

МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ ТОКСИЧЕСКОЙ НЕЙТРОПЕНИИ ПРИ КОМБИНИРОВАННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Д.Д. Сакаева

Кафедра онкологии Башкирского государственного медицинского университета, Башкирский республиканский онкологический диспансер, г. Уфа

Большие успехи химиотерапии за последние 30 лет сделали возможным значительное продление жизни и полное излечение пациентов при некоторых формах опухолевых заболеваний даже в далеко зашедших стадиях. Достижение эффекта при программном лечении комбинациями эффективных цитостатиков зависит от типа опухоли и от интенсивности химиотерапевтического лечения [13].

Повышение интенсивности химиотерапии в значительной степени ограничено токсичностью. Повреждающее действие цитостатиков на нормальные ткани имеет много мишеней. Одним из наиболее распространенных и опасных проявлений токсичности является миелотоксичность. Данное действие цитостатиков реализуется через как прямые - воздействие на клетки предшественники гемопоэза, так и не прямые механизмы - повреждение стромы костного мозга, взаимодействие с ростовыми факторами, выработка антител на мембрано-связывающиеся препараты. Следствием повреждения гемопоэза является снижение числа эффекторных клеток в периферической крови. Наибольшую опасность в проявлениях миелодепрессии таит нейтропения [14] - частое осложнение противоопухолевой химиотерапии. Гематологическая токсичность цитостатиков зависит от механизма их действия. Одними из наиболее токсичных для нейтрофилов являются алкилирующие агенты (например - циклофосфамид, ифосфамид, нитрозомочевина) и препараты, блокирующие синтез нуклеиновых кислот (например - антрациклины) (табл.1).

Тяжесть нейтропении зависит от дозы каждого конкретного препарата. Так, у больных, получающих 25; 50 и 60 мг/м² доксорубина, частота нейтропении III и IV степени составляет соответственно 22%; 33% и 48% [60]. В большинстве режимов химиотерапии сочетаются 2 и более препарата с различными механизмами действия в оптимальных дозах. Токсическое действие режимов комбинированной химиотерапии на число форменных элементов крови носит часто аддитивный характер [23; 33; 35].

Корреляция между полученной дозой химиотерапевтических препаратов и реакцией на лечение была доказана для нескольких опухолей [41].

В рандомизированных исследованиях показано, что уменьшение интенсивности дозы при опухолях яичка [65], неходжкинских лимфомах (НХЛ) [47], адъювантной терапии рака молочной железы [76] снижает частоту положительного эффекта и/или общую выживаемость.

Поскольку токсичность также возрастает с увеличением дозы, крайне важно определить, с каким намерением проводится химиотерапия: с целью излечения заболевания или как паллиативный метод.

При использовании поддерживающих доз цитостатиков может помешать гематологическая токсичность, особенно нейтропения: 1) тяжелая нейтропения может осложниться инфекциями, которые могут привести к летальному исходу у потенциально излеченного больного; 2) нейтропения может потребовать удлинения промежутков между циклами химиотерапии или уменьшения доз, снижая эффективность лечения.

Полиморфноядерные нейтрофилы (ПМН) играют ключевую роль в защите организма, о чем свидетельствуют тяжелые инфекции, развивающиеся у больных с нейтропенией [24]. Для замещения выбывших клеток в минуту вырабатывается около 50 миллионов нейтрофилов, так как циркулирующие нейтрофилы живут в среднем лишь 6-9 ч [37]. Клиническое значение нейтропении (которую определяют как число ПМН < 2000 в 1 мкл) зависит от её этиологии, продолжительности и выраженности [24].

Если число ПМН превышает 1000 в 1 мкл, число осложнений невелико, при количестве ПМН менее 200 в 1 мкл резко возрастает риск развития инфекции.

Длительность и глубина нейтропении после химиотерапии прямо коррелирует с частотой развития инфекционных осложнений [24]. Так, P.Pizzo [63] показал, что если количество нейтрофилов менее 1,0x10⁹/л сохраняется до 7 дней, частота инфекций составляет всего 0,6%, возрастая до 4% при длительности нейтропе-

Таблица 1

Токсическое действие цитостатиков в стандартных дозах на нейтрофилы (J.Y. Blay, 1996)

Слабо выраженное	Л-аспарагиназа, блеомицин, винкристин, метотрексат, (с фолиевой кислотой), 5-фторурацил
Умеренно выраженное	Цитозинарабинозид, тенипозид, виндезин, метотрексат, винбластин, винорельбин, цисплатин, карбоплатин
Сильно выраженное	Дакарбазин, бусульфан, доксорубин, этопозид, митоксантрон, циклофосфамид, ифосфамид, нитрозомочевина, таксаны

нии указанной степени от 7 до 14 дней, и до 38% при продолжительности нейтропении более 14 дней [63].

Наиболее важным фактором риска развития инфекционных осложнений является глубина нейтропении. Наибольшему риску инфекционных осложнений подвержены больные с количеством лейкоцитов менее $0,1 \times 10^9/\text{л}$. Важные факторы риска также – быстрота падения количества лейкоцитов, нарушение фагоцитарной функции нейтрофилов и снижение клеточного и гуморального иммунитета в связи с болезнью и лечением, возраст пациентов старше 60 лет, тяжелое состояние больных, опухолевое поражение костного мозга, нарушение целостности кожи или слизистой желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), вызванное химиотерапией (мукозит) [5; 44; 64; 74].

Источником большинства бактериальных или грибковых инфекций у онкологических больных с нейтропенией является эндогенная флора пищеварительного тракта и кожи. Бактериальные инфекции, часто нозокомиальные и вызванные полирезистентными возбудителями, возникают довольно быстро после развития нейтропении. Мукозит может способствовать попаданию бактерий из ЖКТ в кровь [69]. Если в первых исследованиях, организованных Европейской организацией исследования и лечения раковых заболеваний (EORTC) в начале 70-х г., доля грамотрицательной инфекции при бактериемии составляла 70%, то в 90-х г. она уменьшилась до 30% [1]. В последние годы отмечается увеличение роста частоты грамположительных кокковых инфекций, среди которых особую опасность представляют метициллинорезистентные штаммы коагулазонегативных стафилококков (в основном *St. Epidermidis* или *aureus*) и ванкомицинорезистентные энтерококки. Последнее характерно для центров, где широко используют гликопептиды. Кроме того, у пациентов с нейтропенией отмечено появление мультирезистентных штаммов *Pseudomonas* spp. (*Stenotrophomonas maltophilia* и др.) и представителей энтеробактерий, вырабатывающих β -лактамазы широкого спектра [12; 34].

Грибковые инфекции составляют 10-15% инфекций у больных с нейтропенией, в частности у тех, у которых лихорадка сохраняется после применения антибиотиков широкого спектра действия [74].

Прогноз грибковой септицемии остаётся плохим (летальность 30%) и зависит в большой степени от раннего начала лечения, вида возбудителя и коррекции нейтропении.

Подход к диагностике и лечению инфекции у больных с нейтропенией имеет ряд особенностей. Снижение числа нейтрофилов значительно ослабляет иммунный ответ организма. Это не позволяет развиваться клиническим признакам инфекции (например, кашель и аускультативные хрипы при пневмонии появляются в несколько раз реже), затрудняя клиническую диагностику инфекции у больных данной категории (12). Гипертермия зачастую является единственным признаком инфекционного процесса. Для характеристики пациентов с подобными осложнениями используют термин «фебрильная нейтропения». Согласно критериям Американского общества инфекционных заболеваний этим термином обо-

значают не менее чем двукратное в сутки повышение температуры тела более чем до 38°C или однократное ее повышение более чем до 38°C при содержании нейтрофилов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ [33]. При опухолевых заболеваниях могут быть и неинфекционные причины повышения температуры тела, но попытки установить дифференциально-диагностические критерии инфекционной гипертермии оказались безуспешными.

При отсутствии интенсивного лечения наблюдается быстрое прогрессирование инфекции у больных с фебрильной нейтропенией. Ведение данной категории больных – эмпирическая (т.е. до документального подтверждения инфекции) антибиотикотерапия [23]. Эмпирическую антибиотикотерапию нужно начинать сразу после забора крови на бактериологическое исследование, опираясь на клиническую картину болезни и бактериальный анамнез отделения, например назначая комбинацию амиклокизидов с бета - лактамом, обладающим антисинегнойной активностью, с ванкомицином или без него, либо монотерапию бета - лактамом с антисинегнойной активностью, либо 2 бета - лактамных антибиотика.

Эффективность начальной схемы лечения больных с фебрильной нейтропенией выявляется в течение 48 - 72 ч. Если у больного нормализуется температура тела, уменьшаются признаки токсинемии (снижение артериального давления, тахикардия, слабость), отрицательные гемокультуры могут расцениваться как полный эффект. Длительность антибиотикотерапии определяется глубиной нейтропении. Прекращение введения антибиотиков обосновано для пациентов, у которых нормальная температура сохраняется 5-7 дней и при клинических и лабораторных исследованиях не выявляется признаков инфекционных поражений. Если антибиотикотерапия прекращается в период нейтропении, то за пациентом продолжают наблюдение и возобновляют лечение при возврате лихорадки и других признаков инфекции.

Если спустя 3 дня лихорадка не исчезает, необходимо модифицировать первоначальную схему с учетом вероятности возбудителя. В отсутствие результатов бактериологического исследования дополнительно назначают гликопептиды (ванкомицин или тейкоплакин), обладающие высокой активностью в отношении полирезистентной грамположительной флоры. Следующая частая причина инфекционных осложнений – грибы. Раннее эмпирическое назначение амфотерицина В позволяет ликвидировать признаки инфекции у 10% пациентов, лихорадящих в течение 4-5 суток на фоне терапии антибиотиками широкого спектра действия [48]. В случае подтверждения системной грибковой инфекции длительность противогрибковой терапии зависит от выделенного патогена и распространенности инфекции. Если грибковая инфекция не подтверждена, лечение амфотерицином В может быть отменено через 2 нед. в отсутствие признаков инфекции на рентгенограммах грудной клетки и компьютерной томограмме органов брюшной полости. При клинических проявлениях герпетической инфекции и сохраняющейся лихорадке на фоне длительной противобактериальной и противогрибковой терапии рекомендовано применение ацикловира [42].

Пациентам, у которых сохраняется лихорадка после увеличения числа нейтрофилов больше $0,5 \times 10^9$ на фоне антибиотикотерапии широкого спектра действия, показано повторное исследование на предмет диагностирования грибковой или вирусной инфекции. Антибиотикотерапия может быть отменена через 4-5 дней после того, как содержание нейтрофилов в крови составит более $0,5 \times 10^9$ /л, если признаки инфекции не найдены даже при сохраняющейся лихорадке. Рутинное проведение антибактериальной профилактики может быть показано, например, при высокодозной химиотерапии.

Для борьбы с миелотоксичностью при химиотерапии предложено несколько подходов: создание транспортных форм химиопрепаратов, направленно действующих на опухолевые клетки; применение факторов, ускоряющих пролиферацию и дифференцировку предшественников гемопоэза (гемоцитокинов) после окончания химиотерапии; замещение поврежденных предшественников гемопоэза донорскими или собственными, замороженными на время химиотерапии; повышение устойчивости предшественников гемопоэза к повреждающему действию химиопрепаратов [14].

В настоящее время уделяется большое внимание клиническому применению гемопоэтинов - специфических ростовых факторов, контролирующих кроветворение, действующих на клетки на различных стадиях дифференцировки, стимулируя образование зрелых кроветворных клеток.

Благодаря достижениям современной генетики и биотехнологии стало возможным выделить гемопоэтины, определить их структуру, клонировать соответствующие гены и получить эти факторы в количествах, достаточных для определения их биологических свойств и клинического применения.

Гемопоэтины - колониестимулирующие факторы (КСФ) и интерлейкины (ИЛ) имеют ряд сходных призна-

ков. По химическому составу они гликопротеины, активны *in vivo* и *ex vivo*, продуцируются различными клетками, но главным образом макрофагами, фибробластами, тучными клетками, клетками эндотелия, стромы костного мозга и лимфоцитами. Гемопоэтины имеют специфические функции и в то же время действуют на общие мишени, обнаруживают синергизм и аддитивный эффект по отношению к другим ростовым факторам.

Эффект гемопоэтинов реализуется через связывание со специфическими рецепторами на мембране клеток-мишеней. Они регулируют как пролиферацию, так и созревание клеток крови [6]. В табл. 2 приведены гемопоэтины, которые уже используются в клинике или находятся в стадии клинического изучения.

КСФ действуют в совокупности с многочисленными ингибирующими факторами и модуляторами адгезии клеток, формируя механизм контроля, исключительная сложность которого ещё должна изучаться и понимается в недостаточной степени [25].

Стимуляторы гемопоэза, или, как они были названы D.Metcalf [54] «факторы роста», прочно вошли в клиническую практику, значительно расширив терапевтические возможности при целом ряде заболеваний [5; 20].

КСФ делятся на группы в зависимости от того типа зрелых клеток, которые они индуцируют. В настоящее время на фармацевтическом рынке Европы существуют 3 миелоидных фактора роста: один ГМ-КСФ (молграмостим) и два Г-КСФ (филграстим и ленограстим). Кроме того, вне Европы продается и второй ГМ-КСФ (сарграмостим, иммунекс). Сарграмостим получают путем экспрессии человеческого гена в клетках дрожжей; молграмостим и филграстим - в бактериях кишечной палочки (*E. Coli*), а ленограстим - в клетках яичников китайских хомячков.

Хотя ГМ-КСФ и Г-КСФ являются гемопоэтически-ми факторами роста, существуют определенные разли-

Таблица 2

Колоние-стимулирующие факторы и интерлейкины, принимающие участие в регуляции гемопоэза

Фактор	Биологическая активность
Гранулоцитарный КСФ (Г-КСФ)	Пролиферация и дифференцировка CFU-G, активирует нейтрофилы, увеличивает их число
Гранулоцитарно-макрофагальный КСФ (ГМ-КСФ)	Пролиферация и дифференцировка CFU-GM и CFU-Meg, активирует гранулоциты, макрофаги и эозинофилы, увеличивает число нейтрофилов
Макрофагальный КСФ (М-КСФ)	Пролиферация и дифференцировка CFU-M, дифференцировка и активация макрофагов
Эритропоэтин	Пролиферация и дифференцировка CFU-E, CFU-Eo, CFU-E, CFU-Meg, увеличивает число эритроцитов
ИЛ-1	Пролиферация стволовых клеток, индуктор КСФ фибробластами и клетками эндотелия, усиливает эффект Г-, ГМ-, М-КСФ, ИЛ-3,8 пироген, радиопротектор
ИЛ-2	Пролиферация и дифференцировка лимфоцитов
ИЛ-3	Пролиферация и дифференцировка CFU-GEMM, CFU-GM, CFU-G, CFU-Meg, CFU-M, увеличивает число нейтрофилов
С-КСФ (стил-фактор)	Потенцирует пролиферативный эффект ИЛ-1,3,6 на стволовые клетки
ИЛ-6	Усиливает пролиферативный сигнал других факторов роста на предшественников миелоидного ростка (CFU-GEMM)
ИЛ-11	Вместе с ИЛ-3 усиливает пролиферацию CFU-Meg
Тромбопоэтин (ТРО)	Пролиферация и дифференцировка CFU-Meg, потенцирует эффект ИЛ-3,6,11 на CFU-Meg, увеличивает число тромбоцитов
РХУ-321	Пролиферация и дифференцировка CFU-GEMM, CFU-GM, CFU-Meg, CFU-G, CFU-M, CFU-E

чия в биохимии, биологии и клиническом их применении.

Природный человеческий Г-КСФ синтезируется стромальными и эндотелиальными клетками, фибробластами и моноцитами [18; 58], в то время как природный человеческий ГМ-КСФ синтезируется Т-лимфоцитами, гладкомышечными клетками, моноцитами, эндотелиальными клетками и фибробластами [9; 60].

Идентифицированы разные рецепторы, специфичные для Г-КСФ и ГМ-КСФ [59]. Рецептор Г-КСФ экспрессируется на клетках нейтрофильного ростка от миелобластов до зрелых клеток, а также на подгруппе клеток моноцитарного ростка, состоит из единственной полипептидной связи, внеклеточная часть которой отвечает за специфическое связывание, а внутриклеточная – за формирование и передачу сигналов пролиферации и дифференцировки [4]. Рецептор ГМ-КСФ экспрессируется на более широком спектре клеток, включая предшественников нейтрофилов, моноцитов и эозинофилов [53], имеет внутриклеточную цепь, передающую сигнал в цепь, для специфического связывания экстрацеллюлярную β -цепь [68].

Влияние Г-КСФ и ГМ-КСФ на клетки крови различных уровней созревания и направлений клеточной дифференцировки различно [3]. ГМ-КСФ относится к многолинейным цитокинам, преимущественно регулирует пролиферацию и дифференцировку ранних предшественников с образованием смешанных колоний, гранулоцитарно-макрофагальных колоний, эритроидных и мегакариоцитарных бурс [55]. Г-КСФ относится к поздним, однолинейным предшественникам, действует синергично многолинейным цитокинам на ранние предшественники, стимулирует функцию зрелых клеток [31; 49]. Введение Г-КСФ ускоряет образование и созревание нейтрофилов, а также выход созревших нейтрофилов из депо костного мозга, в то время как на моноциты и эозинофилы Г-КСФ действия практически не оказывает [35]. ГМ-КСФ способствует дифференцировке и активации зрелых моноцитов, нейтрофилов, эозинофилов [21; 28]. Показано, что влияние Г-КСФ и ГМ-КСФ на нейтрофилы различно. Если при использовании ГМ-КСФ не укорачивается время созревания нейтрофилов, но удлиняется период их пребывания в периферической крови, то под влиянием Г-КСФ отмечается обратный эффект, при том, что оба этих препарата увеличивают количество митозов в костном мозге [75]. Кроме того, данные препараты усиливают способность нейтрофилов к хемотаксису и фагоцитозу [3; 71].

При повторном введении обоих КСФ число нейтрофилов в крови увеличивается в течение 48 - 72 ч. и зависит от дозы. После прекращения медикаментозной терапии число нейтрофилов нормализуется через несколько дней.

Г-КСФ и ГМ-КСФ не только увеличивают число зрелых лейкоцитов в крови, но и существенно повышают число плюрипотентных клеток-предшественниц (ППКП), циркулирующих в периферической крови, а также стимулируют рост числа ППКП в восстановительном периоде после миелосупрессивной химиотерапии [46; 50]. При этом Г-КСФ, действуя только на предшественники гранулоцитопоза, увеличивает число лейкоцитов в крови значительно быстрее, чем ГМ-КСФ,

так как уменьшает время созревания от предшественников до зрелых гранулоцитов с 7 до 1,5 дней и значительно активнее, чем ГМ-КСФ, стимулирует выход зрелых гранулоцитов из гранулоцитарного пула костного мозга в периферическую кровь. D. Metcalf [52] показал, что удаление гена ГМ-КСФ у мыши ведет к уменьшению количества гранулоцитов в крови только на 1/10, а в результате удаления гена Г-КСФ количество гранулоцитов уменьшается на 80%.

В то время, как клиническая эффективность КСФ была убедительно доказана, стоимость их заставила задуматься над адекватностью назначения [43]. С учётом этого разработаны рекомендации по применению КСФ в клинической практике, включающие 5 основных подходов [19].

1. Первичная профилактика нейтропении и связанной с ней инфекции - назначение цитокинов после цикла химиотерапии с ожидаемой глубокой нейтропенией, например, при амбулаторном её проведении, после жёсткой индукционной химиотерапии или после химиотерапии у больного с поражением костного мозга или при лечении миелодиспластического синдрома (МДС);

2. Вторичная профилактика нейтропении и инфекции - назначение цитокинов после повторной химиотерапии, если на первом курсе была отмечена нейтропения или нейтропеническая лихорадка, а также пациентам с МДС, имевшим подобные осложнения в анамнезе.

3. Лечение - назначение цитокинов при уже развившейся после химиотерапии нейтропении или нейтропенической лихорадке для её укорочения или активации эффекторных клеток (нейтрофилов и макрофагов).

4. Интенсификация химиотерапии - назначение миелоцитокинов для повышения интенсивности химиотерапии независимо от возможности развития нейтропенической лихорадки.

5. Получение клеток-предшественников гемопоэза для трансплантации.

При *первичной профилактике нейтропении и связанной с ней инфекции* большее количество успешных контролируемых исследований проведено с Г-КСФ. В двух наиболее крупных из них (Американском и Европейском) был использован филграстим в дозе 5 мкг/кг/день у пациентов с мелкоклеточным раком легкого (МРЛ), получавших химиотерапию циклофосфаном, доксорубицином и этопозидом (САО) в поликлинических условиях [27; 73].

Результаты исследования свидетельствуют о достоверном, значительном снижении числа больных с глубокой нейтропенией и нейтропенической лихорадкой в группе получавших филграстим. Также в этой группе уменьшились необходимость в повторных госпитализациях и потребность в антибиотикотерапии. В Европейском исследовании, кроме того, было достигнуто статистически значимое увеличение интенсивности лечения за счет сокращения осложненных нейтропенией курсов. Пациенты в основной группе получили в общей сложности 96% от запланированной дозы, в сравнении с 88% в группе плацебо ($p < 0,05$), однако это не сопровождалось влиянием на эффективность лечения и общую выживаемость.

Аналогичное исследование было проведено с леног-растимом у 75 больных МРЛ [77]. Химиотерапия включала назначение 6 курсов винкристина, ифосфамида, карбоплатина и этопозиды (VICE) $\pm$ ГМ-КСФ 5 мкг/кг/день. В группе леног-растима (34 пациента) не было отмечено статистически значимого снижения числа эпизодов нейтропенической лихорадки, длительности антибиотикотерапии и госпитализации. В то же время интенсивность химиотерапии составила в основной группе 134% планируемой в сравнении с 117% в группе плацебо ($p < 0,05$), что сопровождалось повышением общей 2-летней выживаемости до 32% в сравнении с 15% в группе плацебо.

Г-КСФ (филграстим) был применен в контролируемом исследовании 80 пациентам с крупноклеточной лимфомой после 11 курсов химиотерапии винкристином, доксорубицином, преднизолоном, циклофосфаном, этопозидом и блеомицином (VAPEC-B) в поликлинических условиях [62]. В исследовании получено достоверное снижение числа больных с глубокой нейтропенией и нейтропенической лихорадкой в группе получавших филграстим.

Было достигнуто статистически значимое увеличение интенсивности химиотерапевтического лечения, что не сопровождалось влиянием на эффективность лечения и общую выживаемость в течение первого года. Несмотря на предотвращение глубокой нейтропении, исследование не показало снижения затрат на госпитализацию и антибиотикотерапию, что, возможно, объясняется низким порогом для начала лечения инфекции (t выше $37,5^\circ\text{C}$ и нейтропения ниже 1000 кл/мкл).

Аналогичные результаты были достигнуты при использовании молграмостима для первичной профилактики нейтропении у пациентов с лимфомами на фоне ВИЧ инфекции [45].

Вторичная профилактика нейтропении и инфекции проводится у пациентов с предшествующим минимумом содержания гранулоцитов < 500 в 1 мкл, либо во избежание задержки следующего цикла химиотерапии у больных с числом гранулоцитов < 1000 в 1 мкл в первый день химиотерапии. К больным группы риска относятся лица с индексом Карновского < 70 , в возрасте старше 70 лет, с синдромом приобретенного иммунодефицита, обусловленным онкопатологией.

В 2 контролируемых исследованиях, где Г-КСФ и ГМ-КСФ назначались после второго курса химиотерапии пациентам, имевшим фебрильную нейтропению после первого курса, отмечено 3-5-кратное снижение частоты этого осложнения. Таким образом, назначение миелоцитокинов больным с нейтропенической инфекцией в анамнезе может значительно снизить риск ее возникновения при последующей химиотерапии.

Лечение нейтропении и нейтропенической лихорадки. Учитывая способность Г-КСФ и ГМ-КСФ увеличивать количество нейтрофилов и макрофагов, а также усиливать их противоинфекционные свойства (хемотаксис и фагоцитоз), было предложено использовать миелоцитокины при уже развившейся нейтропении и инфекции совместно с антибиотиками.

Лечение фебрильной нейтропении. Проведенные контролируемые исследования по применению миелоцито-

кинов больным с уже развившейся нейтропенией и инфекцией показали, что при глубоком падении нейтрофилов (менее 100 клеток) назначение Г-КСФ почти вдвое сокращает продолжительность нейтропении, госпитализации и антибиотикотерапии. Потребность в противогрибковой терапии снижалась с 11% до 6% [51]. Последний факт достаточно важен, если принять во внимание токсичность некоторых противогрибковых препаратов.

Применение ГМ-КСФ в аналогичной ситуации вместе с антибиотиками показало значительно лучший эффект антибиотикотерапии в группе цитокинов при лечении тканевой верифицированной инфекции (100% эффективности против 59% в группе плацебо).

Существует мнение, что назначение цитокинов конкурентно с химиотерапией может усугубить миелотоксичность за счет большей подверженности предшественников гемопоэза, находящихся в цикле деления, химиотерапевтическому повреждению [27; 51].

Эти соображения, как показали исследования с Г-КСФ и ГМ-КСФ, подтверждаются на практике. В частности, у пациентов, получивших 5-фторурацил, топотекан, комбинированную терапию типа СНОР и DICER одновременно с Г-КСФ, отмечено развитие более длительной и глубокой цитопении в сравнении с пациентами, не получавшими цитокины [56]. В контролируемом исследовании по пероральному длительному назначению этопозиды конкурентно с ГМ-КСФ или плацебо выявлено значительно более выраженная миелотоксичность в группе, где применялся ГМ-КСФ.

С другой стороны, обычная отсроченность максимального падения лейкоцитов на 5-7-й дни от начала химиотерапии послужила основанием для более позднего начала назначения миелоцитокинов. В некоторых работах по применению химиотерапии средней интенсивности этот подход оказался успешным, в других, с более интенсивной химиотерапией - нет. В частности, в исследовании по отсроченному назначению Г-КСФ пациентам с МРЛ на 4-6-й и 8 дни после химиотерапии САЕ, отмечено более значительная выраженность нейтропении в группе с началом приема препарата на 8-й день.

Рекомендации по прекращению введения миелоцитокинов обычно требуют достижения 1000 лейкоцитов в 1 мкл периферической крови в течение 3 дней. Этот порог выбран из того соображения, что прекращение введения КСФ приводит к ремаргинации (возвращению) части нейтрофилов из крови в депо костного мозга. Риск возникновения повторной инфекции в случае более ранней отмены миелоцитокинов выглядит небольшим так как, во-первых, уровень тканевых нейтрофилов восстанавливается быстрее, чем циркулирующих, и меньше подвержен колебанию, а во-вторых, период начавшегося роста содержания нейтрофилов очень редко сопровождается инфекцией, даже если его уровень менее 500 клеток [38].

Лечение КСФ необходимо начинать через 24-72 ч. после химиотерапии. Однако клиницисты должны принимать во внимание конкретные цели применения КСФ данному больному, учитывая интенсивность химиотерапии, качество жизни больного и стоимость лекарства [22]. В настоящее время анализ рандомизированных ис-

следований по упреждающей стимуляции миелоидного ростка с помощью КСФ завершён; ясно, что назначать их до начала химиотерапии нельзя [61; 62; 67; 73].

Важным аспектом применения КСФ являются возможные побочные эффекты. По данным литературы [3; 10], токсичность гемопоэтических факторов роста невысока, носит дозозависимый характер и заключается в появлении оссалгии, миалгии, отёков (за счёт гипопроотеинемии и повышения проницаемости капилляров), гриппоподобного синдрома и изменений лабораторных показателей в виде удлинения протромбинового времени, снижения сывороточного уровня псевдохолинэстеразы, тромбоцитопении, повышения уровня мочевого кислоты.

При использовании препаратов в стандартной дозе побочные эффекты встречаются крайне редко.

В литературе [17] есть упоминание о развитии «эффекта первой дозы», который заключается в появлении гипотензии, одышки. Это обусловлено высокой концентрацией ГМ-КСФ в сыровотке крови [2] при внутривенном введении препарата. Отмечено также, что внутривенное введение препарата менее эффективно [48].

По данным литературы, степень выраженности побочных эффектов при назначении КСФ в стандартной дозе минимальна, соответствует I-II степени ВОЗ и не требует прекращения терапии [39; 40].

Несмотря на имеющуюся информацию о высокой эффективности КСФ у больных с онкогематологическими заболеваниями при проведении полихимиотерапии и минимальной их токсичности, использование миелоцитокинов, особенно в настоящей экономической ситуации, ограничено их высокой стоимостью [3].

В связи с чрезвычайной актуальностью проблемы профилактики нейтропении при химиотерапии злокачественных опухолей постоянно продолжается поиск новых методов и новых препаратов для решения этой задачи.

Препаратом, который, несомненно, представляет большой практический интерес в плане профилактики и коррекции токсической нейтропении при химиотерапии злокачественных опухолей, является беталейкин (рекомбинантный интерлейкин-1в человека) [8]. Среди многочисленных свойств интерлейкина-1 (ИЛ-1) - важнейшего медиатора защитных реакций организма - одним из существенных является гемопоэтическая активность *in vitro* и *in vivo* [7]. Способность стимулировать пролиферацию и восстановление ранних клеток-предшественников миелоидного ряда после повреждения различного геноза ИЛ-1р убедительно показана в экспериментах [26; 29; 30]. Попытки клинических исследований с ИЛ-1р при миелодепрессии ограничивались проведением I фазы при токсической лейко- и тромбоцитопении, вызванной 5-фторурацилом или карбоплатином [70; 71]. С созданием в Государственном НИИ особо чистых препаратов (Санкт-Петербург) рекомбинантного препарата ИЛ-1в человека [11; 16] появилась возможность детально изучить его как потенциальный стимулятор и протектор лейкопоза в условиях миелодепрессии, индуцированной цитостатиками при комбинированной химиотерапии злокачественных опухолей. При клиническом изучении препарата в НИИ онкологии им. проф.

Н.Н. Петрова в 1994-96 гг. было впервые установлено, что минимальной его разовой дозой, обеспечивающей стимулирующее действие на лейкопоз в условиях токсической лейкопении при 5-дневном режиме внутривенного капельного введения, является 10 нг/кг. М.Л. Гершанович с соавторами в 1997-98 гг. продолжил изучение беталейкина как стимулятора и протектора лейкопоза, особенно не свойственного гемопоэтическим колониестимулирующим факторам протекторного эффекта при начале или продолжении химиотерапии на лейкопеническом фоне [7]. Проведены наблюдения над 77 больными с распространёнными формами солидных злокачественных опухолей и лимфом, из которых 53 находились в состоянии токсической лейкопении, преимущественно II - IV степени, в результате многократных курсов комбинированной химиотерапии.

Ежедневное капельное введение препарата беталейкин в разовых дозах 10-20 нг/кг массы тела в течение 5 дней приводило к возрастанию количества лейкоцитов в периферической крови в среднем через 3 дня после назначения инъекций. Беталейкин стимулирует, в первую очередь, гранулоцитопоз и в меньшей степени вызывает увеличение количества лимфоцитов в периферической крови. При исходной гранулоцитопении 3 степени ($0,9 \pm 0,1 \cdot 10^9 / \text{л}$) применение беталейкина приводило к возрастанию абсолютного числа гранулоцитов до $3,4 \pm 0,3 \cdot 10^9 / \text{л}$ или, по крайней мере, до нормы ($>2,0 \cdot 10^9 / \text{л}$). Существенно, что рост числа гранулоцитов при лейкопении отмечался уже через 2-3 дня от начала введения беталейкина. У больных с умеренной лейкопенией введение беталейкина в том же режиме вместе с началом комбинированной химиотерапии позволяло продолжать её с необходимой интенсивностью и в запланированные сроки без углубления лейкопении. Как и следовало ожидать, протекторное влияние беталейкина на лейкопоз оказалось связанным одновременно с защитой и стимуляцией гранулоцитопоза. С началом химиотерапии на фоне умеренной гранулоцитопении 2 степени ($1,4 \pm 0,2 \cdot 10^9 / \text{л}$) абсолютное число гранулоцитов в результате применения беталейкина не снижалось, а, наоборот, возрастало до $3,8 \pm 0,5 \cdot 10^9 / \text{л}$ в первые 2-3 дня и не было ниже $2,9 \pm 0,3 \cdot 10^9 / \text{л}$, несмотря на продолжение введения цитостатиков с обычной интенсивностью [8]. С учётом отсутствия лимитирующей токсичности (обратимая гипертермия у 61% больных, в том числе 42,8% с ознобами) при минимальных других побочных эффектах беталейкин рассматривается как высокоэффективное средство профилактики и коррекции токсической нейтропении при химиотерапии опухолевых заболеваний, сходное по действию с гемопоэтическими колониестимулирующими факторами.

Привлекает внимание сходство стимулирующего лейкопоз действия беталейкина и гемопоэтических факторов. Несмотря на то, что механизмы этого эффекта ИЛ-1 не вполне ясны, на основании большого числа данных можно полагать, что он связан со стимуляцией продукции колониестимулирующих факторов ГМ-КСФ, Г-КСФ, ИЛ-3 и других гемопоэтических цитокинов, усилением синтеза КСФ в различ-

ных клеточных структурах и особенно строении костного мозга [54; 57; 78]. Известно также регуляторное и цитопротекторное влияние ИЛ-1в на ранние клетки-предшественники гемопоэза, что нашло отражение в специальных обзорах [66]. Независимо от полноты сведений о механизмах стимулирующего и протекторного влияния ИЛ-1в на лейкопоэз, оба указанных феномена и особенно последний, не присущий используемому в практике гемопоэтическим колониестимулирующим факторам, ГМ-КСФ и Г-КСФ, имеют важное клиническое значение для профилактики и коррекции миелодепрессии и расширения таким образом с помощью препарата человеческого рекомбинантного ИЛ-1в (беталейкина) возможностей химиотерапии злокачественных опухолей и комбинированного химиолучевого лечения. Обоснована целесообразность с общебиологической, клинической и экономической точек зрения углублённых сравнительных клинических (рандомизированных) исследований колониестимулирующих факторов и беталейкина, а также обоснованное некоторыми предварительными данными [15; 70; 71; 72] изучение защитного и стимулирующего действия последнего на тромбопоэз.

Таким образом, токсическая нейтропения как наиболее грозное осложнение комбинированной химиотерапии — это проблема, часто возникающая в онкологии и гематологии. Клиническое значение данного синдрома определяется степенью снижения количества ПМН, длительностью нейтропении, общим состоянием пациента и наличием инфекционных осложнений. Спектр предлагаемых в наше время корректоров нейтропении недостаточно широк. Поиск новых эффективных средств профилактики и коррекции ТН — одно из актуальных направлений современной онкологии.

ЛИТЕРАТУРА

- Багирова Н.С., Дронова О.М., Волкова М.А. и др. // Вестн. РОНЦ РАМН. — 1996. — № 4. — С. 23.
- Бюхнер Т. // Проблемы гематологии. — 1996. — № 3. — С. 36—41.
- Варфоломеева С.Р., Добрецьков К.В., Тимаков А.М. и др. // Российский онкологический журнал. — 1998. — № 2. — С. 50—53.
- Владимирская Е.Б. Биологические основы противоопухолевой терапии. — М.: Агат-Мед., 2001. — 110 с.
- Волкова М.А. // Терапевтический архив. — 1998. — № 4. — С. 80—84.
- Гарин А.М. О таксотеере, кампто и граноците. — М., 1997. — С. 45—64.
- Гершанович М.Л., Кетлинский С.А., Филатова Л.В. и др. // Вопросы онкологии. — 1996. — № 6. — С. 13—18.
- Гершанович М.Л., Филатова Л.В., Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. // Вопросы онкологии. — 1998. — № 2. — С. 181—186.
- Горбунова В.А. // Вопросы онкологии. — 1995. — № 1 (41). — С. 21—28.
- Долгополов И.С., Янкевич М.Я., Андреева Л.Ю. и др. // Материалы научно-практической конференции «Современные методы поддерживающего лечения при проведении химиотерапии». — Москва, 1998. — С. 6—8.
- Котенко С.В., Буленков М.Т., Вилецкий Ю.П. // Докл. АН СССР. — 1989. — № 39. — С. 1005—1008.
- Клиническая онкогематология: Руководство для врачей. Под ред. М.А. Волковой. — М.: Медицина, 2001. — 576 с.
- Птушкин В.В. // Материалы научно-практической конференции «Современные методы поддерживающего
- лечения при проведении химиотерапии». — Москва, 1998. — С. 19—20.
- Птушкин В.В. // Европейская школа по онкологии «Поддерживающая терапия у онкологических больных». — Москва, 1996. — С. 45—58.
- Сибиряк С.В., Садыков Р.Ш., Магазов Р.Ш. и др. // Справочник для практических врачей. — Уфа. — 1999. — С. 225.
- Симбирцев А.С., Пугарева Н.В., Кетлинский С.А. и др. // Бюлл. exper. биол. — 1990. — № 6. — С. 39—42.
- Тюляндин С.А., Гарин А.М. // Вестник АМН СССР. — 1990. — № 2. — С. 54—58.
- Ципори Д. // Проблемы гематологии. — 1996. — № 1. — С. 55—57.
- American Society of Clinical Oncology. // Clin. Oncology. — 1994. — № 12. — P. 2471—2508.
- Aoshima M., Oh-ishi I., Ishida T. et al. // Cancer Res. — 1987. — № 37. — P. 2481—2486.
- Barlogue B., Jagannath S., Dixon D. et al. // Blood. — 1990. — № 76. — P. 677—680.
- Bedford-Russell A.R., Davies E.G., Ball S.E. et al. // Archives of Disease in Childhood. — 1995. — № 72. — P. 53—54.
- Berdel W.E., Danhauser-Riedl S., Steinhauser G. et al. // Blood. — 1989. — № 73. — P. 80—83.
- Blaise D., Vemant J.P., Friere D. et al. // Blood. — 1992. — № 80 (Suppl. 1). — P. 982a (Abstract).
- Blay J.Y. // Clinical Pharmacist. — 1996. — № 1. — P. 16—21.
- Bodey G.P., Buckley M., Sathe Y.S., Freireich E.J. // American Journal of Medicine. — 1966. — № 64. — P. 328—340.
- Bradford C.R., Ong E.L.C., Hendrick D.J. et al. // Haematology. — 1993. — № 84. — P. 182—183.
- Casparotto C., Laver J., Abboud M. et al. // Blood. — 1989. — № 74. — P. 547—560.
- Crauford J., Ozer H., Stoller R. et al. // N. Engl. J. Med. — 1991. — № 325. — P. 164—170.
- Dale D.C., Bonilla M.A., Davis M.W. et al. // Blood. — 1993. — № 81. — P. 2496—2502.
- Demetri G., Griffin J. // Blood. — 1991. — № 78. — P. 2791—2794.
- Dinarelli Ch. A. // FASEB J. — 1988. — № 2. — P. 108—115.
- Dinarelli Ch. A. // Eur. Cytokine Netw. — 1994. — № 5. — P. 517—531.
- Dinarelli Ch. A. // FASEB J. — 1994. — № 8. — P. 1314—1325.
- Donehower R.C., Abeloff M.D., Perry M.S. // Clin. Oncology. — 1995. — № 34. — P. 201—218.
- EORTS International Antimicrobial Therapy Cooperative Group and the NCI Canada Clinical Trial Group. // Infection Diseases. — 1991. — № 163. — P. 951—954. European School of Oncology Task Force. // European Journal of Cancer. — 1994. — № 30. — P. 1—24.
- Fibbe W.E., Falkenburg J.H.F. // Biotherapy. — 1990. — № 2. — P. 325—330.
- Gasson J.C. // Blood. — 1991. — № 77. — P. 1131—1145.
- Golde D.W. // Semin. Hematol. — 1990. — № 27 (Suppl. 3). — P. 1—7.
- Griffin T.C. // J. Pediatr. — 1992. — № 121. — P. 28.
- Hesdorffer C., Ward M., Pioli P. et al. // American Society of Clinical Oncology. — 1995. — № 14. — P. 228—230.
- Hovgaard D. and Nissen N.I. // Int. Cong. Symp. Ser. — 1991. — № 170. — P. 79—93.
- Hrynuk W.M. // Clin. Oncology. — 1993. — № 13. — P. 99—103.
- Hughes W.T., Armstrong D., Bodey G. et al. // Infect. Diseases. — 1990. — № 161. — P. 381—386.
- Jones A.L., Holbom J., Ashley S., Smith III-AD. // Oncology. — 1995. — № 50 (Suppl. 2). — P. 10—15.
- Julia A., Olona M., Bueno J. et al. // Haematology. — 1991. — № 79. — P. 366—371.
- Kaplan L.D. // J. Clin. Oncol. — 1991. — № 9. — P. 929.
- Kotlarek-Haus S., Podolak-Dawidziak M., Wrobel T. et al. // Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej. — 1994. — № 91. — P. 127—131.
- Krantz S. // Blood. — 1991. — № 77. — P. 419—422.
- Lepage E., Gisselbrecht C., Haioun C. et al. // Annals of Oncology. — 1993. — № 4. — P. 651—663.
- Lieschke G.J., Maher D., Cebon J. et al. // Ann. Intern. Med. — 1989. — № 110. — P. 357—367.
- Lowenberg B., Stem A., Ruit R.J.J. et al. // EBMT. — 1989. —

119. – (Abstr. 217).
53. Maher D., Green M., Bishop J. et al. // Clin. Oncology. – 1993. – 12. – P. 434 – 443.
54. Metcalf D., Morstyn G. // In Biologic Therapy of cancer. V. De Vita, ed. – Philadelphia. – J.B. Lippincot. – 1991. – P. 417 – 444.
55. Metcalf D. // Blood. – 1995. – 86. – P. 3515 – 3519.
56. Moore M.A.S. // Blood. – 1991. – 78. – P. 1 – 19.
57. Moore M.A.S., Warren D.J. // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. – 1987. – 81. – P. 7134 – 7136.
58. Neidhart J. // Proc. ASCO. – 1993. – 13. – abstr. 690.
59. Neta R., Szein M.B., Oppenheim J.J. et al. // J. Immunol. – 1987. – 139. – P. 1861 – 1865.
60. Neupogen. Product Monograph. – Macclesfield, 1992.
61. Nicola N. // Ann. Rev. Biochem. – 1989. – 58. – P. 45 – 77.
62. Nienhuis A.W., Donahue R.S., Karisson S. et al. // J. Clin. Invest. – 1987. – 80. – P. 573 – 577.
63. O'Bryan R.M., Baker L.M., Gottlieb J.B., Rivkin S.E., Balcerzak S.P., Grumet G. // Cancer. – 1977. – 39. – P. 1940 – 1948.
64. Penengell R., Gumey H., Radford J.A. et al. // Blood. – 1992. – 80. – P. 1430 – 1436.
65. Pizzo P.A. // Rev. Infect. Dis. – 1987. – 9. – P. 214 – 219.
66. Pizzo P.A. // New Engl. J. Med. – 1993. – 328. – P. 1323 – 1332.
67. Samson M.K., Rivkin S.E., Jones S.E. et al. // Cancer. – 1984. – 53. – P. 1029 – 1035.
68. Sato N., Sakamaki K. Et al. // TMBOJ. – 1993. – № 12. – 4181 – 4189.
69. Shien J.H., Gordon M., Jakubowski A. et al. // Blood. – 1993. – 81. – P. 1745 – 1754.
70. Schmitz N., Dreger P., Zander A. et al. // B.M. Transplantation. – 1995. – 15. – P. 261 – 266.
71. Schimpff S.C., Greene W.H., Young W.M., et al. // J. Of infectious Diseases. – 1974. – 130. – P. 524 – 531.
72. Smith J.W., Longo D., Alford W. // New. Engl. J. Med. – 1993. – 328. – P. 756 – 761.
73. Smith J.W., Urba W.J., Curti B.B. et al. // J. Clin. Oncol. – 1992. – 10. – P. 1141 – 1152.
74. Tewari A., Buhles W.C., Stames H.F. Jr. // Lancet. – 1990. – 336. – P. 712 – 713.
75. Trillet-Lenoir V., Green J., Manegold C. et al. // European Journal of Cancer. – 1993. – 29A. – P. 319 – 324.
76. Wade J.C. // Clin. Oncology. – 1995. – 23. – P. 201 – 218.
77. Weide R., Koppler H., Heymanns J. et al. // Haematology. – 1993. – 83. – P. 557 – 559.
78. Wood W.C., Budman D.R., Korzun A.H., et al. // New England Jonal of Medicine. – 1994. – 330. – P. 1253 – 1259.
79. Woll P.J., Hodgetts J., Lomax L. et al. // J. Clin. Oncol. – 1995. – № 13. – P. 652 – 659.
80. Zsebo K.M., Yushenkoff V.N., Shiffer S. et al. // Blood. – 1988. – 71. – P. 99 – 103.