

## Проблема тромбоцитопенії в онкологічній практиці

Автор: К. Марушко.

Опубліковано: Медична газета «Здоров'я України», тематичний номер «Онкологія», грудень 2016.

Тромбоцитопенія – поширене явище в онкологічних хворих, пов'язане з підвищеним ризиком розвитку масивних кровотеч і крововиливів у життєво важливі органи, що ускладнює проведення променевої та хіміотерапії. Рання діагностика та корекція цього стану є важливим аспектом лікування онкологічних пацієнтів перш за все тому, що це дозволяє продовжувати основну терапію в повному обсязі. В даний час в Україні для лікування тромбоцитопенії, крім трансфузій донорських тромбоцитів, може застосовуватися рекомбінантний людський тромбопоетин (рл-ТПО).

Основні функції тромбоцита – забезпечення судинно-тромбоцитарного гемостазу (формування тромбоцитарного агрегату при пошкодженні судини), живлення ендотелію кровоносних судин, загоєння і регенерація пошкоджених тканин.

Тромбоцитопоез (процес утворення і появи в периферичній крові тромбоцитів) контролюється насамперед тромбопоетином (ТПО) – цитокіном, який синтезується в основному клітинами печінки. ТПО зв'язується зі своїм рецептором на мембрані клітин-попередників мегакаріоцитів, активує зростання цих клітин, дозрівання і диференціювання. Потім утворюються тромбоцитарні гранули і відбувається демаркація цитоплазми на області, які фрагментуються у зрілі тромбоцити, відділяючись від батьківської клітини-мегакаріоциту. Початкові етапи диференціювання тромбоцитів підтримують інтерлейкіни IL-3 і IL-5, а відділення тромбоцитів від мегакаріоцитів прискорюють IL-6 і IL-11, крім того, IL-6 призводить до збільшення продукції ТПО. Старіючі тромбоцити зв'язуються з рецептором, це стимулює експресію матричної РНК ТПО і утворення нових тромбоцитів. Період перебування тромбоцитів у крові становить 5-11 днів. Утилізація тромбоцитів відбувається в печінці та селезінці.

Під тромбоцитопенією мається на увазі група захворювань, що характеризуються зниженням рівня тромбоцитів нижче нормальних показників ( $150 \cdot 10^9/\text{л}$ ).

Залежно від причин виникнення тромбоцитопенії поділяються на пов'язані з:

- недостатнім утворенням тромбоцитів у кістковому мозку внаслідок спадкових захворювань (апластична анемія Фанконі) або набутої патології (апластична анемія, метастази, лейкоз, хіміо- та променева терапія, вірусні інфекції);
- зменшенням кількості тромбоцитів (променева і хіміотерапія, захворювання нирок, прийом тіазидних діуретиків);
- підвищенням руйнуванням кров'яних пластинок – імунні (утворення аутоантитіл, лікарський генез, ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура) і неімунні (інфекції, гемолітико-уремічний синдром, ДВС-синдром);
- порушенням розподілу пулів тромбоцитів з надмірним їх накопиченням в селезінці (виражена спленомегалія при інфекційних, мієло- і лімфопроліферативних захворюваннях, амілоїдозі);
- споживанням (гіперкоагуляція, застосування гепарину, крововтрата, посттрансфузійні ускладнення).

Тромбоцитопенія у онкологічних хворих зустрічається досить часто і може бути викликана цілим рядом причин, пов'язаних як з самим захворюванням, так і з основною терапією. Променева (ПТ) і хіміотерапія (ХТ) індукують апоптоз мегакаріоцитів, а також їх попередників. Якщо говорити про вплив на мегакаріопоез, хіміотерапевтичні препарати більш цитотоксичні щодо ранніх клітин-попередників, ніж для клітин CD34 і поліплоїдних мегакаріоцитів (Cancer Res, 2007). Окрім того, у пацієнтів з лейкозом або метастатичними враженнями кісткового мозку витісняється нормальний паросток кровотворення.

Ретроспективний аналіз різних режимів ХТ у пацієнтів з солідними пухлинами (n = 614) показав, що тромбоцитопенія спостерігалася у 21,8% випадків (ізолювано - 6,2%). Клінічно значуща тромбоцитопенія (II-IV ступеня) діагностувалася у 54% випадків, III ступеня – 3,6%, а IV ступеня – 3,3%. Тромбоцитопенія діагностувалася у 82% пацієнтів при монотерапії карбоплатином, при комбінованій ХТ на тлі прийому карбоплатину, гемцитабіну або паклітакселу – у 58, 64 і 59% відповідно (M.J. Ten Berg et al., 2011).

Тромбоцитопенія також може мати імунний механізм розвитку. Імунна тромбоцитопенія (ІТП) – імуніопосередковане захворювання, що характеризується підвищеним руйнуванням і порушенням продукції тромбоцитів. У 50-60% пацієнтів з ІТП тромбоцити пов'язані з антитілами – імуноглобулінами класу G.

**Основна небезпека, пов'язана з тромбоцитопенією, полягає в підвищеному ризику розвитку масивних кровотеч і крововиливів у життєво важливі органи. На тлі кровотечі посилюється інтоксикація і панцитопенія, прогноз різко погіршується. Окрім того, тромбоцитопенія вимагає редуції доз ПТ і ХТ, а в деяких випадках призводить до їх відміни, що впливає на загальне і безрецидивне виживання (Mojibade N. Hassan et al., 2015).**

Корекція тромбоцитопенії в першу чергу спрямована на усунення її причин з можливою модифікацією доз ПТ і ХТ. Доступними методами лікування є: трансфузія тромбоцитів і застосування рл-ТПО. Антифібринолітичні препарати застосовують для лікування важких наслідків критичної тромбоцитопенії. Їх слід призначати з великою обережністю, враховуючи можливі ризики виникнення тромбозу.

У пацієнтів з рівнем тромбоцитів  $<100 \cdot 10^9$ /л проведення ХТ і ПТ може погіршити тромбоцитопенію і, як наслідок, збільшити ризик кровотеч. Рівень тромбоцитів  $> 50 \cdot 10^9$ /л зазвичай достатній для гемостазу навіть при виконанні порожнинних хірургічних втручань і не вимагає проведення трансфузій. При рівні тромбоцитів  $<50 \cdot 10^9$ /л хірургічні втручання у онкологічних хворих часто ускладнюються кровотечами, тому при досягненні цього рівня рекомендована терапія рл-ТПО, який стимулює проліферацію і диференціацію мегакаріоцитів і збільшує кількість тромбоцитів до більш безпечних рівнів.

Екстреної мірою при зниженні рівня тромбоцитів до критичної позначки  $<10 \cdot 10^9$ /л є переливання тромбоконцентрату, що дозволяє підтримати функції гемостазу і тим самим зберегти життя пацієнта. При рівні тромбоцитів  $20-50 \cdot 10^9$ /л рішення приймається в залежності від ситуації (ризик профузної кровотечі і т.д.). Переливання донорських тромбоцитів необхідно при рівні тромбоцитів  $\leq 20 \cdot 10^9$ /л з проявами геморагічного синдрому (петехії, геморагії на шкірі і слизових, носові кровотечі).

Зниження рівня тромбоцитів  $<10 \cdot 10^9$ /л вимагає обов'язкового переливання тромбоконцентрату незалежно від клінічної картини (D.J. Kuter, 2015).

Екстрене переливання тромбоцитів необхідно при дрібноточкових геморагіях на верхній половині тулуба, крововиливах у кон'юнктиву і очне дно (провісники крововиливу в головний мозок) або при клінічно значущій локальній кровотечі (маточна, шлунково-кишкова, ниркова). Переливання тромбоконцентрату при тромбоцитопенії імунного генезу неефективно, оскільки циркулюючі антитіла швидко руйнують донорські тромбоцити.

Ефективним переливання вважається, якщо після його проведення кровотеча припинилася, а також не з'являються свіжі геморагії на шкірі та слизових. До лабораторних ознак ефективності відносяться: збільшення кількості циркулюючих тромбоцитів через добу (вище критичного рівня –  $20 \cdot 10^9$ /л – або вище початкової кількості).

Трансфузія необхідна при критичному рівні тромбоцитів, вона підтримує гемостаз і дає час для відновлення компенсаторних здібностей мегакаріоцитів, проте супроводжується підвищеним ризиком побічних ефектів, серед яких індивідуальні алергічні реакції, алоїмунізація, інфікування (ВІЛ, гепатит С).

**Оскільки ПТ і ХТ індукують апоптоз мегакаріоцитів і їх попередників, призначення рл-ТПО патогенетично обґрунтовано при лікуванні тромбоцитопенії у онкологічних пацієнтів, але можливості реалізувати такий підхід в Україні до недавнього часу не було через відсутність зареєстрованих тромбопоетинів.**

Рл-ТПО – глікопротеїн, який специфічно стимулює проліферацію і диференціацію мегакаріоцитів, сприяє утворенню і вивільненню тромбоцитів, а також відновленню тромбоцитів периферичної крові та загального вмісту лейкоцитів. Рл-ТПО показаний в разі тромбоцитопенії, індукованої ХТ, у пацієнтів із солідною пухлиною і хронічної ІТП. З винаходом рл-ТПО розширився діапазон терапевтичних можливостей і ряд досліджень продемонстрував ефективність рл-ТПО щодо тромбоцитопеній, викликаних онкологічними захворюваннями,

а також одержуваною терапією. Згідно з результатами досліджень, на тлі прийому рл-ТПО потреба в переливанні тромбоцитів після ХТ знижується на 60%, відповідно, знижується ризик розвитку ускладнень, пов'язаних з трансфузією.

Рл-ТПО підвищує критично знижений рівень тромбоцитів після ХТ на 34%, не індукує тромбоутворення при дотриманні інструкцій. При виникненні анемії або лейкопенії, пов'язаних з ХТ, рл-ТПО застосовують в поєднанні з рекомбінантним еритропоєтином або рекомбінантним людським гранулоцитарним колонієстимулюючим фактором відповідно. У дослідженні за визначенням значення рл-ТПО в лікуванні тромбоцитопенії, індукованої хіміотерапією у пацієнтів з солідними пухлинами, середня мінімальна кількість тромбоцитів після лікування рл-ТПО склала  $46,2 \pm 20,3 \cdot 10^9/\text{л}$ , в контрольній групі (IL-11a) -  $37,2 \pm 16,7 \cdot 10^9/\text{л}$ , в той час як середня максимальна кількість тромбоцитів –  $250,2 \pm 159 \cdot 10^9/\text{л}$  і  $160,5 \pm 96,4 \cdot 10^9/\text{л}$  відповідно. На тлі прийому рл-ТПО виникало практично в сім разів менше ускладнень, ніж при прийомі IL-11 (10,2 і 72% відповідно), а частота тяжкої тромбоцитопенії III ступеня становила 28,6 і 51,4% відповідно (D. Xiao-fangetal., 2008).

Тромбопоєтин характеризується антиапоптозним впливом на мегакаріоцит: при введенні рл-ТПО рівень мегакаріоцитів прогресивно збільшується вже на 3-й день, в той час як кількість апоптозних клітин протягом всієї тривалості ХТ залишається практично незмінним (Stem Cells, 1996). Показано, що тромбопоєтин ефективно знижує потребу в трансфузії тромбоконцентрату при критичному падінні рівня тромбоцитів на пізніх етапах терапії карбоплатином (Seminars in Hematology, 2009).

Емаплаг – перший в Україні рекомбінантний тромбопоєтин людини. Емаплаг специфічно стимулює проліферацію і диференціацію мегакаріоцитів, сприяє утворенню і вивільненню тромбоцитів, а також відновленню тромбоцитів периферичної крові та загального вмісту лейкоцитів. Емаплаг показаний в разі тромбоцитопенії, індукованої ХТ, у пацієнтів із солідною пухлиною; його застосування рекомендовано пацієнтам з рівнем тромбоцитів нижче  $50 \cdot 10^9/\text{л}$  або вище, якщо є необхідність у збільшенні кількості тромбоцитів. Даний препарат має добрий профіль безпеки, побічні реакції зазвичай носять легкий характер.

**Емаплаг (Emaplug) вводиться дорослим пацієнтам підшкірно через 6-24 години після ХТ (300 ОД/кг маси тіла 1 р/день), тривалість терапії становить 14 днів. Можлива більш рання відміна препарату, якщо кількість тромбоцитів відновлюється до  $\geq 100 \cdot 10^9/\text{л}$  у процесі лікування або якщо абсолютний приріст тромбоцитів  $\geq 50 \cdot 10^9/\text{л}$ .**

При виникненні анемії або лейкопенії, пов'язаних з ХТ, можливе застосування рл-ТПО препарату Емаплаг у поєднанні з рекомбінантним еритропоєтином або рекомбінантним людським гранулоцитарним колонієстимулюючим фактором.

**Таким чином, доступними в даний час методами корекції тромбоцитопенії є рл-ТПО (Емаплаг), переливання тромбоконцентрату. Впровадження в клінічну практику рл-ТПО має низку переваг, серед яких скорочення кількості трансфузій і пов'язаних з ними ускладнень, зниження ризику масивних кровотеч, а також зменшення потреби в модифікації режиму основної терапії онкологічних хворих.**

*Підготувала Катерина Марушко.*