

ОБОСНОВАНИЕ И ПРИНЦИПЫ КОРРЕКЦИИ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ТОКСИЧНОСТИ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Кобилов О.Р. Email: Kobilov671@scientifictext.ru

Кобилов Одилжон Рустамович – ассистент,
кафедра онкологии,
Ташкентская медицинская академия,
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии
Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, г. Ташкент, Республика Узбекистан

Аннотация: среди наиболее распространенных побочных эффектов применения химиотерапии отмечают миелотоксичность, то есть повреждающее действие на костный мозг. Миелотоксичность приводит к снижению числа лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов и эритроцитов, что снижает естественную защиту организма против инфекции. Помимо очевидных инфекционных и геморрагических осложнений, серьезным последствием выраженной или продолжительной миелосупрессии может стать отсрочка проведения очередного курса лечения или редукция дозы препаратов. Этой проблеме и посвящён данный обзор.

Ключевые слова: гематологическая токсичность, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, злокачественные опухоли, лимфомы, химиотерапия.

SUBSTANTIATION AND PRINCIPLES OF CORRECTION OF HEMATOLOGICAL TOXICITY OF POLYCHEMOTHERAPY OF MALIGNANT TUMORS (REVIEW OF LITERATURE)

Kobilov O.R.

Kobilov Odiljon Rustamovich – Assistant,
DEPARTMENT OF ONCOLOGY,
TASHKENT MEDICAL ACADEMY,
REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC AND PRACTICAL MEDICAL CENTER OF ONCOLOGY AND RADIOLOGY
MINISTRY OF HEALTH OF THE REPUBLIC OF UZBEKISTAN, TASHKENT, REPUBLIC OF UZBEKISTAN

Abstract: among the most common side effects of chemotherapy, myelotoxicity, that is, a damaging effect on the bone marrow, is noted. Myelotoxicity leads to a decrease in the number of leukocytes, neutrophils, platelets and red blood cells, which reduces the body's natural defense against infection. In addition to obvious infectious and hemorrhagic complications, a serious consequence of severe or prolonged myelosuppression may be delaying the next course of treatment or reducing the dose of drugs. This review is dedicated to this problem.

Keywords: chemotherapy, granulocyte colony stimulating factor, hematological toxicity, lymphomas, malignant tumors

УДК 616-053.9-085.28:616.15-08-06

В настоящее время, в связи с ростом числа эффективных и доступных противоопухолевых лекарственных средств, химиотерапия (ХТ) оформилась в полноценную научную дисциплину со своей методологией и экспериментальной базой. Благодаря развитию этой области онкологии, целый ряд онкологических заболеваний может быть извлечен применением одной только химиотерапии. Также ХТ, являясь компонентом комплексного лечения рака молочной железы, колоректального рака, сарком мягких тканей и костей, значительно повышает эффективность его лечения. ХТ является основным методом лечения пациентов с диссеминированными формами солидных опухолей. При этом большинство химиопрепараторов, действуя циклоспецифически, максимальное повреждающее действие оказывают на быстро делящиеся клетки. В эту категорию помимо опухолевых клеток попадают нормальные клетки тканей с высокой регенеративной активностью, в частности клетки костного мозга [1,4,10].

Для многих типов опухолей активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), является важным патогенетическим фактором, отрицательно влияющим на эффективность лечения и прогноз заболевания. При злокачественном росте развивается дисбаланс между интенсивностью продукции антиоксидантных ферментов и свободнорадикального окисления, а также уровнем функциональной активности системы антиоксидантной защиты [9].

Среди наиболее распространенных побочных эффектов применения химиотерапии отмечают миелотоксичность, то есть повреждающее действие на костный мозг. Миелотоксичность приводит к снижению числа лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов и эритроцитов, что снижает естественную

защиту организма против инфекции. Не менее распространенным побочным эффектом химиотерапии является снижение гемоглобина, что вызывает анемию, которая также ухудшает переносимость инфекции. Гематологические осложнения противоопухолевой ХТ разной степени выраженности встречаются у 88% больных онкологического профиля [3,5,7].

Развитие инфекции на фоне нейтропении требует проведения массивной антибактериальной терапии препаратами широкого спектра действия. Несмотря на проводимое лечение, уровень смертности при развитии подобных осложнений колеблется от 5 до 20 % по данным различных авторов. В случае развития тромбоцитопении единственным методом симптоматической терапии остается переливание компонентов крови, что связано с риском возникновения дополнительных осложнений. Также для этих целей в настоящее время изучаются тромбоцитопоэтические факторы роста, однако они еще не нашли клинического применения [11,14,16].

Помимо очевидных инфекционных и геморрагических осложнений, серьезным последствием выраженной или продолжительной миелосупрессии может стать отсрочка проведения очередного курса лечения или редукция дозы препаратов. Учитывая существование прямой зависимости между суммарной дозой препарата и терапевтическим эффектом, подобные изменения плановой терапии способны привести к снижению общей эффективности проводимого лечения [8,12].

В последние годы существенно поменялась концепция подхода к лечению лимфомы Ходжкина (ЛХ), при этом немаловажную роль сыграло детальное изучение прогностических факторов, а также осмысление характера и масштаба поздних осложнений химиотерапии. Поддержание запланированной интенсивности дозы при лимфомах Ходжкина является обязательной задачей химиотерапии, поэтому, профилактическое использование Г-КСФ широко применяется обязательно при схемах BEACOPP и BEACOPP-14 [14,16].

Нейтропения – самое частое гематологическое осложнение химиотерапии у онкологических больных, обусловленное поражением гранулоцитарного ростка. Наличие нейтропении сопряжено с высоким риском бактериальной инфекции: у 20% и более пациентов регистрируется бактериемия при снижении количества нейтрофилов в крови. Появление лихорадки у этих пациентов прямо коррелирует с интенсивностью химиотерапии. Более чем у 20% пациентов с фебрильной нейтропенией регистрируется бактериемия при уменьшении количества нейтрофилов в крови до числа менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$. Это состояние представляет угрозу для жизни пациентов, так как при неправильном лечении может привести к септическому шоку и летальному исходу. Нейтропения III-IV степени является основным лимитирующим фактором, препятствующим началу ХТ и вызывающим необходимость снижения доз химиопрепараторов, задержку и/или отмену курсов лечения [2,6,7].

Для снижения побочных эффектов ХТ следует учитывать некоторые факторы. Так, миелосупрессия характерна для многих химиопрепараторов, но некоторые не имеют этого действия, например, блеомицин и винクリстин. Индивидуальные факторы значительно влияют на риск токсического воздействия, на костный мозг. У больных с низким базовым уровнем лейкоцитов или тромбоцитов, с предшествующими курсами ХТ или облучения, пожилым возрастом и снижением костномозгового резерва, при назначении ХТ учитывают их миелосупрессивный профиль. Например, если выведение миелотоксичного препарата зависит от экскреции его почками, то больной с нарушением функций почек будет иметь более высокий уровень препарата в крови и повышенный риск миелосупрессии. Если препарат используется в комбинации, то для предотвращения дополнительного токсического действия следует использовать меньшие дозы, чем при монотерапии [6,10].

С середины 80-х годов XX века началось изучение роли гематопоэтических факторов в профилактике и коррекции миелосупрессии, и в настоящее время они нашли широкое клиническое применение. Использование колониестимулирующих факторов (КСФ), вызывающих быструю пролиферацию клеток-предшественников в зрелые дифференцированные клетки крови, позволяет уменьшить число опасных для жизни инфекционных осложнений, развивающихся у больных с нейтропенией, в то же время применение ГМ-КСФ и Г-КСФ не предупреждает развития тромбоцитопении. Выраженное угнетение костномозгового кроветворения с развитием инфекционных осложнений ведет к угнетению иммунитета, что, в свою очередь, усугубляет течение опухолевого процесса. В этой связи встает вопрос о внедрении в клиническое использование препаратов, обладающих прямым или опосредованным воздействием на систему гемопоэза [14,15].

Профилактическое применение КСФ рекомендуется у пациентов с более чем 40% риском фебрильной нейтропении. К этой категории относятся больные, получающие высокодозную химиотерапию и химиотерапию с высокой интенсивностью дозы, когда интервал между циклами сокращен до 14 дней. Повторные введения КСФ после циклов химиотерапии могут сократить продолжительность нейтропении, а также снизить риск возникновения фебрильной нейтропении при последующих циклах химиотерапии у пациентов, с имевшимися ранее эпизодами фебрильной нейтропении [12].

Результаты исследования NADIR показали, что поддерживающая терапия липэгфилграстимом (Лонквексом) – новым гликопегилированным Г-КСФ пролонгированного действия характеризуется

клинической эффективностью и переносимостью при первичной и вторичной профилактике ФН у больных с различными опухолями, получающих цитостатическую химиотерапию в условиях реальной клинической практики. Данные фармакоэкономического исследования продемонстрировали, что Лонквекс, обладая клинической эффективностью и наиболее низким коэффициентом «затраты/эффективность», считается предпочтительной альтернативой доступным препаратам Г-КСФ [1,2,6].

Тромбоцитопения как осложнение ХТ также представляет клиническую проблему, наиболее грозными проявлениями которой являются геморragии, нередко фатальные, особенно при наличии сопутствующей инфекции. Тромбоцитопения – результат угнетения мегакариоцитарного ростка вследствие проведения ХТ. Трансфузии тромбоконцентрата проводят строго по показаниям и в адекватной дозе. Следует помнить, что около трети пациентов, регулярно получавших трансфузии тромбоконцентратов, имеют антитромбоцитарные и антилейкоцитарные антитела чаще всего против антигенов HLA-системы, что обусловлено примесью лейкоцитов в тромбоконцентрате. Это приводит к снижению как количества тромбоцитов, так и длительности их жизни. Поэтому важным аспектом приготовления тромбоконцентрата является очистка его от примеси лейкоцитов [7,8,12].

В рандомизированном исследовании, проведенном Чиссовым В.И., Решетовым И.В. с соавторами, было показано, что препарат нуклеоспермат натрия влияет на клеточный иммунитет, стимулируя активный выброс цитокинов СМ-СБГ. Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (СМ-СБР) секretируется 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. СМ-СБР активно стимулирует мегакариоцитопоэз с последующим увеличением количества тромбоцитов в крови. Таким образом, поиски доступного и эффективного стимулятора тромбоцитарного ростка кроветворения у онкологических пациентов остаются актуальными в онкологии и по настоящее время [10,14,16].

Анемия может вызывать значительное ухудшение качества жизни и переносимости ХТ. Кроме того, переливания эритроцитарной массы, применяющиеся для коррекции анемии, несут опасность передачи многих вирусов, включая вирусы гепатита и иммунодефицита человека. Анемический синдром у онкологических пациентов в постцитостатическом периоде прежде всего обусловлен снижением концентрации гемоглобина и эритроцитов в крови вследствие недостаточности костногомозга. Показания для трансфузии эритроцитов у этих больных в значительной степени варьируют. Для каждого пациента этот вопрос решается индивидуально. Существует только одно строгое показание для гемотрансфузии – клиническая необходимость в течение короткого промежутка времени увеличить оксигенацию тканей. При этом учитываются также другие факторы: быстрое падение уровня гемоглобина, общий статус пациента, его возраст. Объем эритроцитов, необходимый для трансфузии, определяется, исходя из имеющейся концентрации гемоглобина [5,7,11].

Несмотря на доказанную целесообразность использования КСФ при проведении различных схем ХТ, в настоящее время большинство пациентов с солидными опухолями в странах СНГ их не получают. Не более 6-10% в России потенциально нуждающихся пациентов имеют возможность получать профилактическую поддержку КСФ, что в 7-10 раз ниже, чем в Европе и США. Очевидно, что существует высокая потребность в наиболее рациональном использовании ограниченных материальных ресурсов, направленных на лекарственное обеспечение онкологических больных. Во многом это обусловлено экономическими причинами. В такой ситуации интересным представляется изучение новых дженериков и опосредованных индукторов кроветворения, что позволит существенно снизить стоимость лекарственных препаратов и повысить их доступность для пациентов [7,8,12,16].

Список литературы / References

1. Волкова М.А. Клиническая онкогематология: Руководство для врачей. М.: Медицина, 2007. 1120 с.
2. Иванов С.Д. Прогнозирование лейкопении на начальных этапах лучевой и химиотерапии больных лимфогранулематозом // Вопросы онкологии, 2000. Т. 46. № 2. С. 129-135.
3. Камышов С.В., Пулатов Д.А., Нишанов Д.А., Юлдашева Н.Ш., Юсупова Н.Б. Значимость оценки молекулярно-биологических онкомаркеров в сопроводительной иммунотерапии при раке шейки матки // Онкология и радиология Казахстана, 2017. Т. 44. № 2. С. 45-48.
4. Камышов С.В., Пулатов Д.А., Юлдашева Н.Ш. Использование методов гравитационной хирургии крови в комплексном лечении больных раком яичника // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова, 2017. Т. 2. № 1. С. 52-56.

5. Камышов С.В., Юлдашева Н.Ш., Салимова Л.Р. Возможности использования экстракорпоральной иммунофармакотерапии в комбинированном лечении рака шейки матки // Онкология и радиология Казахстана, 2010. Т. 16-17. № 3-4. С. 95-96.
6. Камышов С.В. Методы экстракорпоральной иммунофармакотерапии: от общей клинической к онкологической практике// Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2018. Т. 13. № 3. С. 126-131.
7. Тилляшайхов М.Н., Камышов С.В. Особенности клеточного статуса иммунитета у больных раком шейки матки.// European science 2018, 5(37), С.75-79.
8. Крячок И.А., Сивак Л.А., Алексик Е.М., Губарева А.А. и др. Оценка гематологической токсичности химиотерапии по схеме FAC у больных со злокачественными опухолями грудной железы // Клиническая онкология, 2012. Т. 3. №3. С. 1 -5.
9. Переводчикова Н.И. Место химиотерапии в системе лечения онкологических больных и выбор терапевтической тактики // Современная онкология, 2001. Т. 2. №3. С. 51–55.
10. Подольцева Э.И. Профилактика и лечение гематологических осложнений химиотерапии у онкологических больных // Практическая онкология, 2000. №2. С. 31–37.
11. Шарипов Ф.К., Баленков Ю.О., Киреев Г.В. Динамика свободнорадикального окисления в ткани штамма саркомы-45 как показатель взаимодействия опухоли и организма // Вопросы онкологии, 2005. Т. 51. № 2. С. 227-230.
12. Aapro M.S., Bohlius J., Cameron D.A., et al. Update of EORTC guidelines for the use of granulocyte colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours // Eur J Cancerio, 2011. V. 47. P. 8-32.
13. Carulli Gi, Mattii L, et al. Actin polymerization in neutrophils from donors of peripheral blood stem cells: Divergent effects of glycosylated and nonglycosylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor // Am J Hematology, 2006. V. 81. P. 318-323.
14. Evens A.M., Cilley J., Ortiz T. et all. G-CSF is not necessary to maintain over 99% dose-intensity with ABVD in the treatment of Hodgkin lymphoma: low toxicity and excellent outcomes in a 10-year analysis // Br. J. Haematol, 2007. V. 137. N 6. P. 545-552.
15. Klastersky J. Current Attitudes for Therapy of Febrile Neutropenia with Consideration to Cost-Effectiveness // Curr. Op. In Oncol, 1998. V. 10. P. 284–290.
16. Klimm B., Reineke T., Haverkamp H., at all. Role of hematotoxicity and sex in patients with Hodgkin's lymphoma: an analysis from the German Hodgkin Study Group // J Clin Oncol, 2005. V. 23. N 31. P. 8003-11.
17. Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients // Eur J Cancer, 2004. V. 40. P. 2293-306.
18. Morrison V.A., Picozzi V., Scott S., et al. The impact of age on delivered dose intensity and hospitalizations for febrile neutropenia in patients with intermediate-grade non-hodgkin's lymphoma receiving initial CHOP chemotherapy: a risk factor analysis // Clin Lymphoma, 2001. V. 2. P. 47-56.