

# **Анемия при злокачественных новообразованиях: патогенез и лечение рекомбинантным человеческим эритропоэтином**

*А.Д.Павлов, Е.Ф.Морцакова, А.Г.Румянцев  
Рязанский филиал Научно-исследовательского  
института детской гематологии Минздрава РФ, 2003 г.*

Анемия является обычным проявлением злокачественных новообразований (ЗН). Почти у 50% пациентов онкологических и онкогематологических клиник обнаруживается анемия, особенно в более распространенных стадиях прогрессивного роста опухолевых клеток. [1].

Анемия при злокачественных новообразованиях (АЗН) может быть результатом хронической болезни (АХБ) со всеми характерными патофизиологическими чертами, но она может быть также вызвана химиотерапией (табл. 1).

АЗН относится к гипопролиферативным анемиям с относительно уменьшенным числом ретикулоцитов, не соответствующим степени анемии. Средняя величина гемоглобина у всех обследованных 401 пациента с различными типами ЗН всегда была меньше 100 г/л (с колебаниями от 87 до 96 г/л). В этой обследованной группе пациенты с солидными опухолями были значительно менее анемичными, чем пациенты с гематологическими ЗН (хронические миелопролиферативные заболевания, хроническая лимфобластная лейкемия, злокачественные лимфомы, множественная миелома, исключая миелодиспластический синдром).

Имеются различия между анемиями различных типов АЗН по их тяжести, процентам микро- и макроцитарных форм. В большинстве случаев, однако, АЗН – это гипорегенераторная анемия с низкими числами ретикулоцитов (ретикулоцитопения), с величинами гемоглобина между 80 г/л и 100 г/л и средним объемом эритроцита и средней концентрацией клеточного гемоглобина в пределах нормы [2].

Патофизиология хронической анемии при ЗН включает интенсивное взаимодействие между популяцией опухолевых клеток и иммунной системой, что приводит к активации макрофагов и повышенной экспрессии различных цитокинов (рис. 1). Все характерные патофизиологические черты АЗН (уменьшение периода жизни эритроцитов, уменьшенная реутилизация железа костным мозгом, неадекватная продукция эритропоэтина – ЭПО и супрессия эритроидных предшественников) является результатом активации иммунной и воспалительной систем злокачественными клетками, и определенные иммунные и воспалительные цитокины могут потенциально способствовать развитию АЗН.

**Таблица 1. Причины анемии у пациентов со злокачественными новообразованиями [1]**

Неопластический процесс: хроническая анемия (АХБ)

Химиотерапия или радиотерапия

Интеркуррентные инфекции

Клональные нарушения гемопоэза

Желудочно-кишечные потери крови

Аутоиммунный гемолиз

Микроангиопатии

Избыточный фиброз и замещение костного мозга

Недостаточность железа, фолатов и витамина В12

Повреждение почек

**Таблица 2. Критерии для ответной реакции на ЭПО [24]**

Полная ответная реакция

Нормализует величину гематокрита

Значительная, хотя и неполная, ответная реакция: все критерии

Отмена необходимости в трансфузиях

Повышение гематокрита  $\geq 6\%$

Достигнутый гематокрит  $\geq 30\%$

Незначительная ответная реакция: любой из критериев

Уменьшение необходимости в трансфузиях по крайней мере на 50%

Повышение гематокрита  $\geq 6\%$ , но гематокрит  $< 30\%$

Достигнутый гематокрит  $\geq 30\%$ , но повышение гематокрита  $< 6\%$

**Таблица 3. Преимущества и недостатки ЭПО-терапии при коррекции АЗН [1]**

Преимущество	Недостаток
Физиологическое лечение	Эффективность только у 2/3 пациентов
Значительное улучшение качества жизни	Эффект лечения через 4 нед
Возможно амбулаторное лечение	Более дорогое лечение, чем трансфузии
Отличная переносимость	

**1. Укороченная выживаемость эритроцитов**

У пациентов с хроническими болезнями период жизни эритроцитов обычно колеблется от 60 до 90 сут, по сравнению со 120 сут у здоровых лиц. Когда эритроциты от здоровых доноров трансфузировали раковым пациентам, период жизни трансфузированных эритроцитов укорачивался, что свидетельствует о внеэритроцитарных факторах гемолиза [3]. Клинические и

экспериментальные данные указывают, что этот внеэритроцитарный гемолиз и укорочение периода жизни эритроцитов опосредуются интерлейкином-1 (ИЛ-1) и фактором некроза опухоли (ФНО).

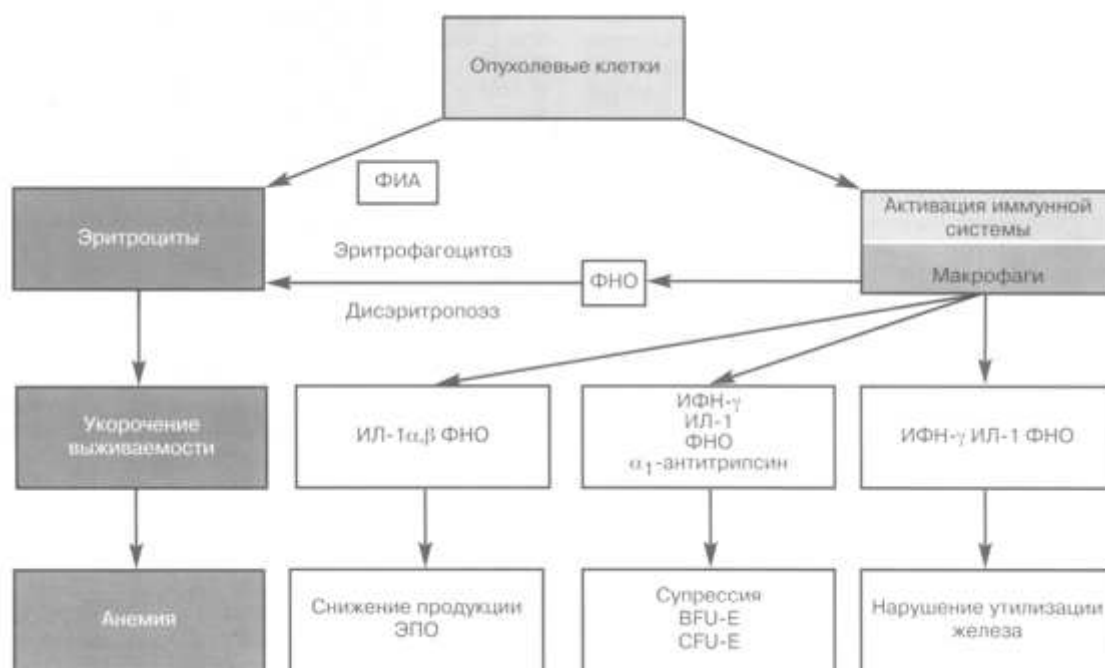
Недавно был обнаружен фактор, индуцирующий развитие анемии (ФИА), в плазме пациентов с выраженным раком. ФИА уменьшает осмотическую резистентность эритроцитов и обнаруживается не только в плазме, но также в цитозоле и ядерной фракции неопластических клеток. ФИА, по-видимому, является специфическим для злокачественных новообразований и не связан с хроническими воспалительными заболеваниями [4].

## **2. Нарушенная утилизация железа**

Отличительными чертами АЗН являются: низкие уровни сывороточного железа, ОЖСС, низкое насыщение трансферрина и присутствие адекватных запасов железа, измеренных или по сывороточному ферритину, или по исследованию костного мозга [2, 5].

У пациентов с АЗН существует обратное отношение между уровнем гемоглобина и ферритина, с одной стороны, и маркерами клеточной иммунной активации – интерферон (ИФН) g, неоптерин – с другой; это свидетельствует о том, что активированные макрофаги могут быть вовлечены в изменение метаболизма железа и развитие АЗН [6, 7]. Недавние исследования показали, что человеческие мононуклеарные фагоциты ухудшают экспрессию своих трансферриновых рецепторов (ТФ-Р) и содержание ферритина, когда они подвергаются воздействию ИФН-g. Уменьшение включения железа, однако, количественно ниже, чем уменьшение экспрессии ТФ-Р и содержания ферритина. В результате ферритин остается в этих клетках приблизительно в 3 раза более насыщенным включенным железом, чем ферритин в неактивированных клетках. Более того, ферритин в ИФН-g-активированных моноцитах является, по-видимому, типом "высокого железа", т.е. типом ферритина, который быстро захватывает железо и освобождает его относительно медленно по сравнению с типом ферритина "низкого железа" [8, 9]. Такие количественные и качественные изменения метаболизма железа в активированных макрофагах могут уменьшать доступность железа для клеток эритрона и способствовать развитию АЗН. Метаболизм железа может быть изменен не только ИФН-g, но также ФНО. Другим цитокином, который может также быть вовлечен в изменения метаболизма железа, является ИЛ-1. Этот цитокин способен увеличивать продукцию ферритина [10], который может действовать в качестве "ловушки" для железа, которое иначе могло бы быть доступно для эритропоэза [11].

**Патогенетические механизмы, связанные с развитием АЗН [2]. ФИА – субстанция, индуцирующая анемию**



Другим механизмом, который может вызывать нарушение метаболизма железа при АЗН, является изменение ТФ-Р на эритроидных клетках. Эритробласты у пациентов с АЗН имеют сниженные числа ТФ-Р и, кроме того, они имеют более низкое сродство к трансферрину по сравнению с эритробластами от здоровых индивидуумов [12]. В течение инфекции, злокачественных новообразований и иммунологических нарушений ИЛ-1 и ФНО повышают концентрацию белка острой фазы альфа1-антитрипсина, который способен ингибировать эритропоэз путем нарушения связывания трансферрина с ТФ-Р и последующее образование (интернализацию) ТФ-Р-трансферринового комплекса [13].

При АЗН или других хронических болезнях вначале нормальные или повышенные уровни ферритина уменьшаются, когда пациентов лечат успешно рекомбинантным человеческим ЭПО (рч-ЭПО) [6, 14, 16]. Поведение уровней сывороточного ферритина во время ранней фазы лечения, кроме того, является прогностическим признаком ответной реакции на рч-ЭПО [16]. Эти наблюдения указывают, что фармакологически высокие дозировки рч-ЭПО способны преодолеть нарушенную мобилизацию железа у некоторых пациентов с АЗН.

### **3. Супрессия ранних эритроидных предшественников**

Другим механизмом, который может способствовать развитию АЗН, является супрессивный эффект цитокинов на эритроидные предшественники. ИФН- $\gamma$ , ИЛ-1 и ФНО ингибируют эритропоэз *in vitro* и *in vivo*, и все эти три цитокина подавляют эритропоэз синергически или повышая экспрессию друг друга [17–23]. ИЛ-1 и ФНО- $\alpha$  обычно повышены у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями и косвенно ответственны за

отсутствие эффекта ЭПО на костный мозг. ИЛ-1 стимулирует Т-лимфоциты к выработке ИФН- $\gamma$ , тогда как ФНО стимулирует костномозговые стромальные клетки вырабатывать ИФН- $\beta$ . Оба  $\gamma$ - и  $\beta$ -ИФН являются потенциальными супрессорами ранних эритроидных предшественников (например, КОЕ-Э).

In vitro эритроидное ингибирование, вызванное  $\beta$ - или  $\gamma$ -ИФН, может быть отменено добавлением рч-ЭПО к среде. Эти результаты указывают, что терапевтический эффект рч-ЭПО, наблюдаемый у пациентов с АЗН, может быть частично обусловлен преодолением супрессорного эффекта этих цитокинов на эритроидные предшественники.

#### **4. Неадекватная продукция ЭПН**

У пациентов с АЗН эритроидные предшественники реагируют нормально на ЭПО в условиях in vitro, но реакция ЭПО на анемию, по-видимому, нарушена, т.е. уровень сывороточного ЭПО (с-ЭПО) не соответствует падению уровня гемоглобина.

Три главных фактора могут нарушать продукцию ЭПО в этих условиях: 1) воспалительный компонент, присущий опухолям; 2) повреждение почек, обусловленное развитием опухоли и 3) химиопрепараты, используемые при лечении опухоли.

Таким образом, АЗН может быть результатом активации иммунной и воспалительной систем злокачественными клетками, и определенные иммунные и воспалительные цитокины, такие как ИФН, ФНО и ИЛ-1, могут потенциально содействовать развитию АЗН. У пациентов с гематологическими злокачественными заболеваниями и АЗН значительно повышены уровни ИЛ-1, ФНО и ИФН в плазме, а также неоптерина – маркера активации клеточного иммунитета.

В итоге можно сделать следующие выводы: 1) анемия является частым осложнением пациентов со злокачественными новообразованиями; 2) имеется целый ряд факторов, который может вызвать анемию у этих пациентов (АЗН); 3) у значительного числа пациентов, однако, нет причин, которые могли бы объяснить анемию, кроме самой болезни, т.е. ЗН; 4) такие анемии (АЗН) имеют многие гематологические и биохимические сходства с анемиями, которые наблюдаются при других хронических болезнях; 5) в большинстве случаев АЗН – гипорегенераторная, нормоцитарная и нормохромная, характеризующаяся уменьшением содержания сывороточного железа, уменьшенным насыщением трансферрина, несмотря на нормальные или повышенные уровни сывороточного ферритина; 6) недавние исследования показали, что АЗН является результатом многофакторного процесса, который запускается активацией иммунной и воспалительной систем с образованием определенных цитокинов, как ИФН, ФНО или ИЛ-1, участвующих в развитии АЗН. Концентрации этих цитокинов повышены у пациентов с ЗН или хроническими болезнями.

При АЗН период жизни эритроцитов укорочен, но более важным фактором, способствующим развитию анемии, по-видимому, является относительная недостаточность эритропоэза для компенсации укороченного периода жизни эритроцитов. Постулировано три

патогенетических механизма в развитии АЗН: они опосредованы цитокинами и ответственны за относительную недостаточность эритропоэза: 1) нарушенная утилизация железа костным мозгом; 2) супрессия эритроидных предшественников; 3) неадекватная продукция ЭПО. Большинство пациентов с АЗН имеют уменьшенную реакцию ЭПО относительно степени анемии, и введение рч-ЭПО корригирует у ряда пациентов анемию. Экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют, что у пациентов с АЗН фармакологическая дозировка рч-ЭПО может не только корригировать относительную недостаточность ЭПО, но также преодолеть супрессию эритроидных предшественников и нарушенную утилизацию железа.

### **Лечение АЗН рч-ЭПО**

Скорость ответной реакции на ЭПО-терапию у пациентов с АЗН широко варьирует, как показывают опубликованные исследования. Это обусловлено, частично, нозологическими и лечебными факторами, но также отражает большие различия в дозе, частоте и способе введения, продолжительности терапии и используемых критериев ответной реакции. Имеется четкий дозозависимый эффект на рч-ЭПО, и большинство исследований пациентов с АЗН использовали дозы в пределах от 300 до 900 МЕ/кг/нед, т.е. выше доз, применяемых у пациентов хронической почечной недостаточностью (ХПН). Более подходящим является подкожное введение рч-ЭПО, как это показано предпочтительной фармакокинетикой с более высокой эффективностью, чем у пациентов с ХПН [24]. Большинство испытаний введения рч-ЭПО 3 раза в неделю показало, что такая схема является более эффективной, чем ежедневные инъекции. Продолжительность лечения имеет особое значение. В то время как нет достоверного различия в числе трансфузий между плацебо- и ЭПО-лечеными пациентами во время первого месяца терапии, различие становится высоко достоверным во время второго и третьего месяца лечения. Это обусловлено тем, что экспансия эритроидного костного мозга в ответ на рч-ЭПО происходит постепенно и достигает максимальной активности только после нескольких недель ЭПО-терапии [25].

Критерии, используемые для определения ответной реакции на рч-ЭПО, являются решающими факторами в конечной оценке эффективности.

В этой связи могут поэтому быть предложены единые критерии ответной реакции на рч-ЭПО для трансфузированных и нетрансфузированных, тяжело анемичных или умеренно анемичных раковых пациентов (табл. 2).

Полная ответная реакция определяется нормализацией гематокрита, значительная реакция – отменой необходимости в трансфузиях плюс повышение гематокрита более чем на 6% плюс увеличение гематокрита выше 30%, тогда как незначительная реакция соответствует только одному из двух последних критериев или уменьшению потребностей в трансфузиях по крайней

мере на 50%. Когда рч-ЭПО назначается для предупреждения анемии во время химиотерапии, полная ответная реакция может быть определена поддержанием нормального гематокрита, значительная ответная реакция – уменьшением гематокрита менее чем на 6%, и умеренная ответная реакция – более значительным уменьшением гематокрита, но без потребностей в трансфузиях.

Функциональная недостаточность железа является главным фактором, ограничивающим эффективность ЭПО-терапии. Это состояние определяется как дисбаланс между потребностями костного мозга в железе и его снабжением, которое зависит от уровня запасов железа и скорости его мобилизации. Такая ситуация может происходить даже в присутствии больших запасов железа, когда их освобождение нарушается, как в случае АХБ [26]. Функциональная недостаточность железа лучше всего диагностируется по проценту гипохромных эритроцитов, превышающему 10% – параметр, вычисляемый некоторыми автоматическими анализаторами клеток крови. Альтернативно такое состояние также можно предполагать, если насыщение трансферрина становится менее 15%. Поскольку имеются данные, что клетки опухоли могут нуждаться в железе для оптимального роста, рутинное добавление всем пациентам с АЗН, получающих ЭПО-терапию, не рекомендуется, за исключением абсолютного дефицита железа (т.е. когда сывороточный ферритин определяется ниже величины 12 мкг/л). В других случаях добавки железа могут быть назначены, когда процент гипохромных эритроцитов выше 10%, и должны быть отменены, как только этот параметр возвратится к нормальным величинам. Рациональная ЭПО-терапия имеет целый ряд преимуществ перед трансфузионной политикой (табл. 3).

Трансфузии эритроцитов, часто проводимые пациентам с АЗН, приводят наряду с другими неблагоприятными эффектами к повышению опухолевого роста. Рекомбинантный человеческий ЭПО (рч-ЭПО), предложенный в качестве альтернативы, является безопасным и эффективным средством в коррекции АЗН и резко уменьшает потребности в гемотрансфузиях. Ответная реакция на рч-ЭПО быстрая и высокая при гематологических ЗН и солидных опухолях, но значительно низкая при МДС.

Клинические испытания рч-ЭПО у пациентов с АЗН начаты в глобальном масштабе в конце 80-х годов в дозировках, режимах и способах введения. При этом использовали также сопутствующую локальную радиацию или химиотерапию. ЭПО-терапия оказалась исключительно безопасной, без каких-либо побочных явлений: рч-ЭПО не является фактором, содействующим росту опухоли. В противоположность гемопоетическим факторам роста (ГМ-КСФ, Г-КСФ), которые не могут быть использованы одновременно с миелосупрессивной терапией или облучением и которые повреждают большие количества костного мозга, рч-ЭПО может быть абсолютно безопасно использован при этих видах терапии без повреждения предшественников – эритроидных и миелоидных.

Физические и ментальные симптомы хронической АЗН переменны, но они обычно появляются при уровне гемоглобина примерно 80 г/л. Показанием для ЭПО-терапии пациента с АЗН следует считать уровень гемоглобина меньше 100 г/л, и почти всегда требуется лечение рч-ЭПО, если уровень гемоглобина меньше 80 г/л. Вначале нужно дифференцировать другие возможные причины анемии. Если число ретикулоцитов повышено, следует иметь в виду гемолитический процесс или острую кровопотерю как возможные причины. Если число ретикулоцитов неадекватно степени анемии (т.е. меньше чем 3–5%), нужно иметь в виду алиментарную недостаточность (железо, витамин В12 или фолаты). Если уровень сывороточного ферритина меньше чем 100 мкг/л, то необходимо исследовать костный мозг, чтобы исключить дефицит железа, но если уровень сывороточного ферритина выше чем 100 мкг/л, то это полностью исключает дефицит железа.

Если симптомы анемии выражены и мы заключили, что анемия является следствием низкой продукции эритроцитов и обусловлена или самой болезнью, или миелосупрессивной терапией, или обеими причинами, то должна быть предписана соответствующая терапия. В этой связи мы должны обсудить "про" или "контра" – или гемотрансфузии, или ЭПО-терапия. Трансфузия обеспечивает более быстрый паллиатив анемичных симптомов, но с некоторыми неудобствами для пациента и определенным риском острой или хронической реакции или переноса инфекции. С другой стороны, ЭПО-терапия свободна от факторов риска, удобна для пациента, который сам может сделать себе дома инъекцию, хотя эффект более медленный, по сравнению с гемотрансфузией.

Поскольку процент ответных реакций на рч-ЭПО, по-видимому, значительно варьирует среди пациентов, леченных сходным образом, представляет интерес установить возможные прогностические факторы ответной реакции. Так как клиническая эффективность не может быть оценена до проведения нескольких недель лечения, установление ранних факторов прогноза ответной реакции может помочь определить благоприятные эффекты ЭПО-терапии для многих пациентов с АЗН для того, чтобы исключить продолжительное неэффективное использование дорогого лекарства.

Быстрое повышение уровней гемоглобина часто прогнозирует хорошую более позднюю ответную реакцию [16, 27, 28]. Увеличение числа ретикулоцитов по крайней мере на 40 000/мкл от исходного уровня между 2-й и 4-й неделями, по-видимому, может прогнозировать хорошую ответную реакцию, хотя дифференциальное значение этого признака не очень велико [28]. В нескольких исследованиях эритропоэтическая реакция на рч-ЭПО четко связывалась с ранним повышением уровней с-ТФ-Р после 1–2 нед, лечения [29–31]. Самый полный анализ прогностических факторов показал [16], что повышение уровней с-ЭПО, ферритина, железа, С-реактивного белка или неоптерина после 2 нед лечения четко коррелирует с ответной реакцией костного мозга.



Изменения уровня гемоглобина после 2 нед ЭПО-терапии приблизительно на 5 г/л и более некоторые исследователи [16, 27] считают хорошим прогностическим признаком успешного лечения, однако этот параметр может быть бесполезным у пациентов, получающих трансфузии и/или сопутствующую химиотерапию.

Так, 4-недельное увеличение числа ретикулоцитов на 40.109/л и более положительно коррелирует с реакцией костного мозга на рч-ЭПО у раковых пациентов [28]. Показано также, что 4-недельные изменения как уровня гемоглобина, так и числа ретикулоцитов четко коррелируют с ответной реакцией на рч-ЭПО [31], что может быть полезным для создания простого прогностического алгоритма. Хотя изменения в содержании с-ТФ-Р, по-видимому, являются лучшим индикатором в ответной реакции на рч-ЭПО после 2 нед лечения, изменения уровня гемоглобина и числа ретикулоцитов, вероятно, являются одинаково полезными параметрами. В отличие от измерения с-ТФ-Р эти последние параметры широко доступны и могут оправдать дополнительные 2 нед лечения. В нескольких лабораториях используют порог с-ЭПО  $>100$  мМЕ/мл в качестве прогностического теста ответной реакции [32–34]. Принятие порога 100 мМЕ/мл на первом этапе прогностического алгоритма может быть клинически полезным по крайней мере для пациентов с уровнями гемоглобина менее 100 г/л. Положительной прогностической величиной этого простого параметра является 82%, но она повышается до 100%, если пациенты, которые перед измерением параметров получали химиотерапию, были исключены из анализа. Это означает, что с-ЭПО не следует определять сразу после ведения интенсивной химиотерапии.

Так как некоторые пациенты с уровнем с-ЭПО  $>100$  мМЕ/мл могут тем не менее не давать положительной ответной реакции на рч-ЭПО, необходимы индикаторы ранней ответной реакции, которые позволят клиницистам решать вопрос о продолжении или окончании курса ЭПО-терапии. Вторым параметром можно использовать 2-недельное изменение циркулирующего ТФ-Р в качестве индикатора ранней ответной реакции. Известно, что сывороточный ТФ-Р является мерой общей костномозговой эритроидной активности. Если 2-недельное увеличение ТФ-Р превышает 20%, ответная реакция составляет 87%; если увеличение ТФ-Р меньше 20%, то ответная реакция составляет 48%. Таким образом, целый ряд простых алгоритмов предложен для того, чтобы помочь в прогнозе результатов ЭПО-терапии пациентов с АЗН. Эти алгоритмы в общем базируются на 1) комбинации исходного уровня эндогенного ЭПО+ 2) ранних прямых (изменения величины гемоглобина, числа ретикулоцитов или с-ТФ-Р) или непрямых (изменения сывороточного ЭПО или ферритина) показателей эритропоэтической костномозговой ответной реакции. Все эти предложенные модели должны помочь в гарантии лучшего использования рч-ЭПО, обеспечивая им только тех пациентов, которые имеют хорошие шансы на успешную терапию.

## ЭПО-терапия в детской онкогематологии

Недавно были сделаны попытки использовать рч-ЭПО при анемии у детей с ЗН. Предварительные результаты проведенных исследований противоречивы относительно эффективности этого подхода. В то время как одни авторы [35] сообщали, что в фазе I–II клинического испытания рч-ЭПО оказался безопасным, но неэффективным, т.е. не повышал уровня гемоглобина и не исключал необходимости в трансфузиях эритроцитов, другие авторы, напротив, опубликовали данные, свидетельствующие о высокой эффективности [36].

Различия в этих предварительных исследованиях, возможно, обусловлены неодинаковыми исследовательскими установками, а также дозами и схемами введения рч-ЭПО.

Последующие, хотя и немногочисленные исследования, проведенные в разных клиниках Европы и США, показали, однако, что рч-ЭПО является не только безопасным, но и весьма эффективным средством в лечении АЗН у детей и может быть альтернативой трансфузиям эритроцитов. К такому же выводу привели и результаты наших исследований, проведенные в онкогематологическом отделении клинической больницы [37, 38].

Среди всех злокачественных новообразований у детей 1/3 составляет острая лейкемия и приблизительно 80% всех этих случаев представляет острая лимфобластная лейкемия (ОЛЛ) [36]. В настоящее время ОЛЛ является потенциально курабельной при соответствующей терапии [39]. Так как эти пациенты могут надеяться на продолжительное выживание (или даже на полное выздоровление), важной проблемой становится лечение анемии и исключение аллогенных трансфузий эритроцитов.

По сравнению с гематологическими злокачественными новообразованиями процент случаев солидных опухолей у педиатрических пациентов значительно ниже. Прогноз для многих детей с солидными опухолями резко улучшился за последние 25 лет, хотя прогноз для пациентов с обширными метастазами остается плохим [36].

Дозировка и схема лечения детей с АЗН как при солидных опухолях, так и при гематологических ЗН уже установлены, и ЭПО-терапия проводится по разработанным протоколам с различными вариантами в разных клиниках. В обобщенной форме протокол лечения рч-ЭПО представляется следующим образом: пациенты получают рч-ЭПО в начальной дозе 150 МЕ/кг подкожно 3 раза в неделю в течение по крайней мере 12 нед. Всем пациентам дополнительно назначают орально препараты железа (6 мг элементарного железа на 1 кг массы тела в день). Критериями для назначения рч-ЭПО являются: уровень гемоглобина менее 110 г/л и уровень сывороточного ферритина более 100 мкг/л [40, 41]. Доза рч-ЭПО сохраняется, если уровень гемоглобина повышается на 10 г/л выше исходной величины после 4 нед лечения, и может быть увеличена ступенеобразно до 300 МЕ/кг. В случае если концентрация гемоглобина более 140 г/л, лечение может быть прекращено, а если остается менее 110 г/л, дозировка увеличивается по 50 МЕ/кг каждые 2 нед. Индивидуальные концентрации гемоглобина должны

быть в пределах от 110 до 130 г/л. Однако если уровень гемоглобина падает ниже 80 г/л или при любом уровне, когда появляются симптомы гипоксии, проводится трансфузия эритроцитов (10 мл/кг) [41]. Прогностическими факторами ответной реакции на рч-ЭПО являются исходные уровни с-ЭПО < 100 мМЕ/мл и с-ТФ-Р [42, 43].

Результаты всех опубликованных клинических испытаний свидетельствуют о высокой эффективности ЭПО-терапии анемии у детей с ЗН. У всех описанных пациентов повышался уровень гемоглобина и уменьшались или даже исключались трансфузии эритроцитов. Исследования показали также, что рч-ЭПО может предотвращать развитие анемии, связанной с определенными схемами химиотерапии [44–46]. С целью профилактики рч-ЭПО рекомендовано вводить, начиная с первого дня первого цикла химиотерапии.

Во всех публикациях отмечается повышение качества жизни, дневной активности, уровней энергии и снижение потери массы тела. Поскольку дети с ЗН имеют наиболее высокую возможность полного излечения, следует подчеркнуть, что эта популяция исключительно благоприятна для использования поддерживающей терапии. Соответствующее применение рч-ЭПО, вероятно, представляет важный этап в этом направлении.

### **Литература.**

1. Ludwig H, Fritz E. *Semin Oncol* 1998; 25: 2–6.
2. Howrussian MR, Kasper Q, Oberhoff C. et al. In: *rh Erythropoietin in cancer supportive treatment*. Eds. JF. Smith, MA. Boogeaerts, BR.-M. Ehmer. Marcel Dekker Inc., N.Y., 1996; 13–34.
3. Hyman GA, Gellhorn A, Harvey JL. *Blood* 1956; 11: 618–31.
4. Honda K, Ishiko Q, Tatsuta J. et al. *Cancer Res* 1995; 55: 3623–8.
5. Zucker S. *Cancer Invests* 1985; 3: 249–60.
6. Ludwig H, Fritz E, Kotzmann FL. et al. *N Engl J Med* 1990; 322: 1693–9.
7. Fuchs D, Zangerle R, Artner-Dworzak E. et al. *Eur J Haematol* 1993; 50: 90–4.
8. Byrd TF, Horwitz MA. *J Clin Invest* 1993; 91: 969–76.
9. Mertz JR, Theil EC. *J Biol Chem* 1983; 258: 1719–26.
10. Rogers J, Durmowicz G, Kasschau K. et al. *Blood* 1991; 78 (Suppl. 1): 367a.
11. Alvarez-Hernandez X, Liceaga J, McKay JC, Brock JH. *Lab Invests* 1989; 61: 319–22.
12. Feelders RA, Vreugdenhil G, van Dijk JP. et al. *Am J Hematol* 1993; 43: 200–4.
13. Graziadei L, Gaggl S, Kaserbacher R. et al. *Blood* 1994; 83: 260–8.
14. Oster W, Herrmann R, Gamm H. et al. *J Clin Oncol* 1990; 8: 956–2.
15. Vreugdenhil G, Manger B, Nieuwenhuizen C. et al. *Ann Hematol* 1992; 65: 265.
16. Ludwig H, Fritz E, Laitgeb C. et al. *Blood* 1994; 84: 1056–63.
17. Blick M, Sherwin SA, Rosenblum M, Gutterman J. *Cancer Res* 1987; 47: 2986–89.
18. Tracey KJ, Wei H, Manogue KR. et al. *J Exp Med* 1988; 167: 1211–27.

19. Broxmeyer HE, Williams DE, Lu L. et al. *J Immunol* 1986; 136: 4487–95.
20. Schooley LC, Kulgren B, Allison AC. *Br J Haematol* 1987; 67: 11–7.
21. Ulich TR, Shin SS, del Castillo J. *Res Immunol* 1993; 144: 347–54.
22. Means RT, Dessypris EN, Krantz SB. *J Cell Physiol* 1992; 150: 59–64.
23. Means RT, Krantz SB. *J Clin. Invest* 1993; 91: 416–9.
24. Beguin Y. *Semin Oncol* 1998; 25 (Suppl. 7): 27–34.
25. Beguin Y, Loo M, R'Zik S. et al. *Br J Haematol* 1995; 89: 17–23.
26. Fillet G, Beguin Y, Baldelli L. *Blood* 1998; 74: 844–51.
27. Cazzola M, Messinger D, Battistel V. et al. *Blood* 1995; 4446–53.
28. Henry D, Abels R, Larholt K. *Blood* 1995; 85: 1676–78.
29. Cazzola M, Ponchio L, Beguin Y. et al. *Blood* 1992; 79: 29–37.
30. Ponchio L, Beguin Y, Farina G. et al. *Haematologica* 1992; 77: 494–501.
31. Cazzola M, Ponchio L, Pedrotti C. et al. *Haematologica* 1996; 81: 434–41.
32. Stenke L, Wallvik J, Celsing F, Hast R. *Leukemia* 1993; 7: 1324–7.
33. Rose ER, Abels RJ, Nelson RA. et al. *Br J Haematol* 1995; 89:831–7.
34. Hellstrom-Lindberg E. *Br J Haematol* 1995; 89: 65–71.
35. Beck MN, Beck D. *Med Pediatr Oncol* 1995; 25: 17–21.
36. Mott MG, Baggess MF. *Medicine* 1995; 23: 460–43.
37. Безнощенко А.Г., Кукушкина И.П., Морщакова Е.Ф., Павлов А.Д. В сб.: Биологические основы терапии онкогематологических заболеваний у детей (симпозиум, М., 5–6/II 1999).
38. Морщакова Е.Ф., Павлов А.Д., Румянцев А.Г. *Гематол. и трансфузиол.*, 1999; 6: 61–2.
39. Cranfield T, Bunch C. *Medicine* 1995; 23: 503–9.
40. Dornbusch P, Urban C, Thalmann E. *Blood* 1995; 86 (Suppl. 1): 636a.
41. Borsi JD, Csaki C, Ferencz T. In: *rh Erythropoietin in Cancer Supportive Treatment/Eds.* JF.Smyth, MA.Boogaerts, BR.M.Elmer, N.Y., 1996; 129–39.
42. Bolonaki J, Stiakaki E, Lydaki E. et al. *Pediatr Hematol Oncol* 1996; 13: 111–21.
43. Corazza F, Beguin Y, Bergmann P. et al. *Blood* 1998; 92: 1793–8.
44. Porter JC, Leahey A, Polise K. et al. *J Pediatr* 1996; 129: 656–60.
45. Varan A, Buyukpamukcu M, Kutluk T, Akyuz C. *Pediatrics* 1999; 103: E16.
46. Bennets G, Bertolone S, Bray G. et al. *Blood* 1995; 86 (Suppl. 1): 853a.