВ	21,1	39,9	57,1	58,1	55,1
	Рецидив	44,8	29,6	17,0	14,5	17,0

вання пацієнтів ХГ-С. Останні дані свідчать про те, що рівень тромбоцитів у хворих на ХГ-С перед початком ПВТ є предиктором формування стійкої вірусологічної відповіді (СВВ) на лікування. Так, аналіз даних 2749 пацієнтів показав, що зі збільшенням тяжкості ТП у пацієнтів перед початком лікування зменшується кількість СВВ і зростає частота рецидивів [2, 18] (табл. 1).

### Патогенез тромбоцитопенії

У патогенезі ТП можна виділити два основних механізми: підвищене руйнування тромбоцитів і порушення їх утворення (рис. 1).

Підвищене руйнування тромбоцитів пов'язане із синдромом гіперспленізму та аутоімунними порушеннями [27]. Під гіперспленізмом розуміють синдром, зумовлений наявністю портальної гіпертензії при ЦП, унаслідок чого відбувається затримка та руйнування формених елементів крові в гіпертрофованій селезінці, при цьому ТП є найчастішим варіантом цитопенії [24]. Гіперспленізм, як вияв ЦП, не є єдиним чинником розвитку ТП, оскільки вона спостерігається також у пацієнтів без ЦП [21].

В основі аутоімунного механізму руйнування тромбоцитів лежить утворення антитромбоцитарних антитіл, спрямованих проти поверхневих антигенів тромбоцитів, що найчастіше спостерігається при хронічних захворюваннях печінки аутоімунної та вірусної етіології [22]. Зв'язування цих антитіл з тромбоцитами призводить до того, що імунна система організму сприймає їх як чужорідні об'єкти і спричиняє їх поглинання клітинами ретикулоендотеліальної системи в печінці та селезінці [6]. Аналогічний імунний механізм працює і при ХГ-С, коли в розвитку ТП основну роль відіграють антитіла, які утворюються у відповідь на появу в крові тромбоцитів, зв'язаних поверхневими антигенами з віріоном HCV [29]. Описано випадки, коли аутоімунні порушення призводили до ТП зі швидким зменшенням рівня тромбоцитів менше ніж 30 000 мкл<sup>-1</sup> протягом перших 8 тиж лікування, що потребувало призначення глюкокортикостероїдів [9].

Порушення утворення тромбоцитів пов'язане з пригніченням кістковомозкового кровотворення, а також зі зниженням активності та рівня тромбопоєтину (ТПЕ). Пригнічення кістково-

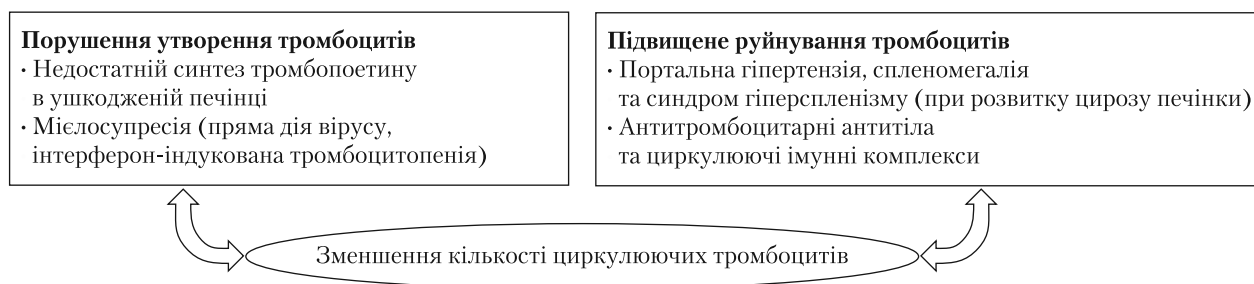


Рис. 1. Основні механізми розвитку тромбоцитопенії при хронічному гепатиті С

мозкового кровотворення — одна з частин причин ТП при вірусних захворюваннях печінки внаслідок прямої дії вірусів або в результаті ПВТ [17]. Мієлосупресія виникає також при інших інфекціях (вірус Епштейна — Барр, ВІЛ, парвовірус) та алкогольному ураженні печінки [5, 11]. Мегакаріюцити зазнають пряму атаку вірусу чи токсичного агента, що призводить до зниження продукції тромбоцитів [7]. У низці досліджень доведено кореляційний зв'язок між зниженням вірусного навантаження при ПВТ і підвищенням кількості тромбоцитів, що доводить вірус-індукований характер ТП у хворих на ХГ-С [10, 29].

Печінка — основний орган, де відбувається синтез ТПЕ, роль якого полягає у регулюванні дозрівання і диференціювання мегакаріюцитів у тромбоцити в кістковому мозку. Дослідження *in vitro* показали, що на відміну від великої кількості цитокінів, які беруть участь у регуляції кровотворення, ТПЕ виявляє вплив на всі стадії диференціювання мегакаріюцитів і синтез тромбоцитів [14, 30] (рис. 2).

У хворих на ЦП унаслідок зниження кількості нормально функціонуючих гепатоцитів виникає недостатність ТПЕ, зменшується його активність [29]. У дослідженні L. Adinolfi та співавт. (2001) встановлено обернено пропорційний зв'язок між рівнем ТПЕ і стадією фіброзу печін-

ки, про що свідчить мінімальна його концентрація в сироватці крові у хворих на ЦП [3]. Виявлено достовірне підвищення рівня ТПЕ після проведення ортотопічної трансплантації печінки у хворих на ЦП, що може свідчити про недостатній синтез ТПЕ до трансплантації печінки у пацієнтів цієї категорії [2].

### Клінічне значення тромбоцитопенії

ТП при ХЗП досить рідко є причиною кровотечі, але може розглядатися як несприятливе тло, яке підвищує ризик кровотечі, особливо у хворих з вихідною коагулопатією внаслідок порушення синтетичної функції печінки [24]. Тому тяжка ТП разом із тяжкістю ураження печінки — несприятливі прогностичні чинники ризику кровотечі та летального наслідку, наприклад, у хворих з варикозно дилатованими венами стравоходу [11].

ТП середнього ступеня тяжкості може обмежувати проведення у хворих на ХЗП інвазивних діагностичних та лікувальних процедур, протівірусної терапії [24]. У деяких пацієнтів ТП може бути серйозною перешкодою для проведення протівірусної терапії (її початку чи продовження). Відомо, що у хворих з тяжкою стадією фіброзу при інтерферонотерапії частіше спостерігається тяжка ТП, що потребує корекції дози препарату або навіть тимчасового припинення лікування. В одному з досліджень зазначено, що при призначенні пегільованого інтерферону- $\alpha$  при ХГ-С 6% хворих були виключені з протоколу внаслідок вихідної тяжкої ТП, 20% — потребували корекції дози, ще 3% — повністю припинили лікування.

### Методи корекції тромбоцитопенії

Розвиток медичної науки сприяє вдосконаленню підходів до лікування ТП при ХЗП. Поряд із замісною терапією, хірургічними методами, такими як спленектомія, емболізація селезінкової артерії, останнім часом широке поширення отримали фармакологічні методи корекції ТП. З огляду на високий ризик розвитку різних ускладнень при оперативних методах лікування, фармакотерапію можна розглядати як найперспективніший шлях лікування ТП.

Трансфузію тромбоцитарної маси тривалий час вважають золотим стандартом для корекції ТП, особливо у разі розвитку невідкладних станів. Це найбільш швидкий метод збільшення вмісту тромбоцитів (на 10 000–20 000 мкл<sup>-1</sup> за одне переливання) та ефективного зниження ризику розвитку кровотечі [11, 27]. Цей метод зазвичай застосовують перед призначенням діагностичних і терапевтичних процедур, хірур-

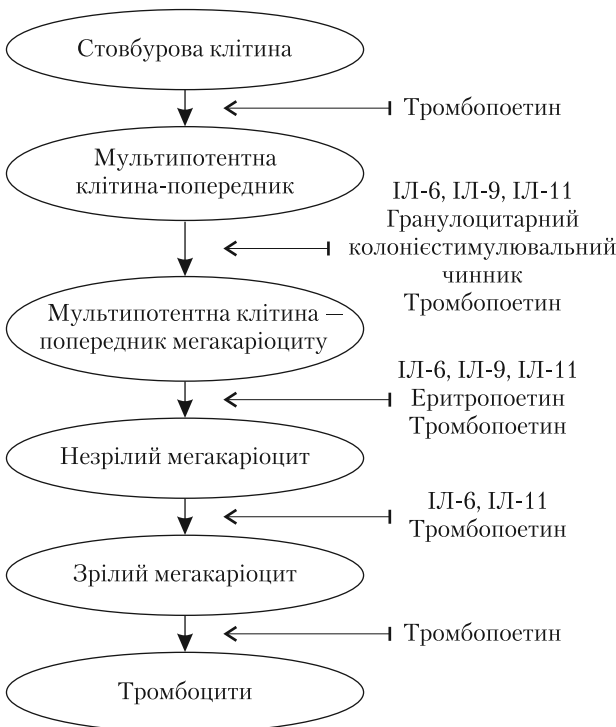


Рис. 2. Роль тромбопоетину в утворенні тромбоцитів

гічних втручань у пацієнтів з ТП. Згідно з рекомендаціям Американського товариства клінічної онкології, Британського комітету стандартів у гематології та Американського товариства анестезіологів, рівень тромбоцитів, при якому показане профілактичне переливання тромбоцитарної маси, становить менше ніж  $50\,000\text{ мкл}^{-1}$  для інвазивних процедур у пацієнтів з ЦП і  $50\,000\text{—}10\,000\text{ мкл}^{-1}$  для проведення пункційної біопсії печінки [24]. Проте високий ризик (близько 30%) виникнення інфекційних та імунних ускладнень, технічні проблеми (необхідність переливання тромбоцитарної маси протягом 3 днів після заготовлення) зменшують ефективність і обмежують застосування цього методу для лікування ТП [11].

Спленектомію з лапаротомією через високий ризик тяжких ускладнень у пацієнтів із ХЗП і синдромом гіперспленізму для корекції цитопенії, і зокрема ТП, нині не застосовують. Є дані про застосування лапароскопічної спленектомії у хворих на ЦП класу А за класифікацією Чайлда — П'ю, що сприяло 6-разовому збільшенню кількості тромбоцитів (у середньому з  $55\,000$  до  $439\,000\text{ мкл}^{-1}$ ), яка зберігалася протягом 18 міс. Отримані результати дали змогу провести стандартну ПВТ і досягнути СВВ у 3 із 11 пацієнтів [15, 25].

Тотальну емболізацію судин паренхіми селезінки використовували як один з перших способів хірургічного лікування гіперспленізму, але через часті ускладнення (кровотечі, гнійні процеси в селезінці та черевній порожнині) її перестали застосовувати. Нині проводять часткову (30—50% паренхіми) емболізацію селезінки, метою якої є зменшення секвестрації тромбоцитів за рахунок зменшення об'єму органа [11, 27], що дає змогу в більшості випадків уникнути зазначених ускладнень [2]. У літературі наводяться дані про позитивний досвід застосування превентивної емболізації селезінкової артерії у хворих на ХГ-С з метою профілактики ТП, як небажаного явища при проведенні стандартної ПВТ [15].

Фармакотерапія для корекції ТП спочатку передбачала використання інтерлейкіну-11 (ІЛ-11) як у онкохворих, так і у хворих на ХГ-С при проведенні ПВТ. Нині ІЛ-11 схвалено у США для лікування тяжкої ТП у хворих, які отримують хіміотерапію [11]. За деякими даними, застосування ІЛ-11 у пацієнтів з ЦП протягом 10 днів сприяло незначному підвищенню кількості тромбоцитів, починаючи з 4-ї доби терапії, з поверненням до вихідних значень до 19-ї доби [2]. Проте через низку небажаних явищ, таких як затримка рідини, анемія, набряки, аритмія, застосування

його обмежено. Велика частота і тяжкість небажаних явищ при використанні інших цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-3, ІЛ-6) робить їх клінічне застосування недоцільним, незважаючи на доведену ефективність та стимулювальний вплив на тромбоцитарний паросток кровотворення [11].

Останнім часом активно обговорюється можливість застосування при ТП препарату елтромбопаг і роміпlostім — пероральних агоністів рецептора ТПЕ, який досліджували для лікування ТП різної етіології, наприклад при хронічній ідіопатичній тромбоцитопенічній пурпурі, на тлі хіміотерапії в онкології. Попередні дані свідчать про те, що елтромбопаг ефективний як щодо підвищення кількості тромбоцитів, так і щодо зниження ризику кровоточивості, що може бути доцільним у клінічній практиці [45].

Елтромбопаг — пероральний низькомолекулярний непептидний фактор росту тромбоцитів, який діє як агоніст рецептора тромбопоетину. Зв'язування елтромбопага з трансмембранним доменом рецептора тромбопоетину активізує внутрішньоклітинні шляхи передачі сигналу, які стимулюють проліферацію і диференціювання мегакаріоцитів у клітинах-попередниках кісткового мозку, підвищення кількості тромбоцитів залежно від дози у здорових осіб і хворих з хронічною ідіопатичною тромбоцитопенічною пурпурою [4]. Елтромбопаг схвалений FDA для лікування дорослих з ідіопатичною тромбоцитопенічною пурпурою. Його вводять перорально в дозі від 25 до 75 мг/добу (нижчі дози застосовують у пацієнтів азіатського походження). Однією з потенційних переваг елтромбопагу на відміну від іншого ТПЕ пептиду роміпластину є те, що елтромбопаг можна призначати перорально. Відзначено хорошу переносність при його застосуванні в дозах 30, 50 і 75 мг/добу у хворих на вірусний ЦП класу А за класифікацією Чайлда — П'ю з наявною тромбоцитопенією ( $20\,000\text{—}70\,000\text{ мкл}^{-1}$ ). Рідкісними небажаними явищами були нудота, головний біль, діарея. Найкращі результати (підвищення рівня тромбоцитів понад  $100\,000\text{ мкл}^{-1}$  у 90% випадків протягом 28 днів застосування) отримано при застосуванні дози 75 мг/добу. В середньому відзначено 4-разове підвищення рівня тромбоцитів у клінічному аналізі крові [1]. Отримані дані можуть свідчити про те, що застосування елтромбопагу для збільшення і підтримання вмісту тромбоцитів перед початком і протягом ПВТ у хворих на ХГ-С може бути методом вибору, що дасть змогу лікарям та пацієнтам уникнути зниження дози протівірусних препаратів та скорочення тривалості терапії, необхідної для досягнення СВВ.

Таблиця 2. Зміна режиму протівірусної терапії залежно від вираженості тромбоцитопенії

ПегІФН	Кількість тромбоцитів, мкл <sup>-1</sup>	Рекомендована дія
ПегІФН-2а	< 50 000	Зниження дози на 50 %
	< 25 000	Припинення терапії
ПегІФН-2b	< 80 000	Зниження дози на 50 %
	< 50 000	Припинення терапії

Останнє дослідження показало, що призначення елтромбопагу перед плановими інвазивними процедурами порівняно з плацебо зменшило потребу в переливанні тромбоцитів у пацієнтів з ХЗП, з частотою переливання тромбоцитів 28 і 81 % відповідно [4]. Проте є повідомлення, що з використанням елтромбопагу пов'язане збільшення випадків портального тромбозу порівняно з плацебо (4 та 1 % відповідно) [4].

ІЛ-11 і ТПЕ-міметики є альтернативними інструментами для неінвазивного лікування ТП унаслідок ЦП, проте докази щодо їх здатності зменшувати ступінь ТП ґрунтуються на досвіді лікування пацієнтів з ідіопатичною тромбоцитопенічною пурпурою. Необхідні додаткові дослідження їх ефективності та безпечності для лікування ТП унаслідок ЦП.

Роміплостім — це речовина з молекулярною масою 60 кДа, яка складається з чотирьох ТПЕ-міметичних пептидів, прикріплених за допомогою гліцину до важкого ланцюга Fc-молекули імуноглобуліну G [45]. У низці робіт доведено, що цей препарат збільшив кількість тромбоцитів як у здорових осіб [46], так і у пацієнтів з імунною тромбоцитопенією (ІТП) та мієлодиспластичним синдромом (МДС) [12, 13, 23]. У пацієнтів на ХЗП і тяжкою тромбоцитопенією, яка виникла внаслідок HCV-інфекції, доопераційне призначення роміплостіму збільшило кількість тромбоцитів до рівня, достатнього для проведення планових хірургічних втручань без епізодів післяопераційних кровотеч [20]. Роміплостім нині схвалено FDA лише для лікування хронічної ІТП у дорослих. Його вводять 1 раз на тиждень у вигляді підшкірної ін'єкції в дозі від 1 до 10 мг/кг маси тіла.

На різних стадіях клінічних випробувань перебувають ще кілька агоністів рецептора тромбопоетину. АКР-501 — низькомолекулярний пероральний агоніст рецептора тромбопоетину, який характеризується дозозалежним ефектом і в максимальному дослідженому дозуванні при-

водить до майже 3-разового збільшення кількості тромбоцитів у здорових осіб.

Молекула AMG складається з двох ідентичних пептидів, ковалентно пов'язаних з людським імуноглобуліном, що забезпечує тривалий період напіввиведення. Одноразове підшкірне введення препарату сприяє збільшенню кількості тромбоцитів до 5-ї доби, а максимальне значення досягається до 12–15-ї доби [46].

РЕГ-ТРОmp — пегільований агоніст рецептора тромбопоетину. В дослідженнях *in vitro* його молекула показала ефективність у пікомолярних концентраціях, а внутрішньовенне введення здоровим добровольцям сприяло дозозалежному збільшенню кількості тромбоцитів і досягненню максимальних значень до 10–12-ї доби [1].

Дослідження свідчать про те, що у хворих на ХГ-С з прогресуючим фіброзом або ЦП зменшення дози пегільованого інтерферону (ПегІФН) може мати несприятливе значення у плані прогнозу СВВ на лікування [19, 25].

Відповідно до інструкцій лікарських препаратів (ПегІФН-2а і ПегІФН-2b) [17, 18] рекомендується зниження дози на 50 % при вмісті тромбоцитів нижче за 50 000 мкл<sup>-1</sup> для ПегІФН-2а та 80 000/мкл при використанні ПегІФН-2b і відміна ПВТ при зниженні вмісту тромбоцитів нижче ніж 25 000 і 50 000 мкл<sup>-1</sup> відповідно (табл. 2). Проте таке зниження дози, особливо в перших 12 тижнів ПВТ супроводжується зниженням ймовірності досягнення СВВ [8, 19].

При порівнянні двох груп пацієнтів, які отримували ПВТ у вигляді стандартної комбінації ПегІФН/рибавірин і монотерапію ПегІФН, отримано дані про достовірне зниження частоти СВВ в обох групах при зниженні сумарної отриманої дози ПегІФН на 20 %.

## Висновки

Таким чином, для хворих на ХЗП притаманне часте (від 6 до 76 %) формування такого загрозливого ускладнення, як ТП. Ступінь тяжкості та частота ТП визначаються генезом ХЗП, активністю і тривалістю патологічного процесу, а також віком та наявністю супутньої патології у хворого. Ключовими механізмами розвитку ТП при ЦП є секвестрація тромбоцитів у селезінці та зниження утворення ТПЕ у печінці. ТП є непрямим маркером, що дає змогу визначати вираженість фіброзу печінки.

ТП визначає тактику ведення хворих на ХЗП. Хірургічне лікування ТП обмежене через його інвазивність і високу частоту ускладнень. Для ТП, спричиненої секвестрацією тромбоцитів у селезінці, ефективною є превентивна емболіза-

ція селезінкової артерії або лапароскопічна спленектомія на відміну від ТП у хворих на ЦП.

Синдром ТП є не лише гематологічним виявом тяжких стадій ХЗП, а й критерієм, який визначає корекцію дози (від зниження до припинення) ПВТ у пацієнтів з ЦП вірусної етіології. ТП є предиктором формування вірусологічної відповіді при проведенні ПВТ у хворих на ХГ-С.

Не існує зв'язку між частотою кровотеч і вираженістю синдрому ТП: ризик розвитку кровотечі навіть при ТП тяжкого ступеня є вкрай

низьким, що потребує перегляду чинних рекомендацій щодо модифікації доз ПегІФН при проведенні ПВТ.

Для ТП, спричиненої зниженням продукції ТПЕ, агоністи рецептора тромбопоєтину і ТПЕ-міметики є альтернативним інструментом неінвазивної терапії у хворих на ХЗП, проте це потребує подальших досліджень.

Розроблення й упровадження в клінічну практику препаратів, які коригують ТП, дасть змогу оптимізувати діагностику та лікування хворих на ХЗП.

## Список літератури

1. Абдуллаев С. М. Тромбоцитопения при хронических заболеваниях печени // *Клин. гепатол.* — 2008. — № 4 (1). — С. 40—44.
2. Бакулин И. Г., Шарабанов А. С., Моляренко Е. В. // *Экспер. и клин. гастроэнтерол.* — 2010. — № 5. — С. 52—58.
3. 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.
4. Afdhal N.H., Giannini E.G., Tayyab G. et al. Eltrombopag before procedures in patients with cirrhosis and thrombocytopenia // *N. Engl. J. Med.* — 2012. — Vol. 367. — P. 716—724.
5. Curry M., Afdhal N. Use of growth factors with antiviral therapy for chronic hepatitis C // *Clin. Liver Dis.* — 2005. — N 9. — P. 439—451.
6. 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 // *Hepatology Res.* — 2002. — Vol. 24. — P. 23—33.
7. Espanol I, Gallego A, Enriquez J. et al. Thrombocytopenia associated with liver cirrhosis and hepatitis C viral infection: role of thrombopoietin // *Hepatogastroenterol.* — 2000. — Vol. 47. — P. 1404—1406.
8. 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.
9. Fujii H., Kitada T., Yamada T. et al. Life-threatening severe immune thrombocytopenia during alpha-interferon therapy for chronic hepatitis C // *Hepatogastroenterol.* — 2003. — Vol. 50. — P. 841—842.
10. Garcia-Suarez J., Burgaleta C., Hernanz N. et al. HCV-associated thrombocytopenia: clinical characteristics and platelet response after recombinant-2b-interferon therapy // *Br. J. Haematol.* — 2000. — Vol. 110. — P. 98—103.
11. Giannini E. Review article: Thrombocytopenia in chronic liver disease and pharmacologic treatment options // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2006. — Vol. 23. — P. 1055—1065.
12. Greenberg P.L., Garcia-Manero G., Moore M. et al. A randomized controlled trial of romiplostim in patients with low- or intermediate-risk myelodysplastic syndrome receiving decitabine // *Leuk Lymphoma.* — 2013. — Vol. 54. — P. 321—328.
13. Kantarjian H., Fenaux P., Sekeres M. A. et al. Safety and efficacy of romiplostim in patients with lower-risk myelodysplastic syndrome and thrombocytopenia // *J. Clin. Oncol.* — 2010. — Vol. 28. — P. 437—444.
14. Kaushansky K. Thrombopoietin // *N. Eng. J. Med.* — 1998. — Vol. 339. — P. 746—754.
15. Kercher K., Carbonell A., Heniford B. et al. Laparoscopic splenectomy reverses thrombocytopenia in patients with hepatitis C cirrhosis and portal hypertension // *Gastrointest. Surg.* — 2004. — N 1. — P. 120—126.
16. Kuter D.J. Thrombopoietin and thrombopoietin mimetics in the treatment of thrombocytopenia // *Ann. Rev. Med.* — 2009. — Vol. 60. — P. 193—206.
17. Lindsay K.L., Trepo C., Heintges T. et al. A randomized, double-blind trial comparing pegylated interferon-2b to interferon-2b as initial treatment for chronic hepatitis C // *Hepatology.* — 2001. — Vol. 34 (2). — P. 395—403.
18. 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-2b and ribavirin: results from the German PEG-IFN-2b observational study // *Hepatology.* — 2009. — Vol. 50 (4). — P. 1032A
19. 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. A 745.
20. Moussa M. M., Mowafy N. Preoperative use of romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic hepatitis C and liver cirrhosis // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2013. — Vol. 28. — P. 335—341.
21. Peck-Radosavljevic M. Thrombocytopenia in liver disease // *Can. J. Gastroenterol.* — 2000. — Vol. 14 (suppl. D). — P. 60—66.
22. 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.
23. Perez Ruixo J.J., Doshi S., Wang Y. M., Mould D. R. Romiplostim dose-response in patients with myelodysplastic syndromes // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 2013. — Vol. 75. — P. 1445—1454.
24. Poordad F. Review article: Thrombocytopenia in chronic liver disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2007. — suppl. 1. — P. 5—11.
25. Roomer R., Hansen B., Janssen H., de Knecht R. 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.
26. Sulkowski M. Management of the hematological complications of hepatitis C therapy // *Clin. Liver Dis.* — 2005. — N 9. — P. 439—451.
27. Trotter J. Coagulation abnormalities in patients who have liver disease // *Clin. Liver Dis.* — 2006. — N 10. — P. 665—678.
28. Wang B., Nichol J.L., Sullivan J.T. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of AMG 531, a novel thrombopoietin receptor ligand // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 2004. — Vol. 76. — P. 628—638.
29. 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.
30. Wolber E.-M., Jelkmann W. Thrombopoietin: the novel hepatic hormone // *News Physiol. Sci.* — 2002. — Vol. 17. — P. 6—10.

Э. Г. Манжалий<sup>1</sup>, Е. М. Бака<sup>2</sup>, В. Е. Кондратюк<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев

<sup>2</sup> Больница ученых НАН Украины, Киев

## Тромбоцитопения при хронических заболеваниях печени

Представлены современные данные о тромбоцитопении как одном из гематологических проявлений тяжелых стадий хронических заболеваний печени, что особенно важно с клинической точки зрения у больных с вирусным циррозом печени как потенциальных кандидатов для противовирусной терапии. Тромбоцитопению можно рассматривать не только как один из маркеров тяжести поражения печени и выраженности фиброза, но и как предиктор формирования вирусологического ответа при проведении противовирусной терапии у больных хроническим гепатитом С, что требует изменений правил мониторинга упомянутого показателя у этих пациентов. Клиническое значение тромбоцитопении заключается в ее влиянии на тактику ведения больных с хроническими заболеваниями печени. Разработка и внедрение в клиническую практику препаратов, корригирующих тромбоцитопению, позволит упростить диагностические и лечебные мероприятия у больных с хроническими заболеваниями печени и улучшить прогноз.

**Ключевые слова:** вирусный гепатит С, гиперспленизм, элтромбопаг, противовирусная терапия, тромбopoэтин, тромбоцитопения, цирроз печени.

E. G. Manzhaliy<sup>1</sup>, O. M. Baka<sup>2</sup>, V. E. Kondratiuk<sup>1</sup>

<sup>1</sup> O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

<sup>2</sup> National Academy of Sciences Institutional Hospital, Kiev

## Thrombocytopenia at the chronic liver diseases

The authors present recent data about thrombocytopenia as one of the hematologic manifestations of severe stages of chronic liver diseases, which is especially important from a clinical point of view in patients with viral cirrhosis, as potential candidates for antiviral therapy. Thrombocytopenia can be considered as not only the marker of severity of the liver disease and fibrosis, but also as a predictor of virological response formation during antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C, which requires changing the rules for the monitoring of this indicator in patients of this category. The clinical significance of thrombocytopenia is in its influence on the management of patients with chronic liver diseases. Development and introduction into clinical practice of the drugs which affect the thrombocytopenia will simplify the diagnostic and therapeutic measures in patients with chronic liver diseases and improve the prognosis.

**Key words:** Hepatitis C, hypersplenism, eltrombopah, antiviral therapy, thrombopoietin, thrombocytopenia, liver cirrhosis.

---

### Контактна інформація

Манжалий Еліна Георгіївна, к. мед. н., лікар вищої категорії, асистент кафедри

02097, м. Київ, вул. Мостицька, 9

E-mail: elinam@ukr.net

Стаття надійшла до редакції 9 червня 2015 р.