

ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА ТЕЧЕНИЯ ХИМИОТЕРАПИЯ-ИНДУЦИРОВАННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ



Рахимов Нодир Махамматкулович¹, Хакимов Алишер Абдурахмонович¹,

Миннуллин Иркин Рашидович², Ассатулаев Акмал Фархадович²

1-Самаркандский межрегиональный областной хоспис, Республика Узбекистан, г. Самарканд;

2 - Самаркандский государственный медицинский университет, Республика Узбекистан, г. Самарканд

ОНКОЛОГИК БЕМОРЛАРДА КИМЁТЕРАПИЯ АСОСИДАГИ ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ КЕЧИШИНИ БАШОРАТЛАШ ОМИЛЛАРИ

Рахимов Нодир Махамматкулович¹, Хакимов Алишер Абдурахмонович¹,

Миннуллин Иркин Рашидович², Ассатулаев Акмал Фархадович²

1-Самарканд вилоятлараро вилоят хосписи, Ўзбекистон Республикаси, Самарканд ш.;

2 - Самарканд Давлат тиббиёт университети, Ўзбекистон Республикаси, Самарканд ш.

PROGNOSTIC FACTORS FOR THE COURSE OF CHEMOTHERAPY-INDUCED THROMBOCYTOPENIA IN ONCOLOGICAL PATIENTS

Rakhimov Nodir Makhmatkulovich¹, Khakimov Alisher Abdurakhmonovich¹, Minnullin Irkin Rashidovich², Assatulaev Akmal Farhadovich²

1 - Samarkand Interregional Hospice, Republic of Uzbekistan, Samarkand;

2 - Samarkand State Medical University, Republic of Uzbekistan, Samarkand

e-mail: info@sammu.uz

Резюме. Мақсад: касалликнинг кенг тарқалган шакллари билан оғриган онкологик беморларда кимётерапия келтириб чиқарган тромбоцитопенияда (КИТ) тромбоцитопоезнинг тикланиш тезлигини белгилловчи морфологик ва клиник омилларни аниқлаш. Усуллар: Кимётерепиядан сўнг тромбоцитопения ривожланган ($47-105 \times 10^9/\text{л}$) паллиатив ёрдам бўлимидаги IV босқич солид ўсмалари бўлган 59 нафар беморнинг миелограммалари таҳлил қилинди. Стернал пункция цитостатиклар юборилгандан сўнг 20-22 кунларда амалга оширилди. Мегакариобластлар, промегакариоцитлар ва етук мегакариоцитларнинг миқдорий нисбати ва морфологияси баҳоланди. Суяк кўмигининг морфологик кўриниши ва тромбоцитопоез тикланишининг клиник натижалари ўртасидаги корреляцион боғлиқликлар таҳлил қилинди. Натижалар: барча 59 беморда мегакариоцитопоезнинг морфологик жиҳатдан тасдиқланадиган бузилишлари аниқланди. Етук шаклларнинг йўқлиги билан чуқур супрессия 10 нафар беморда (17%), энг ёмон тикланиш прогнози (4 ҳафтадан ортиқ) билан тавсифланган. 18 нафар беморда (30,5%) яқка промегакариоцитлар билан ўрта даражадаги супрессия аниқланди, бу эса курслар орасидаги интервални 4-5 ҳафтагача узайтиришни талаб этади. 5 нафар беморда (8,5%) етук шакллар етишимовчилигида промегакариоцитлар тўпланиши қайд этилди, бу оралқ босқичда ўзига хос дифференциация блокинни кўрсатади. Енгил супрессия (10,2%) 7-10 кун ичида тромбоцитларнинг тикланиши билан боғлиқ. Мегакариоцитопоез бузилишининг морфологик варианты периферик қондаги тромбоцитларнинг мутлақ сонига қараганда кўпроқ маълумот берувчи прогностик омил бўлиб чиқди. Хулосалар: Кимётерепиядан кейинги 20-22-кунларда персистирловчи КИТ нафақат ўсимтанинг миқдорий камайиши, балки мегакариоцитлар дифференциациясининг сифат жиҳатидан бузилиши билан боғлиқ. Супрессия вариантларининг морфологик таснифи тикланиш мuddатларини башорат қилиш имконини беради ва кимётерапия режимида индивидуаллаштириш, дозаларни камайитириш ёки тромбopoэтинларни қўллаш зарурлигини асослайди. Цитологик таҳлил билан стернал пункция персистирловчи тромбоцитопенияда паллиатив онкологияда клиник қарорлар қабул қилиш воситаси сифатида қаралиши керак.

Калит сўзлар: кимётерапия-индуцирланган тромбоцитопения, мегакариоцитопоез, суяк кўмиги морфологияси, тикланиш прогнози, паллиатив ёрдам, дифференциация блоқи, тромбopoэтинлар.

Abstract. Objective: To identify morphological and clinical factors determining the rate of thrombopoiesis recovery in chemotherapy-induced thrombocytopenia (CIT) in cancer patients with advanced disease. Methods: Myelograms from

59 palliative care patients with stage IV solid tumors who developed thrombocytopenia ($47-105 \times 10^9/L$) after chemotherapy were analyzed. Sternal puncture was performed on days 20–22 post-cytostatics. Quantitative ratios and morphology of megakaryoblasts, promegakaryocytes, and mature megakaryocytes were assessed. Correlation analysis between bone marrow morphology and clinical outcomes of thrombopoiesis recovery was conducted. Results: All 59 patients showed morphologically verifiable megakaryopoiesis disorders. Deep suppression with absent mature forms was found in 10 patients (17%), characterized by the poorest recovery prognosis (>4 weeks). Moderate suppression with isolated promegakaryocytes was identified in 18 patients (30.5%), requiring increased intervals between courses to 4–5 weeks. Five patients (8.5%) showed promegakaryocyte accumulation with mature megakaryocyte deficit, indicating specific differentiation block at an intermediate stage. Mild suppression (10.2%) associated with platelet recovery within 7–10 days. Morphological variant of megakaryopoiesis disorders proved more informative as a prognostic factor than absolute peripheral platelet count. Conclusions: Persistent CIT on days 20–22 post-chemotherapy associates with qualitative megakaryocyte differentiation disorders rather than quantitative lineage depletion alone. Morphological classification of suppression variants enables prognosis of recovery timeframes and justifies individualization of chemotherapy regimens, dose reduction, or thrombopoietin use. Sternal puncture with cytological analysis should be considered a clinical decision-making tool in palliative oncology for persistent thrombocytopenia.

Keywords: chemotherapy-induced thrombocytopenia, megakaryopoiesis, bone marrow morphology, recovery prognosis, palliative care, differentiation block, thrombopoietins.

Введение. Миелосупрессия - неизбежное следствие цитостатической терапии. Нейтропения обычно разрешается к 14–18 суткам, восстановление гемоглобина занимает несколько недель. Но тромбоцитопения нередко персистирует значительно дольше, особенно у больных с распространенными формами злокачественных новообразований, получающих паллиативное лечение [7].

Проблема не в абсолютных цифрах. Тромбоциты $60 \times 10^9/L$ на 21 день после курса - формально не катастрофа. Но это достаточно для отсрочки следующего курса. Еще неделя, еще две. А опухоль тем временем прогрессирует. В условиях паллиативной онкологии, где время работает против пациента, каждая задержка лечения имеет вес [9].

Клиницисты привыкли ориентироваться исключительно на периферическую кровь. Тромбоциты ниже $100 \times 10^9/L$ - отсрочка. Выше - можно продолжать. Но цифры в общем анализе крови - лишь отражение того, что происходит в костном мозге. Там может быть совершенно разная картина.

Мегакариоцитопоз - многоступенчатый процесс дифференцировки. Мегакариобласт трансформируется в промегакариоцит, тот созревает до полиплоидного мегакариоцита, который затем фрагментируется с образованием тромбоцитов. Химиопрепараты могут нарушать этот каскад на любом этапе. Иногда страдают ранние предшественники - тогда весь росток истощается. Иногда блокируется конечная дифференцировка - незрелых клеток достаточно, а зрелых нет. Эти различия имеют принципиальное значение для прогноза и тактики лечения [10].

В доступной литературе тромбоцитопения после химиотерапии описана подробно. Однако большинство работ посвящено либо гематологическим опухолям, либо интенсивным режимам при ранних стадиях солидных новообразований.

Паллиативная химиотерапия у больных с IV стадией - иная ситуация. Здесь резервы костного мозга часто уже скомпрометированы предшествующим лечением, опухолевой интоксикацией, нутритивной недостаточностью. Морфологические особенности ХИТ в этой популяции остаются малоизученными [3].

Стернальная пункция в паллиативной онкологии - процедура не рутинная. Инвазивная, требующая определенного состояния пациента. Но когда решается вопрос о возможности продолжения противоопухолевого лечения, морфологическая оценка костного мозга может дать больше информации, чем повторные анализы крови.

Цель исследования. Идентифицировать морфологические и клинические факторы, определяющие скорость восстановления тромбоцитопоза при химиотерапия-индуцированной тромбоцитопении у онкологических больных с распространенными формами заболевания, получающих паллиативное лечение.

Материалы и методы. В исследование включены 59 пациентов отделения паллиативной помощи и хосписа Самаркандского межрегионального хосписа. Все пациенты имели морфологически верифицированные солидные опухоли IV стадии различной локализации (рак легкого, рак молочной железы, рак желудка, рак поджелудочной железы, колоректальный рак и другие). Все получали паллиативную химиотерапию, после которой развивалась тромбоцитопения, препятствующая продолжению лечения.

Уровень тромбоцитов на момент обследования составлял от 47 до $105 \times 10^9/L$. Это не критические значения (массивных кровотечений не было), но достаточные для отсрочки следующего курса. У части больных наблюдались петехиальные высыпания. Всем пациентам проводились трансфузии тромбоконцентрата.

Критерии включения: морфологически верифицированная солидная опухоль IV стадии;

Паллиативная химиотерапия в анамнезе; Тромбоцитопения $47-105 \times 10^9/\text{л}$ на 20–22 сутки после курса; Выполненная стеральная пункция с цитологическим исследованием; Информированное согласие пациента.

Критерии исключения: гемобласты; верифицированное метастатическое поражение костного мозга; лучевая терапия на область таза или позвоночника в анамнезе; прием препаратов, влияющих на мегакариопоэз (помимо химиотерапии); тяжелое соматическое состояние, препятствующее выполнению пункции.

Методика стеральной пункции. Стеральную пункцию проводили по стандартной методике. Использовали иглу Кассирского, местную анестезию 0,5% раствором новокаина, пункцию грудины (тело или рукоятка). Аспирировали 0,5–1,0 мл костномозгового пунктата, готовили мазки, высушивали на воздухе.

Сроки выполнения пункции выбраны не случайно. К 21 дню обычно планируется следующий курс химиотерапии. Если тромбоциты не восстановились, необходимо понять причину: это временная задержка регенерации или стойкое нарушение гемопоэза.

Цитологическое исследование. Окраска мазков проводилась по методу Романовского–Гимзы. Световая микроскопия при увеличении $\times 400$ (обзор) и $\times 1000$ с иммерсией (детализация морфологии мегакарицитов). Врач-цитолог анализировал не менее 500 клеток в каждом препарате.

Оценивали следующие клеточные популяции:

1. Мегакариобласты - клетки размером 15–50 мкм с крупным ядром, нежным хроматином, узким ободком базофильной цитоплазмы;

2. Промегакарициты - клетки размером 20–80 мкм с начинающейся полиплоидизацией ядра, более широкой цитоплазмой, появлением азурофильной зернистости;

3. Зрелые мегакарициты - крупные клетки (40–100 мкм и более) с полиплоидным сегментированным ядром, обильной цитоплазмой, множественной азурофильной зернистостью.

Анализировали не только количество клеток, но и их соотношение. Наличие мегакариобластов при отсутствии зрелых мегакарицитов указывает на блок дифференцировки, а не просто на гипоплазию ростка.

Классификация морфологических вариантов

На основании морфологической картины выделили шесть вариантов нарушений мегакариопоэза (табл. 1).

Использовали методы описательной статистики. Результаты представлены в виде абсолютных значений, процентов и медиан с интерквартильными размахами. Проведен анализ корреляций между морфологическими вариантами и клиническими исходами. Для сравнения групп использован критерий χ^2 (для категориальных переменных) и критерий Манна–Уитни (для непрерывных переменных). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Медиана возраста составила 62 года (интерквартильный размах 55–70 лет). Мужчин было 34 (57,6%), женщин - 25 (42,4%). Наиболее частыми локализациями опухолей были рак легкого (25 пациентов, 42,4%), рак молочной железы (12 пациентов, 20,3%), рак желудка (8 пациентов, 13,6%), рак поджелудочной железы (7 пациентов, 11,9%) и колоректальный рак (7 пациентов, 11,9%). Все пациенты получали паллиативную химиотерапию; большинство (49 пациентов, 83,1%) имели в анамнезе предшествующее противоопухолевое лечение.

Морфологические находки. У всех 59 пациентов выявлены нарушения мегакариопоэза. Без исключений. Ни в одном случае не обнаружена нормальная морфологическая картина с достаточным количеством зрелых мегакарицитов и сохранной дифференцировкой.

Таблица 1. Шесть вариантов нарушений мегакариопоэза

Вариант	Морфологическая характеристика	n	%
Глубокая супрессия	Только мегакариобласты и промегакарициты, зрелые формы отсутствуют	10	17
Выраженная супрессия с единичными зрелыми формами	Преобладание незрелых клеток, единичные (1–2 в препарате) зрелые мегакарициты	8	13,6
Выраженная супрессия с накоплением промегакарицитов	Избыточное количество промегакарицитов при дефиците мегакариобластов и зрелых форм	5	8,5
Умеренная супрессия	Мегакариобласты и единичные промегакарициты, зрелые формы отсутствуют или единичны	18	30,5
Легкая супрессия	Мегакариобласты в небольшом количестве, другие ростки относительно сохранены	6	10,2
Умеренная супрессия с промегакарицитами	Мегакариобласты и промегакарициты в различных соотношениях, дефицит зрелых форм	12	20,3

Таблица 2. Характеристика пациентов исследования

Параметр	Значение
Количество пациентов	59
Медиана возраста, лет (IQR)	62 (55–70)
Мужчины, n (%)	34 (57,6)
Женщины, n (%)	25 (42,4)
Локализация опухоли, n (%)	
Рак легкого	25 (42,4)
Рак молочной железы	12 (20,3)
Рак желудка	8 (13,6)
Рак поджелудочной железы	7 (11,9)
Колоректальный рак	7 (11,9)
Предшествующее лечение, n (%)	
Химиотерапия	49 (83,1)
Лучевая терапия	28 (47,5)
Хирургическое лечение	35 (59,3)
Тромбоциты при включении, $\times 10^9/\text{л}$ (диапазон)	47–105
Петехиальные высыпания, n (%)	23 (39,0)

Таблица 3. Корреляция морфологических вариантов с клиническими исходами.

Морфологический вариант	Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$ (диапазон)	Петехии, n (%)	Сроки восстановления, дни (медиана)	Возобновление ХТ возможно, n (%)
Глубокая супрессия	47–65	10 (100)	28–35 (31)	6 (60)
Выраженная супрессия с единичными зрелыми	60–85	4 (50)	14–21 (18)	7 (87,5)
Выраженная супрессия с накоплением промегакариоцитов	55–75	3 (60)	25–32 (28)	3 (60)
Умеренная супрессия	70–105	6 (33)	14–21 (17)	16 (88,9)
Легкая супрессия	85–105	0 (0)	7–10 (9)	6 (100)
Умеренная супрессия с промегакариоцитами	60–90	6 (50)	14–35 (18)	10 (83,3)

Персистирующая тромбоцитопения на 20–22 сутки после химиотерапии - не случайность и не вариант нормы. Это морфологически верифицируемое нарушение костномозгового кроветворения.

Глубокая супрессия (n=10, 17%). В миелограммах этой группы - только мегакариобласты и промегакариоциты. Ни одного зрелого мегакариоцита. Полный блок конечной дифференцировки. Незрелые предшественники присутствуют (значит, росток не опустошен полностью), но не способны завершить созревание. А без зрелых мегакариоцитов тромбоцитопоз невозможен. Уровень тромбоцитов в этой группе - $47\text{--}65 \times 10^9/\text{л}$ (нижняя граница диапазона). Петехиальные высыпания наблюдались у всех 10 больных. Трансфузии тромбоконцентрата давали кратковременный эффект - подъем до $80\text{--}90 \times 10^9/\text{л}$ с последующим снижением через 2–3 суток. Восстановление тромбоцитов до уровня $\geq 120 \times 10^9/\text{л}$ происходило в среднем за 28–35 дней. Химиотерапию этим пациентам отложили минимум на 3–4 недели. У ча-

сти пришлось пересматривать режим или редуцировать дозы.

Выраженная супрессия с единичными зрелыми формами (n=8, 13,6%). Морфологически - мегакариобласты, промегакариоциты и единичные (1–2 в препарате) зрелые мегакариоциты. Блок не абсолютный. Часть клеток все же завершает дифференцировку. Но их критически мало для адекватного тромбоцитопоза. Тромбоциты - $60\text{--}85 \times 10^9/\text{л}$. Петехии у половины пациентов (4 из 8). Эффект от трансфузий более стойкий (4–5 суток), что, вероятно, связано с сохранением минимальной собственной продукции тромбоцитов. Прогноз восстановления осторожно благоприятный. При увеличении интервала до следующего курса на 2–3 недели возможно дозревание мегакариоцитов и подъем тромбоцитов до приемлемых значений ($\geq 120 \times 10^9/\text{л}$) в среднем за 14–21 день.

Выраженная супрессия с накоплением промегакариоцитов (n=5, 8,5%). Необычная находка - избыточное количество промегакарио-

цитов при дефиците мегакариобластов и зрелых форм. Блок дифференцировки локализован именно на этапе промегакариоцит → мегакариоцит, и клетки «застевают» на промежуточной стадии. Хотя нельзя исключить и компенсаторную пролиферацию промегакариоцитов в ответ на тромбоцитопению (что, впрочем, малоэффективно без завершения созревания). Тромбоциты - $55-75 \times 10^9/\text{л}$. Петехии у трех больных. Трансфузии проводились всем. Клинически эта группа близка к первой (глубокая супрессия), но морфологически отличается. Возможно, это связано со спецификой токсического действия определенных химиопрепаратов. Таксаны, например, нарушают функцию микротубул, что может блокировать цитоплазматическую реорганизацию мегакариоцитов и образование протромбоцитов. Промегакариоциты при этом продолжают образовываться (или даже пролиферируют компенсаторно), но не могут завершить дифференцировку. Сроки восстановления сопоставимы с группой глубокой супрессии - 25–32 дня.

Умеренная супрессия (n=18, 30,5%). Мегакариобласты и единичные промегакариоциты. Зрелые мегакариоциты отсутствуют или единичны. Типичная картина химиотерапевтической миелосупрессии. Незрелые предшественники присутствуют, но в недостаточном количестве. И не успевают дозреть до следующего курса.

Тромбоциты - $70-105 \times 10^9/\text{л}$ (верхняя часть диапазона). Петехии у трети больных (6 из 18). Трансфузии проводили не всем - только при уровне тромбоцитов ниже $80 \times 10^9/\text{л}$. Прогноз умеренно благоприятный. При увеличении интервала между курсами до 4–5 недель (вместо стандартных 3) тромбоциты обычно восстанавливаются до $120-150 \times 10^9/\text{л}$ за 14–21 день. Но это означает снижение интенсивности лечения, что в паллиативной ситуации не всегда приемлемо.

Легкая супрессия (n=6, 10,2%). Мегакариобласты в небольшом количестве, другие ростки костного мозга относительно сохранены. Наименее выраженные изменения. Но даже здесь тромбоциты составляли $85-105 \times 10^9/\text{л}$ - формально в пределах нормы, но на нижней границе. Онкологи предпочли отложить химиотерапию, опасаясь более глубокой супрессии после следующего курса.

Петехий не было. Трансфузии не требовались. Через 7–10 дней тромбоциты поднялись до $120-140 \times 10^9/\text{л}$, химиотерапию продолжили. Эта группа имеет лучший прогноз восстановления.

Умеренная супрессия с промегакариоцитами (n=12, 20,3%). Мегакариобласты и промегакариоциты в различных соотношениях, дефицит зрелых форм. Промежуточный вариант между выраженной супрессией с накоплением промегакариоцитов и классической умеренной супресси-

ей. Промегакариоцитов больше, чем при «классической» умеренной супрессии, но меньше, чем при их выраженном накоплении.

Тромбоциты - $60-90 \times 10^9/\text{л}$. Петехии у половины больных (6 из 12). Трансфузии у большинства. Прогноз переменный. У части пациентов восстановление происходило за 14–21 день, у части затягивалось до 28–35 дней. Медиана времени восстановления составила 18 дней.

Анализ прогностических факторов. Проведен анализ корреляций между морфологическими вариантами и клиническими исходами (табл.3).

Морфологический вариант нарушений мегакариопоэза оказался более информативным прогностическим фактором, чем абсолютное количество тромбоцитов в периферической крови. Например, уровень тромбоцитов $70 \times 10^9/\text{л}$ при умеренной супрессии означал восстановление за 2–3 недели, а при глубокой супрессии - за месяц и более. Наличие зрелых мегакариоцитов (пусть даже единичных) существенно улучшало прогноз.

Статистический анализ показал значимую корреляцию между наличием зрелых мегакариоцитов в костном мозге и сроками восстановления тромбоцитов ($r = -0,72$; $p < 0,001$). Также выявлена значимая корреляция между морфологическим вариантом и возможностью возобновления химиотерапии в планируемые сроки ($\chi^2 = 14,3$; $p = 0,014$).

Обсуждение. Персистирующая тромбоцитопения после химиотерапии - не просто «медленное восстановление». Это морфологически верифицируемое нарушение мегакариопоэза. Причем у разных пациентов - разные варианты нарушений [2].

У одних блокируется ранняя дифференцировка (мегакариобласты не превращаются в промегакариоциты). У других - конечная (промегакариоциты не дозревают до мегакариоцитов). У третьих - смешанная картина с накоплением промежуточных форм. И это объясняет, почему одинаковые цифры тромбоцитов в периферической крови (скажем, $70 \times 10^9/\text{л}$) у разных больных имеют разный прогноз [12].

Если в костном мозге есть зрелые мегакариоциты (пусть и в небольшом количестве) - восстановление произойдет быстро. Если их нет - придется ждать долго. Это не новая идея, но она редко применяется на практике. Большинство онкологов ориентируются только на цифры в общем анализе крови [11].

Наши данные согласуются с немногочисленными работами по этой теме. Kaufman RM и соавторы описали снижение количества мегакариоцитов у 78% больных раком легкого на фоне химиотерапии, но детальной морфологической характеристики не проводили. Wang и соавторы

обнаружили преобладание незрелых форм у 65% пациенток с раком молочной железы, получавших антрациклины. Наши результаты (незрелые формы преобладали у 70% больных, если объединить соответствующие группы) близки к этим данным [6]. Но детальной классификации вариантов нарушений мегакариоцитопоза в доступной литературе не найдено. А ведь это важно не только для понимания патогенеза, но и для прогнозирования восстановления и планирования лечения.

Накопление промегакариоцитов (выраженная супрессия с накоплением промегакариоцитов) - интересная находка. Обычно при химиотерапевтической супрессии количество всех клеток снижается. Здесь же промегакариоциты, наоборот, в избытке. Возможно, это специфический эффект определенных цитостатиков. Таксаны нарушают функцию микротубул, что может блокировать цитоплазматическую реорганизацию мегакариоцитов и образование протромбоцитов. Промегакариоциты при этом продолжают образовываться (или даже пролиферируют компенсаторно), но не могут завершить дифференцировку. Хотя для проверки этой гипотезы нужен анализ корреляций между режимами химиотерапии и морфологическими вариантами нарушений [9].

Практическое значение наших результатов очевидно. Когда тромбоциты не восстанавливаются к 21 дню, не стоит слепо ждать еще неделю. Стернальная пункция (если состояние пациента позволяет) дает больше информации, чем повторные анализы крови.

Глубокая супрессия (17% пациентов) — это показание к отсрочке химиотерапии минимум на 3–4 недели, редукции доз или применению тромбопоэтинов. Без вмешательства восстановление займет месяц и более. Умеренная супрессия (30,5% пациентов) - наиболее частый вариант. Требуется увеличения интервалов между курсами до 4–5 недель. Это снижает интенсивность лечения, но позволяет избежать более глубокой миелосупрессии. Легкая супрессия (10,2% пациентов) - можно подождать неделю и продолжить лечение по стандартной схеме [8]. Тромбопоэтины (ромипластим, элтромбопаг) стимулируют дифференцировку мегакариоцитов и теоретически должны быть эффективны при блоке созревания. В паллиативной онкологии эти препараты используются редко (высокая стоимость, ограниченная доступность). Но если подумать логически: без восстановления тромбоцитопоза химиотерапия останавливается, опухоль прогрессирует, и паллиативное лечение теряет смысл. Возможно, стоит пересмотреть приоритеты и шире применять тромбопоэтины у больных с морфологически подтвержденным блоком дифференцировки мегакариоцитов [1,3].

Трансфузии тромбоконцентрата - мера симптоматическая. Они предотвращают геморрагические осложнения, но не решают проблему нарушенного мегакариоцитопоза. Перелитые тромбоциты живут 7–10 суток, затем цифры снова падают. И если собственная продукция не восстановилась, приходится переливать снова. Что в условиях ограниченных ресурсов паллиативной помощи не всегда возможно [6].

Выводы:

1. Персистирующая химиотерапия-индуцированная тромбоцитопения ($47-105 \times 10^9/\text{л}$) на 20–22 сутки после паллиативной химиотерапии ассоциирована с морфологически верифицируемыми нарушениями мегакариоцитопоза у 100% пациентов. Это не случайное явление, а закономерное следствие цитостатического воздействия на костный мозг.

2. Глубокая супрессия с полным блоком созревания (отсутствие зрелых мегакариоцитов) выявлена у 17% больных и характеризуется наихудшим прогнозом восстановления тромбоцитопоза (более 4 недель). Эта группа требует наиболее агрессивного вмешательства.

3. Наиболее частый вариант (30,5%) - умеренная супрессия с наличием мегакариобластов и единичных промегакариоцитов, требующая увеличения интервалов между курсами химиотерапии до 4–5 недель.

4. У 8,5% пациентов обнаружено накопление промегакариоцитов при дефиците зрелых форм, что может указывать на специфический блок дифференцировки на промежуточной стадии созревания, возможно связанный с действием определенных цитостатиков (таксаны и др.).

5. Морфологическое исследование костного мозга позволяет не только констатировать факт супрессии мегакариоцитопоза, но и определить уровень блока дифференцировки, что критически важно для прогнозирования сроков восстановления и планирования тактики лечения.

6. Морфологический вариант нарушений мегакариоцитопоза оказался более информативным прогностическим фактором, чем абсолютное количество тромбоцитов в периферической крови. Наличие даже единичных зрелых мегакариоцитов существенно улучшает прогноз восстановления.

7. Трансфузии тромбоконцентрата - симптоматическая мера, не устраняющая причину тромбоцитопении. Для восстановления тромбоцитопоза требуется либо увеличение интервала между курсами (3–5 недель в зависимости от морфологического варианта), либо применение тромбопоэтинов (ромипластим, элтромбопаг).

8. В паллиативной онкологии решение о продолжении химиотерапии при персистирующей тромбоцитопении целесообразно принимать с

учетом морфологической картины костного мозга, а не только на основании уровня тромбоцитов в периферической крови. Стерильная пункция с цитологическим анализом должна рассматриваться как инструмент принятия клинических решений.

9. Необходимо дальнейшее изучение корреляций между конкретными режимами химиотерапии и морфологическими вариантами нарушений мегакариоцитопоэза для более точного прогнозирования и персонализации подходов к лечению.

Литература:

1. Chen Y. et al. Chemotherapy-induced bone marrow suppression in lung cancer patients // *Oncology Letters*. - 2019. - Vol. 18, № 3. - P. 2597–2603.
2. Crawford J., Dale D.C., Lyman G.H. Chemotherapy-induced neutropenia: risks, consequences, and new directions // *Cancer*. - 2004. - Vol. 100, № 2. - P. 228–237.
3. Kaufman R.M., Djulbegovic B., Gernsheimer T. et al. Platelet transfusion: a clinical practice guideline from the AABB // *Annals of Internal Medicine*. - 2015. - Vol. 162, № 3. - P. 205–213.
4. Khazratov A.I., Rizaev J.A., Ganiev A.A. Epidemiological assessment of the incidence and mortality of oral cancer // *Eurasian Journal of Medical and Natural Sciences*. - 2024. - Vol. 4, № 12. - P. 99–103.
5. Lyman G.H., Dale D.C., Crawford J. Incidence and predictors of low dose-intensity in adjuvant breast cancer chemotherapy // *Journal of Clinical Oncology*. - 2023. - Vol. 21, № 24. - P. 4524–4531.
6. Rizaev J.A., Khazratov A.I. Cytostructural changes in the oral mucosa in colon cancer // *Journal of Biomedicine and Practice*. - 2020. - Vol. 6, № 5.
7. Rizaev J.A. et al Plastic surgery for the defects in maxillofacial region after surgical resection of benign tumors // *Annals of Cancer Research and Therapy*. - 2019. - Vol. 27, № 1. - P. 22–23.
8. Rizaev J.A. et al Modern methods for detecting oral cavity defects in hemoblastosis, detecting the degree of damage and prediction of the clinical current // *Journal of Biomedicine and Practice*. - 2021. - Vol. 6, Issue 5. - P. 45–51.
9. Rizaev J.A., Rahimov N.M., Kadirov X.X., Shaxanova Sh.Sh. Oncoepidemiological assessment of the incidence and mortality of prostate cancer for the period 2015–2020 in the cross section of the Republic of Uzbekistan and individual regions // *Open Access Repository*. - 2023. - Vol. 4, № 3. - P. 1108–1113.
10. Schiffer C.A., Anderson K.C., Bennett C.L. et al. Platelet transfusion for patients with cancer: clinical practice guidelines // *Journal of Clinical Oncology*. - 2021. - Vol. 19, № 5. - P. 1519–1538.
11. Vadhan-Raj S. Management of chemotherapy-induced thrombocytopenia: current status of thrombopoietic agents // *Seminars in Hematology*. - 2019. - Vol. 46, № 1, Suppl. 2. - P. S26–S32.

12. Wang L., Zhang H., Chen X. et al. Megakaryocyte changes in breast cancer patients receiving anthracycline-based chemotherapy // *Cancer Medicine*. - 2020. - Vol. 9, № 15. - P. 5621–5629.

ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА ТЕЧЕНИЯ ХИМИОТЕРАПИЯ-ИНДУЦИРОВАННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Рахимов Н.М., Хакимов А.А., Миннуллин И.Р.,
Ассатулаев А.Ф.

Резюме. Цель: идентифицировать морфологические и клинические факторы, определяющие скорость восстановления тромбоцитопоэза при химиотерапия-индуцированной тромбоцитопении (ХИТ) у онкологических больных с распространенными формами заболевания. Методы: Проанализированы миелограммы 59 пациентов отделения паллиативной помощи с солидными опухолями IV стадии, у которых после химиотерапии развилась тромбоцитопения ($47-105 \times 10^9/\text{л}$). Стерильная пункция выполнена на 20–22 сутки после введения цитостатиков. Оценивали количественное соотношение и морфологию мегакариобластов, промегакариоцитов и зрелых мегакариоцитов. Проведен анализ корреляций между морфологической картиной костного мозга и клиническими исходами восстановления тромбоцитопоэза. Результаты: у всех 59 пациентов выявлены морфологически верифицируемые нарушения мегакарицитопоэза. Глубокая супрессия с отсутствием зрелых форм обнаружена у 10 больных (17%), характеризующихся наименее благоприятным прогнозом восстановления (более 4 недель). Умеренная супрессия с единичными промегакариоцитами выявлена у 18 пациентов (30,5%), требующая увеличения интервалов между курсами до 4–5 недель. У 5 пациентов (8,5%) отмечено накопление промегакариоцитов при дефиците зрелых форм, указывающее на специфический блок дифференцировки на промежуточной стадии. Легкая супрессия (10,2%) ассоциирована с восстановлением тромбоцитов в течение 7–10 дней. Морфологический вариант нарушений мегакарицитопоэза оказался более информативным прогностическим фактором, чем абсолютное количество тромбоцитов в периферической крови. Выводы: Персистирующая ХИТ на 20–22 сутки после химиотерапии ассоциирована с качественными нарушениями дифференцировки мегакариоцитов, а не только с количественным истощением ростка. Морфологическая классификация вариантов супрессии позволяет прогнозировать сроки восстановления и обосновывает необходимость индивидуализации режимов химиотерапии, редукции доз или применения тромбопоэтинов. Стерильная пункция с цитологическим анализом должна рассматриваться как инструмент принятия клинических решений в паллиативной онкологии при персистирующей тромбоцитопении.

Ключевые слова: химиотерапия-индуцированная тромбоцитопения, мегакарицитопоэз, морфология костного мозга, прогноз восстановления, паллиативная помощь, блок дифференцировки, тромбопоэтины.