

Проблема тромбоцитопении в онкологической практике

Тромбоцитопения – распространенное явление у онкологических больных, связанное с повышенным риском развития массивных кровотечений и кровоизлияний в жизненно важные органы и затрудняющее проведение лучевой и полихимиотерапии. Ранняя диагностика и коррекция этого состояния являются важными аспектами лечения онкологических пациентов прежде всего потому, что позволяют продолжать основную терапию в полном объеме. В настоящее время в Украине для лечения тромбоцитопении, помимо трансфузий донорских тромбоцитов, может применяться рекомбинантный человеческий тромбопоэтин (рч-ТПО).

Основные функции тромбоцита – обеспечение сосудисто-тромбоцитарного гемостаза (формирование тромбоцитарного агрегата при повреждении сосуда), питание эндотелия кровеносных сосудов, заживление и регенерация поврежденных тканей. Тромбоцитопоэз (процесс образования и появления в периферической крови тромбоцитов) контролируется прежде всего тромбопоэтином (ТПО) – цитокином, который синтезируется в основном клетками печени. ТПО связывается со своим рецептором на мембране клеток – предшественников мегакариоцитов, активирует рост этих клеток, созревание и дифференцировку. Затем образуются тромбоцитарные гранулы и происходит демаркация цитоплазмы на области, которые фрагментируются в зрелые тромбоциты, отделяясь от родительской клетки-мегакариоцита. Начальные этапы дифференцирования тромбоцитов поддерживают интерлейкины IL-3 и IL-5, а отделение тромбоцитов от мегакариоцитов ускоряют IL-6 и IL-11, кроме того, IL-6 приводит к увеличению продукции ТПО. Стареющие тромбоциты связываются с рецептором, это стимулирует экспрессию матричной РНК ТПО и образование новых тромбоцитов.

Период пребывания тромбоцитов в кровотоке составляет 5-11 дней. Утилизация тромбоцитов происходит в печени и селезенке.

Под тромбоцитопенией подразумевается группа заболеваний, характеризующихся снижением уровня тромбоцитов ниже нормальных показателей ($150 \times 10^9/\text{л}$).

В зависимости от причин возникновения тромбоцитопении подразделяются на связанные с:

- недостаточным образованием тромбоцитов в костном мозге вследствие наследственных заболеваний (апластическая анемия Фанкони) или приобретенной патологии (апластическая анемия, метастазы, лейкоз, химио- и лучевая терапия, вирусные инфекции);
- уменьшением количества тромбоцитов (лучевая и химиотерапия, заболевания почек, прием тиазидных диуретиков);
- повышенным разрушением кровяных пластинок – иммунные (образование аутоантител, лекарственный генез, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура) и неиммунные (инфекции, гемолитико-уремический синдром, ДВС-синдром);
- нарушением распределения пулов тромбоцитов с избыточным их накоплением в селезенке (выраженная спленомегалия при инфекционных, миело- и лимфолифферативных заболеваниях, амилоидозе);
- потреблением (гиперкоагуляция, применение гепарина, кровопотеря, посттрансфузионные осложнения).

Тромбоцитопения у онкологических больных встречается довольно часто и может быть вызвана целым рядом причин, связанных как с самим заболеванием, так и с получаемой терапией. Лучевая (ЛТ) и химиотерапия (ХТ) индуцируют апоптоз мегакариоцитов, а также их предшественников. Если говорить о воздействии на мегакариопоэз, химиотерапевтические препараты более цитотоксичны в отношении ранних клеток-предшественников, чем для клеток CD34 и полиплоидных мегакариоцитов (Cancer Res, 2007). Кроме того, у пациентов с лейкозом или метастатическим поражением костного мозга высветляется нормальный росток кроветворения.

Ретроспективный анализ различных режимов ХТ у пациентов с солидными опухолями (n=614) показал, что тромбоцитопения наблюдалась в 21,8% случаев (изолированно – 6,2%). Клинически значимая тромбоцитопения (II-IV степени) диагностировалась в 54% случаев, III степени – 3,6%, а IV степени – 3,3%. Тромбоцитопения диагностировалась у 82% пациентов при монотерапии карбоплатином, при комбинированной ХТ на фоне прима карбоплатина, гемцитабина или паклитаксела – у 58, 64 и 59% соответственно (M.J. Ten Berg et al., 2011).

Тромбоцитопения также может иметь иммунный механизм развития. Иммунная тромбоцитопения (ИТП) – иммуноопосредованное заболевание, характеризующееся повышенным разрушением и нарушением продукции тромбоцитов. У 50-60% пациентов с ИТП тромбоциты связаны с антителами – иммуноглобулинами класса G.

Основная опасность, связанная с тромбоцитопенией, заключается в повышенном риске развития массивных кровотечений и кровоизлияний в жизненно важные органы. На фоне кровотечения усугубляется интоксикация и панцитопения, прогноз резко ухудшается. Кроме того, тромбоцитопения требует редукции доз ЛТ и ХТ, а в некоторых случаях приводит к их отмене, что влияет на общую и безрецидивную выживаемость (Mojibade N. Hassan et al., 2015).

Коррекция тромбоцитопении в первую очередь направлена на устранение ее причин с возможной модификацией доз ЛТ и ХТ. Доступными методами лечения являются: трансфузия



тромбоцитов и применение рч-ТПО. Антифибринолитические препараты применяют для купирования тяжелых последствий критической тромбоцитопении. Их следует назначать с большой осторожностью, учитывая возможные риски возникновения тромбоза.

У пациентов с уровнем тромбоцитов $< 100 \times 10^9/\text{л}$ проведение ХТ и ЛТ может усугубить тромбоцитопению и, как следствие, увеличить риск кровотечений. Уровень тромбоцитов $> 50 \times 10^9/\text{л}$ обычно достаточен для гемостаза даже при выполнении полостных хирургических вмешательств и не требует проведения трансфузий. При уровне тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$ хирургические вмешательства у онкологических больных часто осложняются кровотечением, поэтому при достижении этого уровня рекомендована терапия рч-ТПО, который стимулирует пролиферацию и дифференциацию мегакариоцитов и увеличивает количество тромбоцитов до более безопасных уровней. Экстренной мерой при снижении уровня тромбоцитов до критической отметки $< 10 \times 10^9/\text{л}$ является переливание тромбоконцентрата, что позволяет поддержать функции гемостаза и тем самым сохранить жизнь пациента.

При уровне тромбоцитов $20-50 \times 10^9/\text{л}$ решение принимается в зависимости от ситуации (риск профузного кровотечения и т.д.).

Переливание донорских тромбоцитов необходимо при уровне тромбоцитов $\leq 20 \times 10^9/\text{л}$ с проявлениями геморрагического синдрома (петехии, геморрагии на коже и слизистых, носовые кровотечения). Снижение уровня тромбоцитов $< 10 \times 10^9/\text{л}$ требует обязательного переливания тромбоконцентрата независимо от клинической картины (D.J. Kuteg, 2015).

Экстренное переливание тромбоцитов необходимо при мелкоочечных геморрагиях на верхней половине туловища, кровоизлияниях в конъюнктиву и глазное дно (предвестники кровоизлияния в головной мозг) или при клинически значимом локальном кровотечении (маточное, желудочно-кишечное, почечное). Переливание тромбоконцентрата при тромбоцитопении иммунного генеза неэффективно, так как циркулирующие антитела быстро разрушают донорские тромбоциты.

Эффективным переливанием считается, если после его проведения кровотечение прекратилось, а также не появляются свежие геморрагии на коже и слизистых. К лабораторным признакам эффективности относятся: увеличение количества циркулирующих тромбоцитов через сутки (выше критического уровня – $20 \times 10^9/\text{л}$ – или выше исходного количества).

Трансфузия необходима при критическом уровне тромбоцитов, она поддерживает гемостаз и дает время для восстановления компенсаторных способностей мегакариоцитов, однако сопровождается повышенным риском побочных эффектов, среди которых индивидуальные аллергические реакции, аллоиммунизация, инфицирование (ВИЧ, гепатит С).

Поскольку ЛТ и ХТ индуцируют апоптоз мегакариоцитов и их предшественников, назначение рч-ТПО патогенетически обосновано при лечении тромбоцитопении у онкологических пациентов, но возможности реализовать такой подход в Украине до недавнего времени не было по причине отсутствия зарегистрированных тромбопоэтинов.

Рч-ТПО – гликопротеин, который специфически стимулирует пролиферацию и дифференциацию мегакариоцитов, способствует образованию и высвобождению тромбоцитов,

а также восстановлению тромбоцитов периферической крови и общего содержания лейкоцитов. Рч-ТПО показан в случае тромбоцитопении, индуцированной ХТ, у пациентов с солидной опухолью и хронической ИТП.

С изобретением рч-ТПО расширился диапазон терапевтических возможностей, ряд исследований продемонстрировал эффективность рч-ТПО в отношении тромбоцитопений, вызванных онкологическими заболеваниями, а также получаемой терапией. Согласно результатам исследований, на фоне приема рч-ТПО потребность в переливании тромбоцитов после ХТ снижается на 60%, соответственно, снижается риск развития осложнений, связанных с трансфузией. Рч-ТПО повышает критично сниженный уровень тромбоцитов после ХТ на 34%, не индуцирует тромбообразования при соблюдении инструкций.

При возникновении анемии или лейкопении, связанных с ХТ, рч-ТПО применяют в сочетании с рекомбинантным эритропоэтином или рекомбинантным человеческим гранулоцитарным колониестимулирующим фактором соответственно. В исследовании по определению значения рч-ТПО в лечении тромбоцитопении, индуцированной химиотерапией у пациентов с солидными опухолями, среднее минимальное количество тромбоцитов после лечения рч-ТПО составило $46,2 \pm 20,3 \times 10^9/\text{л}$, в контрольной группе (IL-11a) – $37,2 \pm 16,7 \times 10^9/\text{л}$, в то время как среднее максимальное количество тромбоцитов – $250,2 \pm 159,9 \times 10^9/\text{л}$ и $160,5 \pm 96,4 \times 10^9/\text{л}$ соответственно. На фоне приема рч-ТПО возникало практически в семь раз меньше осложнений, чем при приеме IL-11 ($10,2$ и 72% соответственно), а частота тяжелой тромбоцитопении III степени составляла $28,6$ и $51,4\%$ соответственно (D. Xiao-fang et al., 2008).

Тромбопоэтин характеризуется антиапоптозным воздействием на мегакариоцит: при введении рч-ТПО уровень мегакариоцитов прогрессивно увеличивается уже на 3-й день, в то время как количество апоптозных клеток в течение всей продолжительности ХТ остается практически неизменным (Stem Cells, 1996). Показано, что тромбопоэтин эффективно снижает потребность в трансфузии тромбоконцентрата при критическом падении уровня тромбоцитов на поздних этапах терапии карбоплатином (Seminars in Hematology, 2009).

Эмаплаг – первый в Украине рекомбинантный тромбопоэтин человека. Этот препарат специфически стимулирует пролиферацию и дифференциацию мегакариоцитов, способствует образованию и высвобождению тромбоцитов, а также восстановлению тромбоцитов периферической крови и общего содержания лейкоцитов. Эмаплаг показан в случае тромбоцитопении, индуцированной ХТ, у пациентов с солидной опухолью; его применение рекомендовано пациентам с уровнем тромбоцитов ниже $50 \times 10^9/\text{л}$ или выше, если есть необходимость в увеличении количества тромбоцитов. Данный препарат обладает хорошим профилем безопасности, побочные реакции обычно носят легкий характер.

Эмаплаг (Emaplug) вводится взрослым пациентам подкожно через 6-24 ч после ХТ (300 ЕД/кг массы тела 1 р/день), длительность терапии составляет 14 дней. Возможно более ранняя отмена препарата, если количество тромбоцитов восстанавливается до $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ в процессе лечения или если абсолютный прирост тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$.

При возникновении анемии или лейкопении, связанных с ХТ, возможно применение рч-ТПО препарата Эмаплаг в сочетании с рекомбинантным эритропоэтином или рекомбинантным человеческим гранулоцитарным колониестимулирующим фактором.

Таким образом, доступными в настоящее время методами коррекции тромбоцитопении являются рч-ТПО, переливание тромбоконцентрата. Внедрение в клиническую практику рч-ТПО обладает рядом преимуществ, среди которых сокращение количества трансфузий и связанных с ними осложнений, снижение риска массивных кровотечений, а также уменьшение потребности в модификации режима основной терапии онкологических больных.

Подготовила **Екатерина Марушко**

Информация для профессиональной деятельности специалистов медицины и фармации. Для распространения на семинарах, конференциях на медицинскую тематику.

Краткая инструкция по применению лекарственного средства ЭМАПЛАГ® (EMAPLUG).

Состав. 1 мл раствора содержит 15 000 МЕ рекомбинантного тромбопоэтина человека. **Фармакологическая группа.** Антигеморрагические препараты. Другие системные гемостатики. Код АТХ. B02B X. **Фармакологические свойства.** Тромбопоэтин – это гликопротеин, который специфически стимулирует пролиферацию и дифференциацию мегакариоцитов, способствует образованию и высвобождению тромбоцитов и восстановлению тромбоцитов периферической крови, а также восстановлению общего содержания лейкоцитов. **Показания.** Лечение тромбоцитопении, вызванной химиотерапией у пациентов с солидной опухолью. Терапия с применением лекарственного средства Эмаплаг рекомендована пациентам с уровнем тромбоцитов ниже $50 \times 10^9/\text{л}$ в случаях, когда врач считает необходимым увеличить количество тромбоцитов. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к компонентам препарата. Тяжелая форма ангиопатии сердца и мозга. Агглютинация крови или недавно перенесенный тромбоз. **Применение.** У пациентов с тяжелыми формами инфекционных заболеваний допустимо только после установления контроля над инфекцией. **Упаковка.** По 1 мл во флаконе; по 1 флакону в пачке. **Категория отпуска.** По рецепту. РП МЗ Украины № UA/15181/01/01 до 21.06.2021 г.

Полная информация содержится в инструкции для медицинского применения.