

Рекомбінантний тромбопоетин людини в терапії тромбоцитопенії

Автор: Т. Чистик.

Опубліковано: Газета «Новини медицини і фармації», № 15 (595), 2016.

Тромбоцитопенії – це група захворювань і синдромів, об'єднаних спільною ознакою: наявністю геморагічного синдрому, що розвивається в результаті зниження числа кров'яних пластинок в периферичній крові до менш $150 \cdot 10^9/\text{л}$ [1]. Вони можуть виступати в якості самостійного захворювання (первинні) або симптому інших захворювань (вторинні); мати гострий перебіг – тривалістю до 6 місяців, з раптовим початком і швидким зниженням кількості тромбоцитів, і хронічне – більше 6 місяців, з поступовим наростанням проявів і зниженням рівня тромбоцитів [1, 2]. Поширеність тромбоцитопенії досить велика, щорічно реєструється виникнення від 10 до 130 нових випадків на 1 млн населення [2].

Тромбоцити, тромбопоетин і їх функції

Кількість тромбоцитів в нормі становить від 150 до 400 тис/мм³. Це найбільш дрібні елементи крові, розмір яких – 3,0-0,5 мікрона. У тромбоцита немає ядра, але є велика кількість гранул різної будови, які називаються грануломером; все негранулярні компоненти цитоплазми відносяться до гіаломер. Плазмолема тромбоцитів містить численні рецептори, що визначають дію речовин, що активують і пригнічують функції тромбоцитів, зумовлюють їх адгезію до ендотелію судин і агрегацію один з одним, забезпечуючи зупинку кровотеч.

Тромбоцити утворюються при фрагментації цитоплазми мегакаріоцитів – величезних поліплоїдних кістковомозкових клітин, що утворюються за допомогою ендомітозу (рис. 1). При цьому відбувається 3-5 циклів подвоєння хромосом без поділу цитоплазми. Після виходу з кісткового мозку приблизно третину тромбоцитів секвеструється в селезінці, а решта дві третини циркулюють в кровотоці 7-10 діб. При зменшенні кількості тромбоцитів число, розмір і плідність мегакариоцитів зростають, що сприяє активізації утворення тромбоцитів [1]. Цей процес регулюється тромбопоетином (ТПО), рецептор якого кодується протоонкогенами MPL. Тромбопоетин – головний фізіологічний регулятор утворення тромбоцитів, експресується переважно в печінці, нирках і в меншій мірі – в стромі кісткового мозку. Діє як потужний стимулятор на всіх стадіях росту і розвитку мегакариоцитів, а також стимулює проліферацію попередників мегакариоцитів і стовбурових кровотворних клітин [6, 7]. Таким чином, тромбопоетин служить основним регуляторним фактором підтримки безпечного рівня тромбоцитів в організмі.

Причини і патогенетичні аспекти тромбоцитопеній

Основні причини тромбоцитопеній:

- перерозподіл тромбоцитів, при якому їх кількість в загальному кровотоці різко знижується;
- підвищена потреба організму в тромбоцитах;
- підвищена деструкція тромбоцитів;
- недостатнє утворення тромбоцитів (знижена продукція) [11].

Вимушений перерозподіл тромбоцитів призводить до їх надлишку в органі депонування - селезінці і нестачі в крові. Розвивається гіперспленізм (при спленоменгалії до 90% тромбоцитів перебуває в селезінці, хоча зазвичай депонується тільки 1/3 цих клітин). Депонування відбувається внаслідок цирозу печінки з портальною гіпертензією, злоякісних патологій кровоносної системи (лімфоми, лейкози), інфекційних хвороб (туберкульоз, малярія, ендокардит), гіпотермії.

При значній втраті тромбоцитів в результаті процесів тромбоутворення виникає підвищена потреба в них. Це відбувається при масивних кровотечах, екстракорпоральній циркуляції (наприклад, при використанні штучної нирки або апарату штучного кровообігу).

Руйнування тромбоцитів – найпоширеніша причина розвитку тромбоцитопенії. Коли виникає підвищена потреба в червоних кров'яних пластинках, кістковий мозок починає працювати в посиленому режимі. Згодом розвивається гіперплазія тканини і збільшується число мегакариоцитів. Але якщо тромбоцити руйнуються швидше, ніж встигають надходити в кровоносне русло нові елементи, виникає тромбоцитопенія.

Клінічно тромбоцитопенії, що виникли в результаті підвищеної деструкції тромбоцитів, по патогенезу поділяють на дві групи: імунологічні та неімунологічні.

Вроджені неімунні причини: прееклампсія у матері, інфекції.

Вроджені імунні причини: ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура (у матері), вплив медикаментів.

Набуті неімунні причини: інфекції, синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВЗ-синдром), медикаменти, гемолітико-уремічний синдром.

Набуті імунні причини: системний червоний вовчак, неходжкінська лімфома, інфекції, медикаменти (хінін, гепарин), тромбоцитопенічна пурпура, ВІЛ-інфекція, посттрансфузійна пурпура, акушерські ускладнення.

При тромбоцитопенічній пурпурі тромбоцитопенія розвивається внаслідок руйнування тромбоцитів за допомогою імунних механізмів. Антитіла до власних тромбоцитам можуть з'являтися через 1-3 тижнів. після перенесених вірусних або бактеріальних інфекцій, профілактичних щеплень, прийому лікарських препаратів при індивідуальній непереносимості, переохолодження або інсоляції, після хірургічних операцій, травм. Утворені антигени осідають на тромбоцитах і індукують імунну відповідь. При цьому тривалість життя тромбоцитів, навантажених антитілами, при тромбоцитопенічній пурпурі знижена до кількох годин замість 7-10 днів в нормі.

При імунній тромбоцитопенічній пурпурі розвиток тромбоцитопенії не приводить до відносного зростання тромбопоетину в крові [8]. На відміну від еритропоетину і гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора, продукція основної фракції тромбопоетину конституціональна [9], тобто він продукується в відносно постійній кількості печінкою і утилізується шляхом з'єднання з рецептором на макрофагах і тромбоцитах. На першому етапі захворювання продукція тромбопоетину підвищена, але підвищено і його руйнування тромбоцитів макрофагами разом з приєднаним ТПО. Збільшення споживання ТПО при стабільній продукції може призводити до зниження його концентрації і ослаблення стимуляції мегакаріоцитів – «фабрики» тромбоцитів [10].

Тромбоцитопенія при ВІЛ-інфекції за своїм патогенезом і клінічним перебігом подібна до імунної тромбоцитопенічної пурпури у неінфікованих пацієнтів. Частота тромбоцитопенії при ВІЛ-інфекції зростає в міру падіння рівня CD4 Т-лімфоцитів і в стадії СНІДу сягає 30-45% [13]. До причин тромбоцитопенії відноситься зниження вироблення тромбоцитів, прискорене їх руйнування, депонування при спленомегалії і поєднання цих факторів [16]. Руйнації тромбоцитів може сприяти лізис, індукований CD8 Т-лімфоцитами [14]. Cole з співавт. першими показали, що мегакаріоцити людини, що несуть рецептори до CD4⁺-лімфоцитів, здатні зв'язуватися з ВІЛ [15]. Vallem з співавт. виявили CXCR-4-Хемокіновий рецептор, відомий як корецептор до ВІЛ на попередників мегакаріоцитів, мегакаріоцитів і тромбоцитах.

Також до причин тромбоцитопенії відноситься зниження вироблення тромбоцитів, прискорене їх руйнування, депонування при спленомегалії і поєднання цих факторів [16]. В кістковому мозку виявляється зниження числа клітин-попередників мегакаріоцитів. У мегакаріоцитів виявлена РНК ВІЛ-1 зі структурними порушеннями [17]. Антитромбоцитарні аутоантитіла виявляються у пацієнтів в різній клінічній стадії, при цьому відсутня кореляція між наявністю антитіл до тромбоцитів і розвитком тромбоцитопенії в ході ВІЛ-інфекції [18]. ВІЛ-специфічні антитіла перехресно реагують з антигенами тромбоцитів gpIIb/IIIa. Очевидно, що молекулярна мімікрія між антигенами ВІЛ gp 160/120 і тромбоцитарними gpIIb/IIIa може обумовлювати руйнування тромбоцитів за цим механізмом [19].

Недостатнє утворення тромбоцитів може бути наслідком пригнічення проліферації клітин кісткового мозку при наявності [1, 11]:

- спадкових захворювань: конституційної панцитопенії (апластична анемія Фанконі) і амегакаріоцитарна тромбоцитопенії з іншими вродженими вадами;
- набутої ізольованої амегакаріоцитарної тромбоцитопенічної пурпури; променевої хвороби; при прийомі цитостатиків (мієлосупресивних препаратів), які роблять безпосередній вплив на червоний кістковий мозок, пригнічуючи його функції, застосування деяких лікарських препаратів (тіазидних діуретиків, інтерферону, естрогенів); при наявності вірусів паротиту, гепатитів А, В, С, ВІЛ; сепсису.

У патогенезі тромбоцитопенії при гепатиті С основним механізмом розвитку тромбоцитопенії є порушення утворення тромбоцитів. Але є і їх підвищене руйнування. Порушення утворення тромбоцитів пов'язане з пригніченням кістковомозкового кровотворення, а також зі зниженням активності та вмісту тромбопоетину внаслідок прямої дії вірусів або в результаті протівірусного лікування [20]. При цьому мегакаріоцити піддаються прямій атаці вірусу або токсичного агента, що веде до зниження продукції тромбоцитів [21]. Крім того, внаслідок зниження числа нормально функціонуючих гепатоцитів при даній патології виникає недостатність тромбопоетину і зменшується його активність [20]. Також часто при вірусному гепатиті С відбувається вироблення антитіл до вірусу. Антитіла зв'язуються з тромбоцитами, а імунна система сприймає їх як чужорідний об'єкт, що сприяє їх поглинанню і руйнуванню клітинами ретикулоендотеліальної системи в печінці і селезінці [22].

Хіміотерапія, що застосовується при пухлинах, направлено пригнічує клони клітин, які активно діляться. Це основний принцип, закладений в цитостатичну терапію, оскільки пухлина неконтрольовано зростає, а основна маса клітин оновлюється повільно. Кровотворні клітини, в тому числі тромбоцити, теж постійно діляться і тому чутливі до хіміотерапії (метотрексат, карбоплатин і ін.). Останні пригнічують функцію кровотворних органів, проявляють мієлотоксичний вплив на кістковий мозок, знижують рівень тромбопоетину, що проявляється тромбоцитопенією [12]. Встановлено, що тромбоцитопенія вражає не менше 25% всіх пацієнтів, які зазнали хіміотерапії. Вона виникає на 7-й день від моменту введення препарату, досягаючи максимуму до 10-12-го дня терапії. Розвиток тромбоцитопенії може відбуватися вже після 1 курсу хіміотерапії, поступово прогресуючи з кожним наступним курсом. Відповідно до критеріїв ВОЗ за шкалою Common Toxicity Criteria NCIC виділяють 4 ступені токсичності хіміотерапії для тромбоцитів [28]:

I ступінь – $75-99 \cdot 10^9/\text{л}$.

II ступінь – $50-74 \cdot 10^9/\text{л}$.

III ступінь – $25-49 \cdot 10^9/\text{л}$.

IV ступінь – менше $25 \cdot 10^9/\text{л}$.

У пацієнтів з кількістю тромбоцитів більше $50 \cdot 10^9/\text{л}$ тромбоцитопенія нерідко протікає безсимптомно; при $25-49 \cdot 10^9/\text{л}$ будь-яка травма може викликати кровотечу, а концентрація менш $25 \cdot 10^9/\text{л}$ підвищує ризик спонтанного кровотечі, петехій і синців.

Спонтанні кровотечі відбуваються у хворих з кількістю тромбоцитів менше $5 \cdot 10^9/\text{л}$ і вважаються загрозливим життям станом [3, 4], нерідко закінчується летальним результатом. Тромбоцитопенія нижче $25 \cdot 10^9/\text{л}$ призводить до відстрочки і/або обмеженому застосуванню наступних циклів хіміотерапії, знижуючи шанси успішного лікування [29].

Методи терапії при тромбоцитопенії

На сьогоднішній день існує декілька методів, які використовуються в боротьбі з тромбоцитопенією. Це трансфузія тромбоцитів, спленектомія і застосування рекомбінантного тромбопоетину. Замісні трансфузії тромбоцитів або тромбоконцентрат використовуються протягом тривалого періоду, починаючи з 50-х років минулого століття.

Згідно з рекомендаціями Американського товариства клінічної онкології (ASCO) їх призначають при падінні рівня тромбоцитів крові нижче $10 \cdot 10^9/\text{л}$ в клінічно стабільного хворого без ознак інфекції і геморагій. При наявності перелічених ознак профілактичні трансфузії починають при рівні тромбоцитів нижче $20 \cdot 10^9/\text{л}$. Тільки в США щорічно пацієнтам трансфузують близько 8 мільйонів одиниць тромбоцитів, для того щоб зменшити небезпеку важких кровотеч. Однак даний метод лікування дорогий і в 30% випадків супроводжується ускладненнями, серед яких найбільш поширеними є гарячкові стани, бактеріємія, тромбози, реакція «трансплантат проти господаря» або гостре пошкодження легенів. У 50-90% пацієнтів при множинних трансфузіях тромбоцитів розвивається HLA-алоїмунізація і рефрактерність до донорській плазмі. Крім того, трансфузії тромбоцитів створюють небезпеку інфекцій, що передаються через кров, таких як гепатит В, С, ВІЛ-інфекція та зараження Т-лімфотропним вірусом людини [30].

Іншим методом боротьби з тромбоцитопенією є спленектомія. З одного боку, вона дозволяє швидко вирішити проблему тромбоцитопенії, з іншого – рецидив захворювання спостерігається в 25-40% випадків, причому частіше в перший рік після операції. За результатами ретроспективного аналізу, що включав дані опитування

фахівців в 6 країнах Європи і опублікованого в 2008 р, 74% респондентів готові відкласти спленектомію або відмовитися від неї при побоюваннях хворого або наявності протипоказань [31]. У реальності лише 6% від 610 первинних хворих, за даними цього аналізу, перенесли спленектомію.

Що ж обмежує більш широке застосування даного ефективного і недорогого методу лікування тромбоцитопенії? В першу чергу це небезпека інфекції. Відомо, що хворі після спленектомії є більша схильність до інфекції, спричиненої інкапсульованими мікробами (стрептококи, нейссерія, гемофілюс, клебсієла). Ці патогени після приєднання антитіл або компонентів комплементу C3b ефективно затримуються макрофагами селезінки, але при її відсутності можуть викликати інфікування внутрішніх органів. Розвивається інфекція, як правило, вкрай агресивна (менінгіт, сепсис), що викликають смертність в 40-70% випадків [32]. Крім підвищення ризику інфекції при спленектомії також відмічено підвищення ризику легеневої гіпертензії [33].

Тромбопоетин в терапії тромбоцитопеній

Відкриття та отримання рекомбінантної форми тромбопоетину - фактора росту і розвитку мегакаріоцитів - дозволило значно просунути в терапії тромбоцитопенії. У ряді досліджень було показано, що ТПО впливає на мегакаріоцитопоезу кількома шляхами (рис. 2) [25]:

- викликає збільшення розмірів і підвищення числа мегакаріоцитів;
- підвищує вміст ДНК в мегакаріоцитах в формі поліплоїдії;
- підвищує ендомітоз мегакаріоцитів;
- викликає прискорене дозрівання мегакаріоцитів;
- збільшує процентний вміст клітин-попередників в кістковому мозку.

Завдяки цьому індукується збільшення кількості тромбоцитів, що дозволяє вирішити проблему тромбоцитопенії.

В даний час рекомбінантний тромбопоетин людини став доступний в Україні, що відкриває нові можливості в лікуванні пацієнтів з тромбоцитопенією в нашій країні.

Емаплаг (Emaplug) – перший в Україні¹ рекомбінантний людський тромбопоетин (представлений фармацевтичною корпорацією «Юрія-Фарм») – специфічно стимулює проліферацію і диференціацію мегакаріоцитів, сприяє утворенню і вивільненню тромбоцитів периферичної крові, а також відновленню загального вмісту лейкоцитів. Це можливо за рахунок зв'язування Емаплага зі специфічним рецептором ТПО-R, в результаті чого запускається ряд молекулярних подій, що призводять до збільшення виробництва тромбоцитів.

Основними показаннями до призначення препарату Емаплаг є:

лікування тромбоцитопенії, спричиненої хіміотерапією, у пацієнтів із солідною пухлиною; при рівні тромбоцитів нижче $50 \cdot 10^9/\text{л}$; а також в тих випадках, коли лікар вважає за необхідне збільшити кількість тромбоцитів.

Дорослим пацієнтам Емаплаг вводять 1 раз в день підшкірно через 6-24 години після хіміотерапії. Доза становить 300 ОД/кг маси тіла протягом 14 днів. Якщо кількість тромбоцитів в процесі лікування відновлюється до $100 \cdot 10^9/\text{л}$ і більше або абсолютний приріст тромбоцитів становить понад $50 \cdot 10^9/\text{л}$, введення препарату припиняють. При виникненні анемії або лейкопенії, пов'язаних з хіміотерапією, Емаплаг застосовують в поєднанні з рекомбінантним еритропоетином або рекомбінантним людським гранулоцитарним колонієстимулюючим фактор відповідно.

У II фазі клінічного дослідження за участю 311 пацієнтів з тромбоцитопенією, індукованою хіміотерапією, частота сприятливого результату терапії становила 96,14%, побічні реакції носили легкий характер і не вимагали відміни препарату.

Тромбоцитопенія, індукована хіміотерапією, викликана апоптозом значної кількості мегакаріоцитів і їх попередників. Причому хіміотерапевтичні препарати в більшій мірі цитотоксичні щодо різних стадій мегакаріопоезу, ніж для клітин CD34 і поліплоїдних мегакаріоцитів (рис. 3) [27].

При введенні тромбоепоетину рівень мегакаріоцитів прогресивно підвищувався, в той час як кількість апоптозних клітин протягом усього періоду хіміотерапії залишався практично без зміни. У пацієнтів без введення тромбоепоетину продукція мегакаріоцитів значно знижувалася, а рівень апоптозу мегакаріоцитів під час хіміотерапії підвищувався. У дослідженні було показано, що Емаплаг сприяє захисту мегакаріоцитів у пацієнтів при хіміотерапії [25, 26] (рис. 4, 5).

Ефективність Емаплага при тромбоцитопенії, індукованої хіміотерапією, була вивчена у відкритому рандомізованому перехресному дослідженні з самоконтролем за участю 59 пацієнтів з солідними пухлинами. У всіх хворих мінімальний рівень тромбоцитів становив $50 \cdot 10^9/\text{л}$ і більше під час першого курсу хіміотерапії. Емаплаг вводили через 6-24 години після хіміотерапії по 300 ОД/кг 1 раз на добу протягом 14 днів. Було продемонстровано, що Емаплаг сприяє швидкому відновленню кількості тромбоцитів після хіміотерапії, підвищуючи їх кількість до $200 \cdot 10^9/\text{л}$ в період з 15-го по 24-й день після її проведення (рис. 6). Тоді як в контрольній групі цей показник становив $100\text{-}140 \cdot 10^9/\text{л}$. Також Емаплаг підвищував критично знижений рівень тромбоцитів на 34% і зменшував потребу в переливанні тромбоцитів після хіміотерапії у 60% пацієнтів. Ефективність Емаплага при імунній тромбоцитопенії показана в неконтрольованому відкритому дослідженні, що проводилося в 2004 році. У ньому взяли участь 82 пацієнта з імунною тромбоцитопенією, рефрактерною до кортикостероїдів, іммуносупресантів, або з спленектомією з рівнем тромбоцитів нижче $30 \cdot 10^9/\text{л}$. Емаплаг призначали підшкірно 1,0 мкг/кг 1 раз на добу протягом 14 днів.

Було встановлено, що ефективність Емаплага при даній патології становить 85,3%. Препарат діяв на 3-й день, і через місяць після проведення терапії рівень тромбоцитів був вище $75 \cdot 10^9/\text{л}$. Визначення динаміки вироблення антитіл проводилося у 16 пацієнтів, проте нейтралізуючі антитіла були виявлені лише у одного з них. При цьому антитіла у пацієнта були у вкрай низькому титрі і не чинили нейтралізуючого ефекту [30].

Таким чином, тромбоцитопенія – серйозна проблема, яка супроводжує ряд захворювань, що збільшує частоту геморагічних ускладнень і пов'язаної з цим смертності. Вона є важким ускладненням хіміотерапії, що призводить до скасування останньої, зниження її ефективності і зростання летальності як внаслідок прогресування пухлинного процесу, так і в результаті кровотеч.

Поява рекомбінантного тромбоепоетину Емаплаг – нова можливість в боротьбі з тромбоцитопенією, в тому числі викликаної хіміотерапевтичним лікуванням у пацієнтів з солідними пухлинами. Він стимулює проліферацію і диференціацію мегакаріоцитів, сприяє утворенню, вивільненню і відновленню тромбоцитів в периферичній крові. Це, в свою чергу, дозволяє дотримуватися схеми хіміотерапії, тривалість курсів лікування та інтервали між циклами, збільшуючи шанси на успіх терапії і виживання пацієнтів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Lejniece S. Тромбоцитопении // Журнал «Внутренняя медицина» – №5-6 (17-18). – 2009.
2. Комаров Ф.И. Руководство по внутренним болезням // Медицинское информационное агентство. – 2007.
3. Gauer R. L., Braun M. M. Thrombocytopenia // Am. fam. physician. – 2012. – Vol. 85. № 6. – P. 612–622.
4. Schoonen M., Kucera G., Coalson J., Lin Li, Rutstein M., Mowat F., Fryzek J., Kaye J. A. Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the general practice research database // Br. j. haematol. – 2009. – Vol. 145. № 2. – P. 235-244.
5. Мамаев Н.Н. Тромбоцитопении // Гематология: руководство для врачей. – Санкт-Петербург, 2008. – С. 543.
6. Тромбоцитопоз – механизмы формирования тромбоцитов. Тромбоцитопозин. <http://dommedika.com/physiology/trombocitopoz.html>.
7. Kaushansky K. Thrombopoietin: the primary regulator of megakaryocyte and platelet production. Thromb Haemost 1995;74(1):521–5.
8. Nichol J.L. Endogenous TPO (eTPO) levels in health and disease: possible clues for therapeutic intervention. Stem Cells 1998;16(Suppl 2):165-75.
9. Mignotte V., Vigon I., Boucher de Crevecoeur E. et al. Structure and transcription of the human c-mpl gene (MPL). Genomics 1994; 20:5-12.
10. Fielder P.J., Gurney A.L., Stefanich E., Marian M., Moore M.W., Carver-Moore K., de Sauvage F.J. Regulation of thrombopoietin levels by c-mpl-mediated binding to platelets. Blood 1998;92(6):2189–91.
11. Причины и лечение тромбоцитопений. <http://kardiportal.ru/content/prichiny-i-lechenie-trombocitopenii/>.

12. Птушкин В.В. Лечение и профилактика осложнений химиолучевой терапии у больных с лимфомами. Практическая онкология т.5 №3 – 2004.
13. Najean Y. and J.D. Rain. The mechanism of thrombocytopenia in patients with HIV. J. Lab. Clin. Med. 1994; 123:415.
14. Кравченко А.В. Патогенетические механизмы нарушений системы гемостаза у больных ВИЧ-инфекцией. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2000; 3: 45-49.
15. M. Greco and S. Karpatkin. Complementindependent, peroxide induced antibody lysis of platelets in HIV-1-related immune thrombocytopenia. Cell. 2001; 106: 551-561.
16. Nardi, M. and S. Karpatkin. Antiidiotype antibody against platelet anti-GPIIIa contributes to the regulation of thrombocytopenia in HIV-1-ITP patients. J Exp Med. 2000; 191: 2093-2100.
17. Cole J.L., Marzec U.M., Gunthel C.J. et al. Ineffective platelet production in thrombocytopenic human immunodeficiency virus-infected patients. Blood. 1998; 91, 3239-46.
18. Ballem P., Belzberg A., Devine D. et al. Kinetic studies of the mechanism of thrombocytopenia in patients with human immunodeficiency virus infection. New Engl. J. Med. 1992; 327 1779-84.
19. Heyns A.P, Badenhorst P.N., Lotter M.G., Pieters H., Wessels P., Kotze H.F. Platelet turnover and kinetics in immune thrombocytopenic purpura: results with autologous 111 In-labeled platelets and homologous 51Cr-labeled platelets differ. Blood. 1986; 67: 86-92.
20. 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.
21. Espanol 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.
22. 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. – P. 23 - 33.
23. Баранов А.А. Детские болезни. // 2002.
24. McDonald. Am. J. Ped. Hematology/Oncology, 14:8-21/1992.
25. Stem. Cells 1996, 14; 330-336.
26. Experimental Hematology 1999; 27: 131-138.
27. Cancer Res. 2007; 67(10): 4767-73.
28. Крячок И.А., Сивак Л.А., Алексик Е.М., Губарева А.А., Майданевич Н.Н., Филоненко Е.С., Лялькин С.А., Климанов М.Ю., Аскольский В.А. Оценка гематологической токсичности химиотерапии по схеме FAC у больных со злокачественными опухолями грудной железы. Клиническая онкология №7 (3) 2012.
29. В.В. Птушкин. Профилактика осложнений химиотерапии. Онкология и гематология. 15.12.2004.
30. Тромбоцитопения у гематологических больных – показания к коррекции.
Источник: <http://meduniver.com/Medical/gematologia/trombocitopenia.html>. MedUniver.
31. Rodeghiero F., Besalduch J., Michel M. et al. Treatment practices in adults with chronic immune thrombocytopenia â a European perspective. European Journal of Haematology 2010;84(2):160–8. 7.
32. Schwartz P.E., Sterioff S., Mucha P. et al. Postsplenectomy sepsis and mortality in adults. Journal of the American Medical Association 1982;248(18):2279-83.
33. Jaïs X., loos V., Jardim C. et al. Splenectomy and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Thorax 2005;60:1031–4.
34. М.А. Волкова «Клиническая онкогематология», М, Медицина, 2001, стр. 68.