

measured cytokines are independently predictive for increased mortality in patients with chronic heart failure // J. Am. Coll. Cardiol. – 2000. – Vol.35 (Suppl. A). – P.1183.

42. Rauchhaus M., Kolaczek V., Florea V., et al. The relationship between tumor necrosis factor- α and natriuretic peptides in patients with chronic heart failure // Eur. J. Heart Failure. – 1999. – №1. – P.203.

43. Schulz R., Panas D., Catena R., et al. The role of nitric oxide in cardiac depression induced by interleukin-1 β and tumor necrosis factor α // Br.J.Pharmacol. – 1995. – №114. – P.27-34.

44. Sgarbi J.A., Maciel R.M. Pathogenesis of autoimmune thyroid diseases // Arq. Bras. Endocrinol. Metabol. – 2009. – Vol. 53. №1. – P.5-14.

45. Shiau M.Y., Huang C.N., Yang T.P., et al. Cytokine promoter polymorphisms in Taiwanese patients with Graves' disease // Clin. Biochem. – 2007. – Vol.40. №3-4. – P.213-217.

46. Tait K.F., Nithiyananthan R., Heward J.M., Barnett A.H., et al. Polymorphisms of interleukin 4 receptor gene and interleukin 10 gene are not associated with Graves' disease in the UK // Autoimmunity. – 2004. – Vol.37. №3. – P.189-194.

47. Takeoka K., Watanabe M., Matsuzuka F., et al. Increase of serum interleukin-10 in intractable Graves' disease // Thyroid. – 2004. – Vol.14. №3. – P.201-205.

48. Thomson A.W. and Lotze M.T. The Cytokine Handbook. London, San Diego: «Academic Press», 2003.

49. Torre-Amione G., Kapadia S., Lee J., et al. Overexpression and functional significance of tumor necrosis factor receptors in human myocardium // Circulation. – 1995. – Vol.92. – P.1487-1493.

50. Torre-Amione G., Kapadia S., Benedict C., et al. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from of SOLVD // J. Am. Coll. Cardiol. – 1996. – Vol.27. – P.1201-1206.

51. Yamada T., Matsumori A., Sasayama S. Therapeutic effects of anti-tumor necrosis factor- α antibody on the murine model of viral myocarditis induced encephalomyocarditis virus // Circulation. – 1994. – Vol.94. – P.2930-2937.

52. Zhang J.A., Zhang J., Xu L., et al. Measurement of IL-12 and IL-18 in sera of patients with autoimmune thyroid disease // Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi. – 2006. – Vol.22. №5. – P.630-632.

Информация об авторах: 664003 г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, ИГМУ, кафедра эндокринологии и клинической фармакологии, tanyagoma@mail.ru; Гома Татьяна Владимировна – аспирант; Хамнуева Лариса Юрьевна – заведующая кафедрой, д.м.н.; Орлова Галина Михайловна – заведующая кафедрой, д.м.н., проф.

© МОРИКОВ Д.Д., ГОРБАЧЕВ В.И., ДВОРНИЧЕНКО В.В. – 2010

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ МИЕЛОДЕПРЕССИИ ПРИ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ

Д.Д. Мориков¹, В.И. Горбачев², В.В. Дворниченко^{1,2}

(¹Иркутский областной онкологический диспансер, гл. врач – д.м.н., проф. В.В. Дворниченко; ²Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра анестезиологии и реаниматологии, зав. – д.м.н., проф. В.И. Горбачев, кафедра онкологии, зав. – д.м.н., проф. В.В. Дворниченко)

Резюме. Статья посвящена современным методам лечения миелотоксического синдрома у онкологических больных после проведенной химиотерапии.

Ключевые слова: миелодепрессия, лейкопения, колониестимулирующий фактор.

THE MODERN METHODS OF THE TREATMENT OF MYELODEPRESSION IN POLYCHEMOTHERAPY

D.D. Morikov¹, V.I. Gorbachev², V.V. Dvornichenko^{1,2}

(¹Irkutsk Regional Oncologic Clinic, ²Irkutsk State Institute for Postgraduate Medical Education)

Summary. The article is dedicated to the modern method of the treatment of myelotoxic syndrome in the oncologic patients after chemotherapy.

Key words: myelodepression, leukopenia, colony-stimulating factor.

Успехи современной онкологии обусловлены, в первую очередь, внедрением в практику агрессивных программ противоопухолевой терапии. Эти программы, как правило, не обладают достаточной специфичностью, т.е. помимо опухолевых клеток, уничтожают и другие быстропролиферирующие ткани, в первую очередь, костный мозг. Депрессии костномозгового кроветворения сегодня стали закономерным явлением для гематологов и онкологов. Как правило, в клинической практике поражения гемопоэза сочетаются с другими патологическими расстройствами [12,16].

Гематологические осложнения противоопухолевой химиотерапии разной степени выраженности встречаются у 88% онкологических больных. Факторы, влияющие на глубину и частоту гемопоэза, обусловлены резервом кроветворения (облучение или химиотерапия в анамнезе, метастазы рака в костный мозг, возраст больного, степень истощения больного), типом химиотерапевтических препаратов, а также дозами, интервалами между курсами, методами введения и особенностями соматического статуса больного. Согласно данным литературы, даже небольшое (до 35%) снижение дозы приводит к значительному ухудшению всех показателей противоопухолевого лечения. Между тем, уже при легких нарушениях

гомеостаза химиотерапевты, как правило, значительно редуцируют дозы химиопрепаратов и увеличивают интервалы между курсами [7].

Одним из неблагоприятных клинических проявлений, представляющих угрозу для жизни больного, является миелотоксичность, которая рассматривается как самостоятельный симптомокомплекс – миелотоксический синдром [9,10,16]. Этот факт подтвержден многими исследованиями, в том числе рандомизированными [22,24]. Миелотоксический синдром (МТС) представляет собой комплекс клинико-гематологических расстройств, проявляющийся снижением количества форменных элементов в периферической крови, в основе которого лежит индуцированное нарушение кроветворения гипопластического типа. В отличие от других (немиелотоксических) гемоцитопений, при МТС депрессия кроветворения, как правило, сопровождается угнетением роста других быстропролиферирующих тканей – эпителия кишечника, мочевыводящих путей и др. [9]. Обычно миелодепрессивный эффект возникает на 7-12 день после введения химиопрепаратов, но некоторые из них оказывают отсроченный эффект угнетения гемопоэза в более поздние сроки. Контроль за показателями периферической крови целесообразно продолжать в ряде случаев до 3-6 недель.

Принято считать, что для начала и проведения химиотерапии количество лейкоцитов в периферической крови должно быть не менее 4000 в 1 мкл и тромбоцитов $120 \times 10^9/\text{л}$. Поскольку основную защитную роль выполняют нейтрофилы, их число должно быть не менее 1500–2000 в 1 мкл. По литературным данным при проведении химиотерапии в 90% случаев развивается лейкопения 1–2 степени, а у 30–40% больных – 3–4 степени, требующая поддерживающей терапии на протяжении нескольких недель [9,15,20]. При третьей степени гранулоцитопений увеличивается риск развития инфекционных осложнений. При числе гранулоцитов $0,1 \times 10^9/\text{л}$ высока опасность развития кандидозов и инфекции. При появлении пирогенной реакции возникает фебрильная нейтропения: когда абсолютное число нейтрофилов в лейкоформуле больного менее 1000 в 1 мкл сочетается с повышением температуры тела выше $38,3^\circ\text{C}$ однократно или 38°C двукратно с интервалом в один час. Если нейтропения длится более двух недель, повышается вероятность тяжелых осложнений. Тяжесть состояния определяют грибы и грамотрицательные микробы [15, 16].

Для профилактики и купирования костномозговой недостаточности применяют гемопоэтические факторы роста. Гемопоэтические факторы роста – это большое «семейство» цитокинов, ответственных за регуляцию пролиферации, дифференцировки и функциональные особенности всех ростков гемопоэза, воздействие некоторых из них оценено в клинических испытаниях последнего десятилетия. Многие из этих цитокинов играют важную роль не только в гемопоэзе, но и в других биологических процессах, например, в иммуномодуляции, в острых воспалительных реакциях. В то же время часть из них выполняет функции аутокринных или паракринных факторов роста опухоли. Более того, известны также ингибиторы гемопоэза, которые играют важную роль в патогенезе заболеваний. Некоторые из таких цитокинов апробированы в клинических испытаниях в качестве препаратов, снижающих количество активно делящихся гемопоэтических клеток до введения цикло- и фазоспецифичной химиотерапии [1,21]. Однако, последние не всегда дают желаемый результат, а высокая дороговизна и побочные эффекты данных средств не дают оснований рассматривать их в качестве оптимального пособия.

Наиболее известные из гемопоэтических факторов роста, зарегистрированные для использования при миелосупрессии в клинической практике во всем мире: колониестимулирующие факторы (КСФ) – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) и грануломоноцитарный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ). Данные факторы являются наиболее эффективными стимуляторами гранулоцитарного роста кроветворения и позволяют снизить длительность лейкопений и уменьшить число инфекционных осложнений у больных [11,17,18].

При стандартной химиотерапии возможно первичное применение КСФ для профилактики нейтропении, которая определялась после проведенного первого курса химиотерапии. Вторичное использование КСФ подразумевает назначение препарата во время курса химиотерапии, осложнившегося тяжелой миелосупрессией с целью купирования осложнений и избежания необходимости редуцирования доз цитостатических препаратов. И, наконец, Г-КСФ и ГМ-КСФ используют после курса химиотерапии в лечении фебрильной нейтропении для снижения ее продолжительности и осложнений. Однако, строгих рекомендаций для назначения КСФ при проведении стандартной химиотерапии к настоящему времени не разработано из-за отсутствия результатов рандомизированных клинических испытаний [6].

Рекомендацией по использованию онкологами Г-КСФ или ГМ-КСФ могут быть индивидуальные показания для больных с высоким риском миелосупрессии стандартными дозами цитостатиков с целью избежать редуцирования режима химиотерапии и снижения эффективности.

Для лечения тяжелых форм лейкопении в настоящее

время широко используют получаемые путем генной инженерии лекарственные средства, представляющие собой аналог человеческого гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, – препараты молграмостим (син.: лейкомакс), ленограстим, филграстим, пегфилграстим и др. Эти препараты являются структурными и функциональными аналогами гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, стимулирующего рецепторы, расположенные на клеточной мембране плюрипотентных стволовых клеток, к трансформации в мультипотентные клетки – предшественники миелопоэза. Препараты усиливают дифференциацию миелоидных предшественников кровяных клеток и тем самым стимулируют образование гранулоцитов и лимфоцитов. На процесс роста эритроцитов и тромбоцитов эти лекарственные средства существенного влияния не оказывают.

Пегфилграстим – Г-КСФ пролонгированного действия, что позволяет назначать его однократно, при проведении каждого цикла химиотерапии, потенциально может использоваться у более значительного числа больных, поскольку обладает лучшей переносимостью. Сравнительные рандомизированные клинические исследования у больных раком молочной железы, леченных доксорубицином и доцетакселем, показали, что однократная инъекция Г-КСФ пролонгированного действия – пегфилграстима (100 мкг/кг или 6 мг фиксированная доза), по меньшей мере, равноэффективна ежедневным инъекциям непродолжительного Г-КСФ – филграстима (5 мкг/кг/день) в уменьшении частоты возникновения, длительности частоты фебрильной нейтропении [2]. В сравнимых клинических условиях без поддержки Г-КСФ этот режим сопровождался фебрильной нейтропенией в 38% случаев. Обращает на себя внимание относительно большое количество побочных реакций, связанных с применением Г-КСФ. По данным Т.Ю. Хричковой (1999, 2005), головная боль отмечена в 30% процентов случаев, боли в костях – в 23%, боль в спине – 17,5%, астения – в 11% и боли в животе отмечались у 6 человек на 100 случаев применения препарата. Озноб и лихорадка, также является нередким побочным эффектом введения Г-КСФ [2,18]. Еще одной отличительной особенностью колониестимулирующих факторов, ограничивающих их применение, является довольно высокая курсовая стоимость препаратов [23].

Давно известными и широко применяемыми до настоящего времени являются методы лечения лейкопении, основанные на приеме глюкокортикоидов (в средних и высоких дозах) и различных гемостимуляторов [6,19,20]. Известен способ лечения лейкопении после химиотерапии онкологических больных, разработанный М.Л. Гершанович (1982). Способ заключается в том, что с целью гемостимуляции используются глюкокортикоиды, в частности преднизолон в средних дозах 15–25 мг в сутки. Однако, применение кортикостероидов сопровождается лимфопеническим эффектом, оказывает ulcerогенное и гипертензивное действие, вызывает синдром Иценко-Кушинга, гипокалиемию, иммуносупрессию, синдром отмены, что очень осложняет процесс лечения [2].

В связи с наличием побочных эффектов у применяемых в настоящее время препаратов и отсутствие идеального лекарства от лейкопении, учеными активно проводятся изыскания по созданию методики лечения лейкопении.

Так, например, В.А. Горбунова (1995) создала способ лечения лейкопении путем использования колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) – лейкомакса, который стимулирует рост миелоидных клеток-предшественниц, а также усиливает эффекторную функцию зрелых моноцитов и нейтрофилов с целью стимуляции лейкопоэза [3,4]. Г.В. Муравской с соавт. (1996) разработан способ коррекции лейкопении при химиолучевом лечении онкологических заболеваний путем введения перорально волокнистого угольного сорбента в дозе 30–80 мг/кг массы тела и экстракорпорального облученной в дозе 220 Гр аутокрови внутривенно однократно или многократно [8].

С.Г. Ребиковым и соавт. (1998) создан способ криоплазмасорбции, по которому дискретным способом проводят плазмаферез с одномоментной экстракцией до 1,5 л плазмы (1,3-1,5 л) с адекватным замещением низкомолекулярными коллоидами и кристаллоидами. Полученную плазму замораживают, после размораживания ядро преципитации утилизируют, плазму сорбируют на гемосорбенте Актилен-1 [11]. При лечении лейкопении у онкологических больных Ю.С. Сидоренко и соавт. (2004) использовали способ иммунотерапии рекомбинантным интерфероном-2b в суточной дозе 3×10^9 МЕ, который инкубируют в термостате в течение 1 часа при температуре 37°C с 100 мл аутокрови, а затем вводят внутривенно капельно больному в течение 1-1,5 часа, ежедневно, под контролем показателей крови, до достижения содержания лейкоцитов $> 4 \times 10^9/\text{л}$, гранулоцитов $> 2 \times 10^9/\text{л}$. Способ позволяет преодолеть лейкопению,

дозолимитирующую токсичность, снизить количество инфекционных осложнений в случае фебрильной нейтропении и сроки лечения [13]. Однако, известные способы обладают низкой эффективностью лечения лейкопении, высокой токсичностью, приводят к дополнительным осложнениям и побочным эффектам и высокой курсовой стоимости.

В настоящее время сохраняется существенная потребность в лекарственных средствах, которые могли бы уменьшить токсическое воздействие цитостатиков и радиоактивного облучения на белые кровяные тельца и стволовые мультипотентные клетки костного мозга и замедлить развитие лейкопении. Это существенным образом расширило бы возможности химио- и радиотерапии и в ряде случаев позволило бы достичь полной ремиссии, и, следовательно, увеличить продолжительность жизни больных [5].

ЛИТЕРАТУРА

1. Антонеева И.И. Динамика уровня цитокинов в крови больных раком яичника при прогрессировании опухоли // Вестник РУДН. Серия: Медицина. – 2007. – №6. – С.479-482.
2. Гершанович М.Л. Осложнения при химио- и гормонотерапии злокачественных опухолей. – М., 1982. – С.32-43.
3. Горбунова В.А. Значение лейкомакса (гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор) в онкологии и гематологии // Вопросы онкологии. – 1995. – Т.41. №1. – С.21-28.
4. Горбунова В.А. Использование лейкомакса с целью интенсификации комбинированной химиотерапии мелкоклеточного рака легкого // Вопросы онкологии. – 1995. – Т.41. №1. – С.72-74.
5. Гуревич К.Я., Костюченко А.Л. Концепция клиники экстракорпоральной гемокоррекции // Эфферентная терапия. – 1995. – Т.1. №1. – С.8-13.
6. Дмитриева Н.В., Петухова И.Н. Рациональные подходы к лечению фебрильной нейтропении у онкологических больных. – М.: Боргес, 2003. – С.15-18.
7. Евтушенко Г.В., Свицицкий В.С. Побочные эффекты химиотерапии и их коррекция у больных с распространенным раком яичника // Украинский химиотерап. журнал. – 2000. – Т.8. №4. – С.32-36.
8. Муравская Г.В., Синайко В.В., Морозова А.А., Крутилина Н.И. Патент 2062102 Российская Федерация, МПК7 A61K33/44, A61K35/14, A61N5/10. Способ коррекции лейкопении при химиолучевом лечении онкологических заболеваний; Науч.-исслед. ин-т онкологии и мед. радиологии МЗ Республики Беларусь. – № 5064653/14; заявл. 30.06.1992; опубл. 20.06.1996, Бюл. №3. – 5 с.
9. Муравьев В.В., Андрюхин В.И., Артеменко А.Г. и др. Миелотоксический синдром: перспективные направления научного поиска // Актуальные вопросы клинической медицины, сохранения здоровья и реабилитации сотрудников специальных войск: материалы науч.-практ. конф. ВМИ ФСБ РФ. – Нижний Новгород, 2005. – С.92-193.
10. Муравьев В.В., Черепанова В.В., Андрюхин В.И. и др. Распространение миелотоксического синдрома среди пациентов гематологических и онкологических стационаров // Нижегородский мед. журн. – 2008. – №6. – С.6-10.
11. Птушкин В.В. Роль гранулоцитарного и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующих факторов в лечении инфекции при нейтропении // Онкология. – 2001. – Т.3. №3. – С.32-36.
12. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Под ред. Н.И. Переводчиковой. – 2-е изд., доп. – М.: Практическая медицина, 2005. – 365 с.
13. Сидоренко Ю.С. Экстракорпоральное инкубирование

цитостатиков в естественных средах организма – новые методы эффективной и щадящей химиотерапии рака // Сибирский онкологический журнал. – 2004. – Т.10-11. № 2-3. – С.35-39.

14. Функциональное состояние клеток крови при миелотоксическом синдроме // Клиническая гемореология: материалы междунар. конф. – Ярославль, 2005. – С.236-241.

15. Хричкова Т.Ю. Механизмы развития миелотоксических эффектов в процессе противоопухолевой химиотерапии у больных злокачественными новообразованиями: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Томск, 2009. – 52 с.

16. Хричкова Т.Ю., Гольдберг В.Е., Матяш М.Г., Симолина Е.И. Механизмы угнетения и восстановления кроветворения у онкологических больных в условиях полихимиотерапии // Проблемы онкофармакологии: материалы науч.-практ. конф. – Томск: изд-во ТГУ, 2008. – С.48-52.

17. Хричкова Т.Ю., Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Жданов В.В. Влияние Г-КСФ на кинетику гемопоэтических предшественников регенерирующего костного мозга // Клеточные технологии в биологии и медицине. – 2005. – №1. – С.56-59.

18. Хричкова Т.Ю., Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Жданов В.В. Влияние рекомбинантного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора и пантогематогена на гемопоэз в условиях цитостатической миелосупрессии // Актуальные вопросы экспериментальной морфологии. – Томск, 1999. – С.10-12.

19. Хричкова Т.Ю., Дыгай А.М., Гольдберг Е.Д., Жданов В.В. Новые подходы в создании гемостимуляторов для клинической практики // Человек и лекарство: тез. докл. VII Рос. национ. конгресса. – М., 2000. – С.494.

20. Bodey J.P. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukaemia // Ann. Intern. Med. – 1966. – Vol.64. – P.328-341.

21. Crowford J. Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer // NEJM. – 1991. – Vol.325. – P.164-169.

22. Gonzalez-Martin A.J. Randomized phase II trial of carboplatin versus paclitaxel and carboplatin in platinum-sensitive recurrent advanced ovarian carcinoma: A GEICO (Grupo Espanol de Investigacion en Cancer de Ovario) study // Ann Oncol. – 2005. – Vol.16. – P.749-755.

23. Ozols R.F. New treatment for ovarian cancer // Educational lectures 17 th ICACT. – 2006. – P.23.

24. Scarfone G. A multicenter, randomized phase III study of paclitaxel/carboplatin (PC) versus topotecan/paclitaxel/carboplatin (TPC) in patients with stage III (residual tumor > 1 CM-RT) and IV ovarian cancer (OC) // Proc. ASCO. – 2003. – Vol.22. – P.450 (abs. 1807).

Информация об авторах: 664020, г.Иркутск, переулок Пулковский, 26-1, e-mail: mdd71@mail.ru, Мориков Дмитрий Дмитриевич – заведующий отделением анестезиологии и реанимации №4 ГУЗ ООД г. Иркутска; 664079, г.Иркутск, м-н Юбилейный, 100, ГИУВ, тел. (факс) раб.: 8-3952-40-76-70, e-mail: gorbachevi@yandex.ru, Горбачёв Владимир Ильич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой; 664079, г.Иркутск, м-н Юбилейный, 100, ГИУВ, Дворниченко Виктория Владимировна – д.м.н., профессор, главный врач ИООД, заведующая кафедрой.