

II. КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

УДК 616.41-005.6:616-08-039.73

DOI: [https://doi.org/10.33247/2312-1025.4\(2-3\).2020.07](https://doi.org/10.33247/2312-1025.4(2-3).2020.07)

Л.В. Михальська, О.В. Килівник, О.О. Яменко

Клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами, м. Київ

ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ТРОМБОЦИТОПЕНІЇ, ВИКЛИКАНОЇ ХІМІО- ТА ПРОМЕНЕВОЮ ТЕРАПІЄЮ. ПОГЛЯД ГЕМАТОЛОГА

Резюме. Тромбоцитопенія – досить поширене ускладнення при проведенні хіміотерапевтичного лікування. Запобігання виникненню тромбоцитопенії за рахунок завчасного призначення пацієнту рекомбінантного тромбopoетину людини, а не корекція вже наявної тромбоцитопенії дозволяє підвищити ефективність хіміотерапевтичного лікування завдяки чіткому дотриманню календарного плану і рекомендованого дозування, уникнути вірогідних побічних ефектів від переливання тромбоконцентрату.

Ключові слова: тромбоцити, тромбоконцентрат, рекомбінантний тромбopoетин.

Актуальність. Тромбоцити – кров'яні пластинки, без'ядерні клітини крові діаметром 2–4 мкм, що мають неправильну округлу форму й утворюються в червоному кістковому мозку з мегакаріоцитів.

При ушкодженні стінки судини тромбоцити нагромаджуються в місці травми і руйнуються, виділяючи при цьому в плазму особливий фермент. Під його впливом розчинний білок фібриноген, що міститься у плазмі, перетворюється на нерозчинну форму – фібрин, що утворює густу волокнисту мережу ниток, в якій застрягають еритроцити, лейкоцити і тромбоцити, формуючи кров'яний згусток – тромб. За рахунок видалення плазми, що залишилася, тромб ущільнюється, закупорює судину, і кровотеча припиняється. Через якийсь час тромб розсмоктується і прохідність судини відновлюється. Тривалість життя тромбоцитів становить 5–8 днів. Фізіологічні коливання кількості тромбоцитів у крові протягом доби – приблизно 10%. У жінок під час менструації кількість тромбоцитів може зменшуватися на 25–50%. Вміст тромбоцитів у крові в нормі: новонароджені (1–10 днів) – $99\text{--}421 \times 10^9/\text{л}$; старше 10 днів та дорослі – $180\text{--}320 \times 10^9/\text{л}$.

Основна фізіологічна роль тромбоцитів:

участь у процесах судинно-тромбоцитарного гемостазу;

відповідають за трофіку ендотелію;

підтримують нормальну структуру стінки судин;

беруть участь у процесах згортання, впливають на ріст і розвиток судинної сітки.

Тромбоцитопенія – це патологічний стан, який характеризується зниженням рівня тромбоцитів $< 150 \times 10^9/\text{л}$.

Причиною такого стану можуть бути:

підвищене руйнування формених елементів крові: системний червоний вовчак, ідіопатична та аутоімунна тромбоцитопенічна пурпури, побічні ефекти лікарських препаратів, оперативне втручання на серці та ревматоїдний артрит, у вагітних жінок – преєклампсія;

недостатнє утворення формених елементів крові: хіміотерапія, недостатність фолієвої кислоти і вітаміну B_{12} , вірусні інфекції, опромінення кісткового мозку, гемобластози та надмірне вживання алкоголю.

Тромбоцитопенія – досить поширене ускладнення при проведенні хіміотерапевтичного лікування, пов'язане з ризиком розвитку масивних кровотеч у життєво важливих органах, що не тільки погіршує якість життя пацієнтів, а й може суттєво скоротити його тривалість. Тому рання діагностика та корекція тромбоцитопенії є важливими моментами у терапії пацієнтів з онкологічними захворюваннями.

Причинами розвитку тромбоцитопенії в онкологічних хворих можуть бути:

недостатнє утворення тромбоцитів у кістковому мозку (знижений тромбоцитопоез);

підвищене споживання і руйнування тромбоцитів та аномальний перерозподіл тромбоцитів у периферичній крові;

метастазування пухлини в кістковий мозок;

проведення променевої терапії: прояви тромбоцитопенії залежать від дози опромінення, тривалості курсу і ділянки, що опромінюється;

проведення хіміотерапії.

Протипухлинні препарати активніше діють на пухлинні клітини, які швидко діляться. Таким чином, при проведенні хіміотерапії страждає кістковий мозок як орган з високою репродуктивною здатністю гемопоетичних клітин (табл.).

У пацієнтів із солідними пухлинами тромбоцитопенія також є результатом кумулятивної токсичності. Розвиток тромбоцитопенії може поступово прогресувати з кожним наступним курсом хіміотерапії (рис. 1).

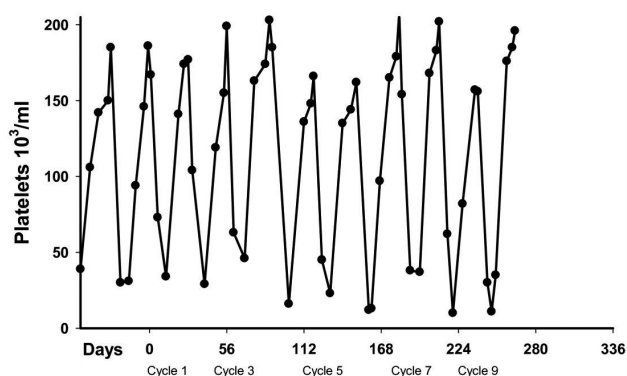


Рис. 1. Хвора на рак молочної залози з метастатичною хворобою до плоских кісток з двома попередніми схемами хіміотерапії. Поточний режим – доксорубіцин-5

Клінічні прояви тромбоцитопенії (рис. 2):

шкірні прояви: геморагічний діатез із петехіальним висипом; на шкірі та слизових оболонках з'являються дрібні геморагічні висипання-петехії, або плямисті геморагії, до 2 см у діаметрі; висипання асоціюються з мінімальним травмуванням мікросудин і можуть вперше з'явитися при ушкодженнях, у місцях тер-

Таблиця

Топ-10 хіміопрепаратів, які викликають тромбоцитопенію

№	Міжнародна непатентована назва	Частота тромбоцитопенії при застосуванні в схемах хіміотерапії, %	Застосування при злоякісних новоутвореннях	Коли виникає мінімальний рівень тромбоцитів
1	Гемцитабін	64,4	Легень, голови і шиї, остеосаркома, лімфома	15 день
2	Паклітаксел	59,3	Легень, шлунково-кишкового тракту (ШКТ), голови і шиї, герміногенних, уrogenітального тракту	8–9 день
3	Карбоплатин	58,2	Легень, ШКТ, голови і шиї, остеосаркома, нирки Вільмса, уrogenітального тракту	14–21 день
4	Оксаліплатин	37,5	ШКТ	10 день
5	Етопозид	36,9	Легень, остеосаркома, саркома м'яких тканин, герміногенних, нирки Вільмса, лімфома	9–16 день
6	Іфосфамід	35,7	Остеосаркома, саркома м'яких тканин, герміногенних, нирки Вільмса, лімфома	7–14 день
7	Цисплатин	33,6	Легень, ШКТ, голови і шиї, остеосаркома, герміногенних, уrogenітального тракту, лімфома	21 день
8	Доксорубіцин	19,4	Легень, голови і шиї, остеосаркома, саркома м'яких тканин, нирки Вільмса, герміногенних, уrogenітального тракту, лімфома	10–14 день
9	5-Фторурацил	17,5	ШКТ, голови і шиї	7–17 день
10	Циклофосфамід	13	Легень, голови і шиї, остеосаркома, саркома м'яких тканин, нирки Вільмса, уrogenітального тракту, лімфома, мієломна хвороба	7–14 день

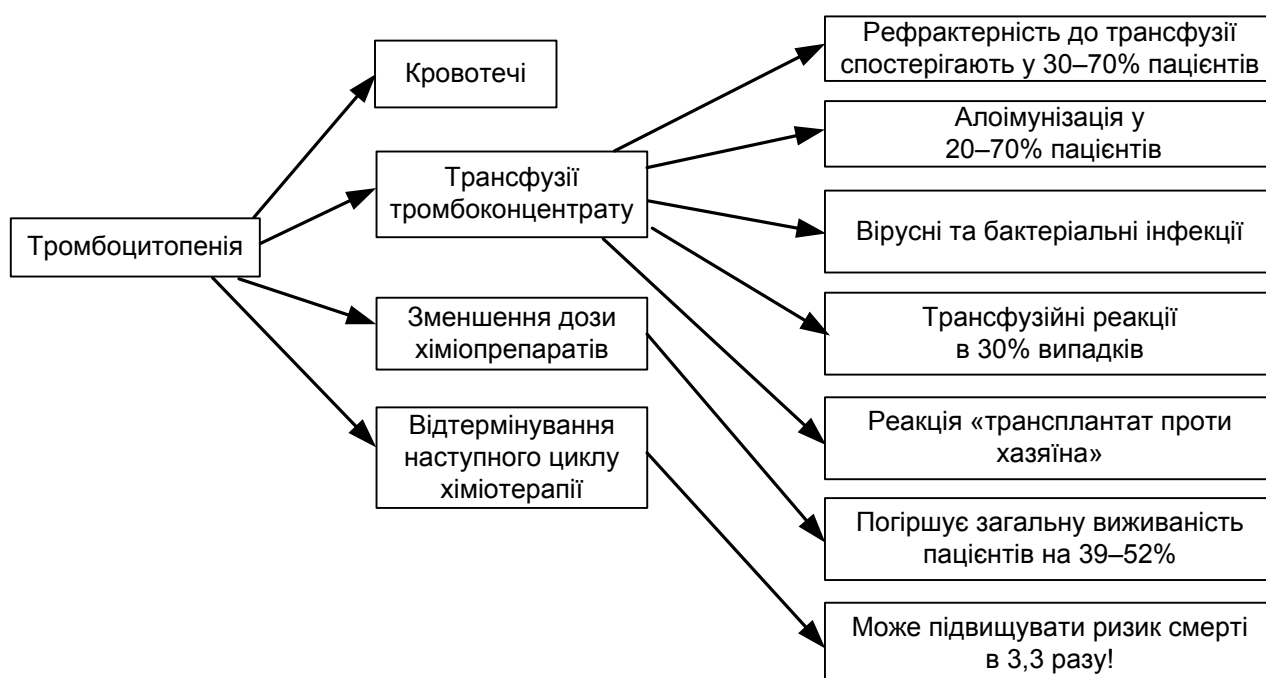


Рис. 2. Наслідки тромбоцитопенії, індукованої хімотерапією

тя шкіри або в результаті проведених ін'єкцій. Для тромбоцитопенії типове розташування геморагічних висипань на нижніх кінцівках і передній поверхні черевної стінки;

кровотечі: зі слизових оболонок порожнини рота або ясен, носові, зі шлунково-кишкового тракту;

гематурія;

порушення мозкового кровообігу.

На сьогодні у лікуванні тромбоцитопенії, індукованої хіміо- та променевою терапією, застосовують:

трансфузії тромбоконцентрату;

рекомбінантний людський тромбопоетин;

ельтромбомаг.

Покази до трансфузії тромбоконцентрату:

рівень тромбоцитів $< 10 \times 10^9/\text{л}$ незалежно від клінічної картини;

геморагічний синдром при тромбоцитопенії $< 20 \times 10^9/\text{л}$;

проведення гепаринотерапії при рівні тромбоцитів $< 50 \times 10^9/\text{л}$;

неефективний тромбопоетин кісткового мозку та зниження рівня хоч одного фактора коагуляції при рівні тромбоцитів $< 50 \times 10^9/\text{л}$.

Критерієм ефективності трансфузії тромбоконцентрату є збільшення рівня тромбоцитів через 24 год. більше 20%. Трансфузія тром-

бокцентрату не дає належного ефекту при гіпертермії $> 38^\circ\text{C}$, ДВЗ-синдромі, наявності аутоімунної тромбоцитопенії (часто набута аутоімунна тромбоцитопенія спричинена застосуванням флюдарабіну у 5% пацієнтів).

Трансфузійні реакції спостерігаються у кожного третього пацієнта. Основними проявами трансфузійних реакцій є:

фебрильні негемолітичні реакції;

алергічні реакції на переливання – від легкої кропив'янки до анафілактичного шоку;

гострі гемолітичні реакції (наприклад, АВО-несумісність);

трансфузійне ураження легень (TRALI);

трансфузійно-асоційоване циркуляторне перервантаження (ТАСО);

гіпотензія та ін.

Тромбопоетин – фізіологічний регулятор утворення тромбоцитів, який експресується переважно в печінці, нирках і стромі кісткового мозку. Він стимулює на всіх стадіях ріст і розвиток мегакаріоцитів, а також проліферацію попередників мегакаріоцитів і стовбурових кровотворних клітин.

Рекомбінантний людський тромбопоетин (Рл-ТПО) – глікопротеїн, який стимулює проліферацію, диференціацію та викликає прискорене дозрівання мегакаріоцитів, підвищує вміст

ДНК у мегакаріоцитах та їх ендомітоз, збільшує вміст клітин-попередників у кістковому мозку, сприяє вивільненню тромбоцитів та збільшенню їх кількості в периферійній крові шляхом зв'язування зі специфічним рецептором.

Застосування Рл-ТПО

Рл-ТПО ефективний при тромбоцитопенії, індукованій хіміотерапією, у пацієнтів із солідними пухлинами. Застосування Рл-ТПО рекомендоване пацієнтам з рівнем тромбоцитів $< 50 \times 10^9/\text{л}$ або $> 50 \times 10^9/\text{л}$, якщо необхідне збільшення кількості тромбоцитів перед оперативним втручанням.

Після введення Рл-ТПО зростання кількості тромбоцитів у крові людини починається на 4–5-й день, а пік росту досягається на 12–13-й день (рис. 3).

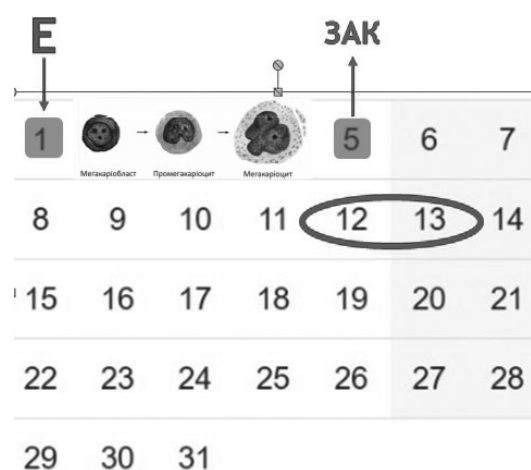


Рис. 3. Динаміка зростання рівня тромбоцитів після введення рекомбінантного тромбопоєтину

За 2019 рік у Центрі гематології, хіміотерапії гемобластозів та променевої терапії спостерігалось 120 пацієнтів, які під час хіміотерапевтичного лікування отримували Рл-ТПО, і 20 пацієнтів, які отримували променеву терапію та для корекції тромбоцитопенії – тромбопоєтин. Рівень тромбоцитів був вище $100 \times 10^9/\text{л}$, що дозволило проводити курси терапії згідно з планом.

Клінічний випадок 1

Пацієнтка О., 1947 р.н.

Анамнез захворювання: спостерігається з приводу неходжкінської злоякісної лімфоми ст. III В, стан після 6-ти курсів променевої хіміотерапії за R-СНОР, рецидив 1 – ранній.

Планується проведення курсу хіміотерапії за схемою: гемцитабін у монорежимі $1000 \text{ мг}/\text{м}^2$ – 1, 8, 15 днів кожні 22 дні.

Загальний аналіз крові при поступленні: гемоглобін $120 \text{ г}/\text{л}$, лейкоцити $6,5 \times 10^9$, еритроцити $4,0 \times 10^{12}/\text{л}$, тромбоцити 50×10^9 , п. – 1, с. – 59, е. – 2, б. – 0, л/ф – 38.

Пацієнтці розпочато хіміотерапію на тлі введення емаплагу за схемою: по 1 дозі через день, починаючи з 2-го дня після початку хіміотерапії.

Загальний аналіз крові на 3-й день хіміотерапії: гемоглобін $121 \text{ г}/\text{л}$, лейкоцити $4,5 \times 10^9$, еритроцити $4,1 \times 10^{12}/\text{л}$, тромбоцити 70×10^9 , п. – 2, с. – 58, е. – 2, б. – 0, л/ф – 38.

Загальний аналіз крові на після закінчення блоку хіміотерапії: гемоглобін $118 \text{ г}/\text{л}$, лейкоцити $4,0 \times 10^9$, еритроцити $3,9 \times 10^{12}/\text{л}$, тромбоцити 121×10^9 , п. – 1, с. – 59, е. – 2, б. – 0, л/ф – 38.

Клінічний випадок 2

Пацієнтка Н., 1964 р.н.

Анамнез захворювання: скарги на кровоточивість ясен, петехіальну висипку на шкірі тулуба та гемороїдальні кровотечі.

Діагноз: неходжкінська злоякісна В-крупноклітинна лімфома, ст. IV В, з ураженням двобічних шийних, аксиллярних, клубових, пахових лімфовузлів та кісткового мозку, EGOG-1, IPI 2, кл. гр. II.

Загальний аналіз крові при поступленні: гемоглобін $110 \text{ г}/\text{л}$, лейкоцити $4,5 \times 10^9$, еритроцити $3,9 \times 10^{12}/\text{л}$, тромбоцити 20×10^9 , п. – 6, с. – 53, е. – 1, б. – 0, л/ф – 39.

Лікування: 6 введень емаплагу п/ш – щоденно, згідно з рекомендаціями Clinical Observation of Recombinant Human Thrombopoietin in Treating the Thrombocytopenia after Radiotherapy, що проводилося в Китаї у 2008–2009 рр.

Загальний аналіз крові після 6-ти введень: гемоглобін $121 \text{ г}/\text{л}$, еритроцити $4,2 \times 10^{12}/\text{л}$, лейкоцити $4,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцити $45 \times 10^9/\text{л}$, формула без патологічних змін.

Загальний аналіз крові через 5 днів після останнього введення емаплагу: гемоглобін $127 \text{ г}/\text{л}$, еритроцити $4,3 \times 10^{12}/\text{л}$, лейкоцити $4,1 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцити $102 \times 10^9/\text{л}$, формула без патологічних змін.

Висновки

Запобігання виникненню тромбоцитопенії за рахунок завчасного призначення пацієнту Рл-ТПО, а не корекція вже наявної тромбоцитопенії дозволяє підвищити ефективність хіміотерапії завдяки чіткому дотриманню календарного плану і рекомендованого дозування, уникнути вірогідних побічних ефектів від переливання тромбоконцентрату та безпосередньо тромбоцитопенії. Також це дозволяє виключити зайві витрати на переливання численних доз тромбоконцентрату та іншої симптоматичної терапії.

Наразі переливання тромбоконцентрату є складним питанням в Україні через низку організаційних проблем, тому актуальним є пошук альтернативних можливостей корекції цього загрозливого стану. Відповідно до Консенсусу експертів з діагностики та лікування тромбоцитопенії у пацієнтів з онкологічними захворюваннями застосування Рл-ТПО як стимулятора тромбоцитопоезу рекомендовано включити у схеми надання медичної допомоги при тромбоцитопенії, індукованій хіміотерапією.

Список використаних джерел

1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25952492>
2. <https://europepmc.org/article/med/24991422>
3. <https://link.springer.com/article/10.1007/s12185-013-1382-0>

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ, ВЫЗВАННОЙ ХИМИО- И ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИЕЙ. ВЗГЛЯД ГЕМАТОЛОГА

Л.В. Михальская, О.В. Кыливник, А.А. Яменко

Резюме. Тромбоцитопения – достаточно распространенное осложнение при проведении химиотерапевтического лечения. Предотвращение возникновения тромбоцитопении за счет заблаговременного назначения пациенту рекомбинантного тромбопоэтина человека, а не коррекция уже имеющейся тромбоцитопении позволяет повысить эффективность химиотерапевтического лечения благодаря четкому соблюдению календарного плана и передозировке, избежать возможных побочных эффектов от переливания тромбоконцентрата.

Ключевые слова: тромбоциты, тромбоконцентрат, рекомбинантный тромбопоэтин.

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF THROMBOCYTOPENIA CAUSED BY CHEMICAL AND RADIATION THERAPY. LOOK AT HEMATOLOGIST

L. Mykhalska, O. Kylivnyk, O. Yamenko

Summary. Thrombocytopenia is a fairly common complication in chemotherapy treatment. Preventing the occurrence of thrombocytopenia due to the early appointment of the patient with recombinant thrombopoietin, rather than the correction of pre-existing thrombocytopenia, allows to increase the effectiveness of chemotherapy treatment, by strict adherence to the calendar plan and the recommended dosage, to avoid the effective concentration of thrombocytopenia.

Keywords: platelets, platelet concentrate, recombinant thrombopoietin.

Рекомендовано до публікації:
доктор медичних наук, професор **І.Ю. Головач**

Дата надходження рукопису: 27.04.2020

Кулівник Ольга Василівна – лікар-гематолог вищої категорії Центру гематології, хіміотерапії гемобластозів та променевої терапії КЛ «Феофанія» ДУС

Адреса: 03143, м. Київ, вул. акад. Заболотного, 21

E-mail: olja_la@i.ua

Контактні телефони: +38(067) 769-96-60; (044) 259-63-30 (для кореспонденції)