

Л.И. Корытова, А.В. Мешечкин, В.Г. Красникова, О.В. Корытов

Возможности коррекции тромбоцитопении при комбинированном химиолучевом лечении онкологических пациентов

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» МЗ РФ,
Санкт-Петербург

Цель исследования. Оценка эффективности применения нуклеоспермата натрия для коррекции тромбоцитопении при комбинированном химиолучевом лечении онкологических больных.

Материалы и методы. В исследование включены данные обследования и лечения 32 пациентов, которым проводилось комбинированное лечение в РНЦРХТ в период с января по май 2016 г. После диагностирования тромбоцитопении пациенты методом рандомизации были поделены на две группы: лечебная, в которой проводилось лечение тромбоцитопении препаратом нуклеоспермат натрия, и контрольная (по 16 больных в каждой группе), в которой нуклеоспермат натрия не использовался. Контроль показателей крови (тромбоцитов) в лечебной группе осуществлялся через 5, 10 и 15 дней после завершения введения.

Результаты и обсуждение. При введении больным нуклеоспермата натрия положительная динамика уровня тромбоцитов отмечалась сразу после завершения курса введения препарата у всех 16 больных, что подтверждается данными первого (на пятый день) контрольного исследования показателей крови. Средний уровень тромбоцитов у больных после лечения тромбоцитопении нуклеосперматом натрия нормализовался и составил в среднем $161 \times 10^9/\text{л}$. Только 3-м пациентам из группы потребовался перерыв в лучевом лечении на 5 дней. В группе больных, не получавших препарат нуклеоспермат натрия, положительная динамика восстановления уровня тромбоцитов проявилась только ко второму (на 10 день) контрольному исследованию показателей крови (таблица 1). При этом, повышение уровня тромбоцитов было незначительным. Средний уровень тромбоцитов среди всех больных контрольной группы составил $111 \times 10^9/\text{л}$. Низкий уровень тромбоцитов у 11 (69%) пациентов группы контроля потребовал перерыва в лучевом лечении.

Выводы. Использование нуклеоспермата натрия восстанавливает уровень тромбоцитов до нижней границы нормы, что на 40%–50% превышает уровень тромбоцитов в контрольной группе больных. При использовании нуклеоспермата натрия не установлено наличия осложнений, аллергических реакций, токсических воздействий на онкологических больных.

Ключевые слова: тромбоцитопения, химиолучевая терапия, нуклеоспермат натрия

Введение

Агрессивность химиолучевого лечения онкологических пациентов зачастую приводит к гемодепрессии, а, следовательно, к необходимости поиска новых средств для поддержания системы кроветворения. Проблема лечения тромбоцитопении в основном связана с применением неоднократных циклов полихимиотерапии (ПХТ) у первичных больных и, особенно, в случаях системной лучевой терапии и химиотерапии пациентов с рецидивами и отдаленными метастазами.

По данным различных авторов гематологические осложнения в виде панцитопении, т.е. угнетения роста всех ростков кроветворения (лейко-, тромбо-, эритропении), разной степени выраженности колеблются от 2,5% [2,6] до 88% у онкологических больных, получавших многократные повторные циклы химиотерапии [3, 4, 5].

Причина подавления гемопоэза заключается в том, что химиопрепараты и лучевая терапия (ЛТ) разрушают и опухолевые, и здоровые быстро регенерирующие клетки, оказывая влияние на репликацию ДНК и трансляцию соответственно. Степень подавления гемопоэза связана с остаточными резервами костного мозга от предшествующих ПХТ или ЛТ, дозами и методами введения препаратов, интервалами между введениями, наличием метастазов в костном мозге, возрастом пациентов и их соматическим статусом.

Возможные варианты профилактики и лечения эффектов, оказываемых на миелоидные и эритроцитарные ростки кроветворения, адекватно разработаны и отражены во многих руководствах и публикациях. Что же касается тромбоцитопении как осложнения лечения (ХТ и ЛТ), то это клиническая проблема, которая может оказаться серьезной и фатальной в случаях нарушения кроветворения или присоединения инфекции. При этом, прежде всего, напрашивается решение этого вопроса путем переливания тромбоцитарной массы. Угнетение активности мегакариоцитов, обусловленное влиянием химиопрепаратов, и, как следствие, максимальное падение уровня тромбоцитов отмечается, как правило, через 7-10 дней после ХТ. А некоторые цитостатики, например, нитрозомочевина, могут вызывать тромбоцитопению через 3-6 недель после окончания приема химиопрепарата, даже после восстановления ранее сниженного уровня лейкоцитов [1].

По данным P. Rebutta около 1/3 пациентов, регулярно получавших трансфузию тромбоконцентрата, имеют антитромбоцитарные и антилейкоцитарные антитела, чаще всего против антигенов HLA-системы, что обусловлено примесью лейкоцитов в тромбоконцентрате. Аллоиммунизация приводит к уменьшению времени жизни донорских тромбоцитов в крови реципиента, поэтому применяются дорогостоящие процедуры по очистке тромбоконцентратов от примеси лейкоцитов.

Попытки стимуляции тромбоцитарного роста различными рекомбинантными цитокинами (ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-11, GM-CSF), а также их возможными комбинациями, для активации мегакариоцитов и их предшественников оказались безуспешными [1]. При использовании рекомбинантных цитокинов наблюдался значительный токсический эффект, отмечались неблагоприятные побочные реакции, проявляющиеся в снижении АД, в появлении признаков системной воспалительной реакции и т.д. [12].

Следующим этапом, предпринятым специалистами, было использование рекомбинантной формы тромбопоэтина. Было выполнено несколько контрольных исследований у больных с НХЛ с неблагоприятными прогностическими показателями после нескольких циклов ХТ (ифосфамид, этопозид, карбоплатин), с необходимостью в трансфузиях тромбоконцентрата. По данным этих исследований использование рекомбинантного фактора роста и дифференцировки мегакариоцитов позволило снизить необходимость переливания тромбоцитарной массы. Исследования модифицированных рекомбинантных форм тромбопоэтина были остановлены, когда были обнаружены аутоиммунные антитела к препарату [8, 11].

В рандомизированном исследовании, проведенном В.И. Чиссовым, И.В. Решетовым и соавт., было показано, что препарат нуклеоспермат натрия оказывает влияние на пролиферацию стволовых клеток костного мозга, стимулируя активный выброс цитокинов GM-CSF [7]. Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) секретируется различными клеточными типами, включая фибробласты, макрофаги, активированные Т-лимфоциты, эндотелиальные клетки и клетки гладкой мускулатуры. Действует как синергист фактора стволовых клеток. Усиливает пролиферацию и дифференцировку костномозговых клеток-предшественников нейтрофилов, лимфоцитов, эритроцитов, эозинофилов, моноцитов, мегакариоцитов. Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) активно стимулирует мегакариопоэз *in-vivo* с последующим увеличением количества тромбоцитов в крови [10]. До настоящего времени клинических исследований по использованию препарата нуклеоспермат натрия для стимуляции тромбоцитопоэза не проводилось.

Таким образом, поиски доступного и эффективного стимулятора тромбоцитарного роста кроветворения у онкологических пациентов остаются актуальными в онкологии и по настоящее время.

Цель исследования. Оценка эффективности применения нуклеоспермат натрия для коррекции тромбоцитопении при комбинированном химиолучевом лечении онкологических больных.

Материалы и методы

В исследование включены данные обследования и лечения 32 пациентов, которым проводилось комбинированное лечение в РНЦРХТ в период с января по май 2016 г. В процессе лечения у больных по клиническому анализу крови была выявлена тромбоцитопения разной степени тяжести. Легкой степени – у 24 пациентов, средней степени – у 8. Среднее значение тромбоцитов составило $93,7 \times 10^9/\text{л}$. По характеру первичной опухоли больные были представлены: колоректальный рак – 14 пациентов, рак молочной железы – 10, рак желудка – 2, рак предстательной железы – 2, опухоли головного мозга – 2, рак поджелудочной железы – 2 пациента. Соотношение мужчин и женщин – 1:1. К исследованию были привлечены больные возрастной группы от 53 до 65 лет. Лучевая терапия проводилась всем пациентам в сочетании с системной химиотерапией. В схему адьювантной ПХТ были включены препараты: таксаны, препараты нитрозомочевины, препараты платины, капецитабин, эндоксан, доксорубин. Всем пациентам проводили дистанционную конформную лучевую терапию в режиме с дозой за фракцию 2 Гр и 3 Гр, до суммарных очаговых доз 45-60 Гр.

После диагностирования тромбоцитопении пациенты методом рандомизации были поделены на две группы: лечебная, в которой проводилось лечение тромбоцитопении препаратом нуклеоспермат натрия, и контрольная (по 16 больных в каждой группе). Пациенты в группах были сопоставимы по полу, возрасту, проводимому лечению (ХЛТ).

У пациентов в лечебной группе (n=16) для коррекции тромбоцитопении применялся препарат Нуклеоспермат натрия. Перед использованием препарата его подогрели до температуры тела и медленно, в течение 1-2 мин, вводили внутримышечно. Курс лечения препаратом: по 1 ампуле в день в течение 5 дней, начиная с первого дня выявления тромбоцитопении.

При в/м введении рекомендуемой дозы нуклеоспермат натрия быстро поступает в кровь. Его концентрация в крови повышается в прямой линейной зависимости. T_{max} при разовом в/м введении — 0,5 ч. Через 24 ч начинается быстрое снижение концентрации препарата в крови, связанное с его распределением в органах и тканях. Перераспределение препарата между плазмой и форменными элементами крови происходит параллельно с его метаболизмом и выведением. Постепенное выведение препарата из крови происходит в интервале времени со 2-х по 8-е сутки от момента введения. При многократном введении препарата каждые 24 ч в течение 5 суток наблюдается процесс его накопления в крови и костном мозге только от первых четырех доз. В других пролиферирующих тканях суммарная концентрация нуклеоспермат натрия возрастает и после пятой введенной дозы. Через 8 суток после 5-го введения препарата его концентрация значительно снижается во всех органах и тканях, однако, превышает при этом концентрацию, достигаемую при однократном введении, и остается достаточной для терапевтического действия препарата. Основным путем транспорта нуклеоспермат натрия является эндолимфатический путь. Наибольшую тропность к препарату имеют костный мозг, лимфоузлы, селезенка, тимус, почки. Препарат проходит ГЭБ. Выводится в виде метаболитов. Время полувыведения препарата составляет от 63 до 69 ч.

В контрольную группу вошли пациенты, отобранные согласно условиям рандомизированного исследования. В контрольной группе сопроводительная терапия препаратом нуклеоспермат натрия не проводилась.

Контроль показателей крови (тромбоцитов) в лечебной группе осуществлялся через 5, 10 и 15 дней после завершения введения. В контрольной группе сроки проведения исследования крови были аналогичны.

Результаты и обсуждение

Анализ клинических данных в группе больных, получавших препарат нуклеоспермат натрия, начиная с первого дня выявления тромбоцитопении, показал, что стимуляция тромбоцитарного роста нуклеосперматом натрия позволила провести комбинированное химиолучевое лечение в полном объеме у 13 (81%) пациентов. При введении больным нуклеоспермат натрия положительная динамика уровня тромбоцитов отмечалась сразу после завершения курса введения препарата у всех 16

больных, что подтверждается данными первого (на пятый день) контрольного исследования показателей крови (табл. 1). У 4 больных (25%) из группы наблюдалось кратковременное снижение уровня тромбоцитов на 20-30% к десятому дню исследования. Средний уровень тромбоцитов у больных после лечения тромбоцитопении нуклеосперматом натрия нормализовался и составил в среднем $161 \times 10^9/\text{л}$. Только 3-м пациентам из группы потребовался перерыв в лучевом лечении на 5 дней.

При оценке клинического эффекта применения нуклеоспермат натрия у больных лечебной группы, получавших химиолучевое лечение, каких-либо побочных реакций на введение препарата не наблюдалось ни у одного пациента. У 4 пациентов отмечалось кратковременное повышение температуры тела до 38°C, что купировалось применением антипиретиков.

В группе больных, не получавших препарат нуклеоспермат натрия, положительная динамика восстановления уровня тромбоцитов проявилась только ко второму (на 10 день) контрольному исследованию показателей крови (табл. 1). При этом, повышение уровня тромбоцитов было незначительное. Средний уровень тромбоцитов среди всех больных контрольной группы составил $111 \times 10^9/\text{л}$. Низкий уровень тромбоцитов у 11 (69%) пациентов группы контроля потребовал перерыва в лучевом лечении на 5 дней, что увеличило срок госпитализации и в дальнейшем может сказаться на эффективности проведенного лечения в целом.

Таким образом, проведенный анализ показателей уровня тромбоцитов у больных с различными злокачественными опухолями при комбинированном химиолучевом лечении свидетельствует об эффективности использования препарата нуклеоспермат натрия для стимуляции тромбоцитарного роста кроветворения. Клинически значимое увеличение количества тромбоцитов в результате применения препарата позволило осуществить полноценную противоопухолевую терапию.

Таблица 1. Показатели тромбоцитов у больных со злокачественными опухолями при комбинированном химиолучевом лечении с использованием нуклеоспермат натрия (лечебная группа, n=16) и в группе контроля (n=16)

	До начала лечения	Средние показатели тромбоцитов на 5-е сутки	Средние показатели тромбоцитов на 10-е сутки	Средние показатели тромбоцитов на 15-е сутки
1 группа (лечебная n=16)	$93,7 \pm 6,2 \times 10^9/\text{л}$	$131,2 \pm 8,1 \times 10^9/\text{л}$	$142,4 \pm 7,9 \times 10^9/\text{л}$	$161,1 \pm 9,5 \times 10^9/\text{л}$
2 группа (контроль, n=16)	$94,2 \pm 7,3 \times 10^9/\text{л}$	$97,1 \pm 4,3 \times 10^9/\text{л}$	$104,7 \pm 7,4 \times 10^9/\text{л}$	$111,2 \pm 10,2 \times 10^9/\text{л}$

Заключение

Нуклеоспермат натрия является препаратом, стимулирующим тромбоцитарный росток костного мозга. Использование нуклеоспермата натрия восстанавливает уровень тромбоцитов до нижней границы нормы, что на 40%-50% превышает уровень тромбоцитов в контрольной группе больных. При использовании нуклеоспермата натрия не установлено наличия осложнений, аллергических реакций, токсических воздействий на онкологических больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клиническая онкогематология: Руководство для врачей // Под ред. К.М.А. Волковой. – М.: Медицина, 2001. – 576 с: ил.
2. Горбунова В.А., Маренич А.Ф., Реутова Е.В. и др.. Паклитаксел и карбоплатин в лечении распространенного немелкоклеточного рака легкого: предварительные результаты открытого проспективного клинического исследования // Фарматека. – 2010. – № 6. – С. 62-69.
3. Крячок И.А. Оценка гематологической токсичности химиотерапии по схеме FАС у больных со злокачественными опухолями грудной железы // Клиническая онкология. – 2012. – № 3. – С. 74-78.
4. Переводчикова Н.И. Место химиотерапии в системе лечения онкологических больных и выбор терапевтической тактики // Современная онкология. – 2001. – № 2. – С. 66-69.
5. Подольцева Э.И. Профилактика и лечение гематологических осложнений химиотерапии у онкологических больных // Практическая онкология. – 2000. – № 2. – С. 31-36.
6. Птушкин В.В. Лечение и профилактика осложнений химиолучевой терапии у больных с лимфомами // Практическая онкология. – 2004. – Т. 5. – № 3. – С. 223-230.
7. Чиссов В.И., Решетов И.В., Сергеева Н.С. и др. Лекарственная профилактика послеоперационных осложнений у больных опухолями головы и шеи // Онкохирургия. – 2011. – № 3. – С. 33-40.
8. Li J., Yang C., Xia Y. et al. Thrombocytopenia caused by the development of antibodies to thrombopoietin // Blood. – 2001. – Vol. 98. – P. 3241–3248.
9. Rebullat P. Formulae for the definition of refractoriness to platelet transfusion // Transfusion Medicine. – 1993. – Vol. 3. – Issue 1. – P. 91–92.
10. Tomer A., Stahl C.P., McClure H.M. // Exp. Hematol. – 1993. – Vol. 21. – P. 1577-1588.
11. Vadhan-Raj S., Verschraegen C.F., Bueso-Ramos C. et al. Recombinant human thrombopoietin attenuates

carboplatin-induced severe thrombocytopenia and the need for platelet transfusions in patients with gynecologic cancer // Ann. Intern. Med. – 2000. – Vol. 132 (5). – P. 364-368.

12. Vredenburgh J.J., Hussein A., Fisher D. et al. A randomized trial of recombinant human interleukin-11 following autologous bone marrow transplantation with peripheral blood progenitor cell support in patients with breast cancer // Biol. Blood Marrow Transplant. – 1998. – Vol. 4 (3). – P. 134-141.

Поступила в редакцию 08.12.2016 г.

*L.I. Korytova, A.V. Meshechkin, V.G. Krasnikova,
O.V. Korytov*

Possibility to reduce thrombocytopenia after chemoradiotherapy in oncological patients

Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies
St. Petersburg

Objective was to establish efficiency of sodium nucleospermat in correcting thrombocytopenia after chemoradiotherapy in oncological patients.

Methods and materials. The study included data on 32 patients that had undergone combined treatment from January till May 2016. After detecting thrombocytopenia patients were randomized into two groups (16 patients in each): treated group, where patients received sodium nucleospermat, and control group, where sodium nucleospermat was not used. Thrombocyte level control was done on 5th, 10th and 15th day after treatment was over.

Results and discussion. All 16 patients showed positive dynamics in increasing thrombocyte level after Sodium nucleospermat injection course was finished. This was proven by first (5th day) blood analysis. On average thrombocyte level after sodium nucleospermat treatment has risen to normal, at $161 \times 10^9/l$. Only 3 patients from this group had to pause radiotherapy for 5 days. Control group patients, which did not receive sodium nucleospermat, showed evidence of thrombocyte level recovery by 10th day only. On average thrombocyte level increase was insignificant, and median number was $111 \times 10^9/l$. Low thrombocyte level was main reason to pause radiotherapy for 11 (69%) patients in control group.

Conclusion. Sodium nucleospermat allowed raising thrombocyte level to the lower normal range, which surpassed by 40%-50% in control group patients. Use of sodium nucleospermat did not show any cases of allergic reactions, toxicity or complications in oncological patients.

Key words: thrombocytopenia, chemoradiotherapy, sodium nucleospermat