

Фокус на тромбоцитопению – новые возможности лечения

Автор: Пресс-служба газеты «Еженедельник АПТЕКА».

Опубликовано: Газета «Еженедельник АПТЕКА», № 1070 (49), 2016.

Эффективный и быстрый механизм для остановки кровотечения в месте повреждения кровеносного сосуда является очень важным для выживания. Определение «гемостаз» охватывает процессы, которые предотвращают кровотечения, когда кровеносный сосуд поврежден, и в то же время поддерживают кровь в сосудах в жидком состоянии. Ключевую роль в поддержании гемостаза играют тромбоциты – маленькие форменные элементы крови размером всего 0,5-3,0 микрона. Однако маленькие – не значит незначительные, так как уменьшение количества тромбоцитов в крови, или тромбоцитопения, может привести к появлению спонтанных кровотечений, которые могут стать серьезным препятствием в лечении основного заболевания. Могут возникать серьезные спонтанные кровотечения в суставы, мышцы, подкожную клетчатку. Появление кровоизлияний на верхней половине туловища, и особенно на лице, слизистой оболочки ротовой полости, в конъюнктиве является прогностически неблагоприятным признаком, свидетельствующим о высокой вероятности кровоизлияния в головной мозг. Именно поэтому разработка современных эффективных препаратов, способных повысить уровень тромбоцитов в крови, является крайне важным для устранения угрозы жизни пациентов с тромбоцитопенией. В этом контексте следует отметить, что в Украине появился первый препарат на основе рекомбинантного тромбопоэтина человека – ЭМАПЛАГ* (EMAPLUG), что является надеждой для больных с тромбоцитопенией на получение современного лечения. Но прежде чем рассказать о действии этого лекарственного средства следует разобраться в том, каким образом обеспечивается нормальное развитие тромбоцитов в организме и какую роль в этом процессе играет тромбопоэтин.

Образование тромбоцитов

Тромбоциты периферической крови являются производными полиплоидных мегакариоцитов костного мозга. В свою очередь, мегакариоцит – крупнейшая костномозговая клетка, которая способна продуцировать 1000-2000 тромбоцитов (Румянцев А.Г., Владимирская Е.Б., 1998). Дисковидные по форме тромбоциты во внесосудистом русле распластаются и выпускают отростки. Способность тромбоцитов к распластыванию и образованию псевдоподий («антенн») имеет большое физиологическое значение. При сворачивании и формировании сгустка крови происходит слияние тромбоцитов и их отростков в общий конгломерат. В одном микролитре крови насчитывается 150-300 тыс. тромбоцитов. Период созревания тромбоцитов длится около 8 суток, а средняя продолжительность пребывания в кровотоке – 9-11 суток. Тромбоциты выполняют ангиотрофическую и адгезивно-агрегационную функции, участвуют в процессах свертывания и фибринолиза, обеспечивают ретракцию кровяного сгустка, способны переносить на своей мембране циркулирующие иммунные комплексы и поддерживать спазм сосудов (Погорелов В.М. и соавт., 2012). Они также поддерживают нормальную структуру и функции микрососудов. Считается, что тромбоциты являются физиологическими «кормильцами» эндотелия. Эндотелиальные клетки поглощают тромбоциты, из которых высвобождаются соединения, необходимые для поддержания структурной целостности и функциональной активности микрососудов (Атаман А.В., 2008).

Уменьшение количества тромбоцитов в объеме периферической крови ниже $150 \cdot 10^9 / \text{л}$ свидетельствует о развитии тромбоцитопении. Однако клинические признаки этой патологии, выражающиеся в повышенной кровоточивости, как правило, появляются в случае уменьшения количества тромбоцитов ниже $50 \cdot 10^9 / \text{л}$. Критическим для появления угрожающих спонтанных кровотечений считается порог – $10-20 \cdot 10^9 / \text{л}$ (Васильев С.А. и соавт., 2014).

В случае уменьшения количества тромбоцитов количество, размер и плоидность мегакариоцитов растет, что способствует повышению уровня образования тромбоцитов. Этот процесс регулируется тромбопоэтином. Впервые термин «тромбопоэтин» принял Е. Келемен (E. Kelemen) в 1958 для описания гуморального медиатора, который отвечал за повышение продукции тромбоцитов при тромбоцитопении. Тромбопоэтин – это гликопротеин, который специфически стимулирует пролиферацию и дифференциацию мегакариоцитов, способствует образованию и высвобождению тромбоцитов, восстановлению тромбоцитов периферической крови, а также восстановлению общего содержания лейкоцитов. При этом тромбопоэтин не влияет на агрегационную способность тромбоцитов и высвобождение биологически активных веществ. Подобно тому, как эритропоэтин стимулирует пролиферацию и дифференцировку клеток эритроцитарного ряда, тромбопоэтин стимулирует пролиферацию и дифференцировку клеток мегакариоцитарного ряда, однако, в

отличие от эритропоэтина, последний еще активизирует зрелые клетки крови, в данном случае тромбоциты. Основными местами образования тромбопоэтина является печень, почки и селезенка (Чеснокова Н.П. и соавт., 2012).

Интересен тот факт, что в первой половине внутриутробного периода развития эмбриона человека местом кроветворения является селезенка и печень. Костный мозг закладывается к концу третьего месяца беременности, но только на четвертом месяце внутриутробного развития в костном мозге образуются лимфоидные элементы, а с пятого месяца возникает дифференцировка костномозгового кроветворения с элементами гранулоцитарного, эритроцитарного и мегакариоцитарного рядов. В костном мозге есть участки так называемого кроветворения индуктивного микроокружения, обеспечивающие эритропоэз, лейкопоэз и тромбоцитопоэз благодаря продукции ростовых факторов – цитокинов (Чеснокова Н.П. и соавт., 2012). Цитокины представляют собой новую самостоятельную систему регуляции основных функций организма человека, существует рядом с нервной и эндокринной регуляцией и связана в первую очередь с поддержанием гомеостаза в случае проникновения патогенов и нарушения целостности тканей. Последние 3 десятилетия клонированы гены большинства цитокинов и получены их рекомбинантные аналоги, полностью повторяющие биологические свойства природных молекул. Будущее цитокиновой терапии связано с генно-инженерными препаратами, получаемыми с применением последних достижений иммунобиотехнологии (Кетлинский С.А. и соавт., 2009). Так, несмотря на то что клиническое применение рекомбинантного тромбопоэтина началось относительно недавно, дальнейшее изучение и внедрение его в медицинскую практику является перспективным (Раимжанов А.Р. и соавт., 2007).

Тромбопоэтин для лечения тромбоцитопении

Обратим внимание на причины возникновения тромбоцитопении. По механизму развития выделяют следующие виды:

- тромбоцитопении, связанные с нарушением образования тромбоцитов: миелотоксические тромбоцитопении (возникают вследствие повреждения кроветворных клеток), дефицитные тромбоцитопении (обусловленные недостаточностью витамина В12 или фолиевой кислоты), дисрегуляторные тромбоцитопении (связанные с нарушением образования тромбопоэтинов – соединений, стимулирующих образование тромбоцитов), тромбоцитопении, связанные с уменьшением плацдарма кроветворения (развиваются при лейкозах и метастазах злокачественных опухолей);
- тромбоцитопении, связанные с повышенным разрушением тромбоцитов. Причинами таких нарушений могут быть: иммунные повреждения, обусловленные антитромбоцитарными антителами к собственным компонентам кровяных пластинок или к лекарственным средствам, адсорбированные на тромбоцитах (идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура), гиперспленизм – гиперфункция селезенки, часто сопровождается спленомегалией (в результате повышения фагоцитарной активности макрофагов происходит интенсивное разрушение всех форменных элементов крови, в том числе и тромбоцитов), механическое повреждение тромбоцитов (происходит при гемангиомах и установлении искусственных клапанов сердца), приобретенные мембранопатии (соматические мутации кроветворных клеток приводят к образованию пулов клеток – эритроцитов, тромбоцитов, гранулоцитов – с дефектами мембраны, в результате чего повышается чувствительность таких клеток к действию комплемента и происходит их разрушения);
- тромбоцитопении потребления. Происходят в результате усиленного использования тромбоцитов для образования тромбов (болезнь Шенляйна-Геноха, Мошковича, ДВС-синдром) (Атаман А.В., 2008).

Открытие и получение рекомбинантной формы тромбопоэтина – фактора роста и развития мегакариоцитов позволило сделать значительный шаг вперед в терапии постхимиотерапевтической тромбоцитопении (Птушкин В.В., 2004). Однако причин тромбоцитопении много, поэтому применение рекомбинантного тромбопоэтина может быть целесообразным и при других состояниях, сопровождающихся тромбоцитопенией. Сейчас к принципам консервативного лечения тромбоцитопении относят терапию ГКС, переливание тромбоцитарной массы и спленэктомия. Одним из современных методов коррекции пониженного уровня тромбоцитов считается применение тромбопоэтина (Могилевец Э.В., 2015).

Сейчас, первым и единственным препаратом на основе рекомбинантного тромбопоэтина человека в Украине является лекарственное средство ЭМАПЛАГ*, который на украинском фармацевтическом рынке представляет

фармацевтическая корпорация «Юрия-Фарм». ЭМАПЛАГ применяют для лечения тромбоцитопении, вызванной химиотерапией у пациентов с солидной опухолью, а также заболеваний у пациентов с уровнем тромбоцитов, ниже $50 \cdot 10^9 / \text{л}$, или в случаях, когда врач считает необходимым увеличить количество тромбоцитов.

Лекарственное средство выпускается в виде раствора для подкожных инъекций. ЭМАПЛАГ применяют с целью увеличения количества тромбоцитов в крови при тромбоцитопении у взрослых пациентов из расчета 300 ЕД/кг массы тела. Препарат имеет удобное применение – 1 подкожная инъекция 1 раз в сутки и короткий срок лечения – до 14 дней.

Установлено, что рекомбинантный тромбопоэтин стимулирует не только рост количества тромбоцитов, но и влияет на их функцию (Раимжанов А.Р. и соавт., 2007). К тому же важной является его способность значительно повышать эффективность других гемопоэтических ростовых факторов, в частности гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Салихов В.В. и соавт., 2012). Поэтому в случае возникновения анемии или лейкопении, связанных с химиотерапией, ЭМАПЛАГ применяют в сочетании с рекомбинантным эритропоэтином или рекомбинантным человеческим гранулоцитарным колониестимулирующим фактором, соответственно.

В Украине ЭМАПЛАГ можно приобрести у дистрибьютора «Медицинский центр «М.Т.К.» или на сайте www.uf.ua.

** По данным Государственного реестра лекарственных средств Украины по состоянию на 06.12.2016 г.*