

И. Б. Воротников¹, Т. И. Поспелова^{2,3}, Л. Н. Грицай², А. С. Лямкина²

¹ Областной детский онкогематологический центр
Краснообск, Новосибирская обл., 630500, Россия

² Новосибирский государственный медицинский университет
Красный просп., 52, Новосибирск, 630091, Россия

³ Новосибирский государственный университет
ул. Пирогова, 2, Новосибирск, 630090, Россия
E-mail: vib@aport.ru

РЕКОМБИНАНТНЫЙ ЭРИТРОПОЭТИН В ЛЕЧЕНИИ АНЕМИИ У ДЕТЕЙ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ

Представлены патогенетические пути развития анемического синдрома у детей с различными злокачественными новообразованиями (солидные опухоли, острый лимфобластный лейкоз). Показаны преимущества и недостатки применения трансфузий эритроцитов и рекомбинантного эритропоэтина при лечении анемии. Приведены прогностические факторы, позволяющие предсказать эффективность терапии рекомбинантным эритропоэтином и результаты его использования при анемии у больных со злокачественными новообразованиями ($n = 23$). Выявлено, что лечение эпоэтином а позволяет получить ответ у 74 % больных. Показана высокая эффективность препарата у детей, одновременно получавших химиотерапию по поводу злокачественных новообразований.

Ключевые слова: дети, злокачественные новообразования, анемия, эритропоэтин.

Течение онкологических и онкогематологических заболеваний у детей, эффективность проводимых высокотоксичных курсов химиотерапии сопряжены с возникновением частого и опасного осложнения – анемии. Она встречается у 75 % детей с гемобластозами и более чем в половине случаев при солидных злокачественных новообразованиях детского возраста [1; 2]. Анемия и сопряженная с ней гипоксия тканей не только негативно влияют на качество жизни пациентов с онкологической патологией, но и препятствуют получению ожидаемых результатов проводимой полихимиотерапии [3; 4]. Корректировать уровень гемоглобина крови можно симптоматически, т. е. путем проведения гемотрансфузий, и патогенетически – назначением эритропоэстимулирующих препаратов (ЭСП). В России проведение заместительных гемотрансфузий и другие подходы к лечению анемии регламентируются «Инструкцией по применению компонентов крови» (приказ МЗ РФ № 363 от 25.11.2002 «Об утверждении инструкции по применению компонентов крови»), согласно которой показанием к пере-

ливанию переносчиков газов крови при острой анемии является потеря 25–30 % объема циркулирующей крови, сопровождающаяся снижением концентрации гемоглобина менее 70–80 г/л, гематокрита менее 25 % и возникновением циркуляторных нарушений. Согласно этому же приказу, показания к гемотрансфузиям при хронической анемии (каковой является анемия при злокачественных новообразованиях) должны «быть еще более строгими», так как у этих больных развиваются компенсаторные механизмы в виде увеличения сердечного выброса, сдвига кривой диссоциации оксигемоглобина вправо, вследствие чего увеличивается отдача кислорода в тканях [5; 6]. Для пациентов, страдающих анемией при злокачественных новообразованиях, важнейшим этапом является ликвидация ее непосредственной патогенетической причины, а не только симптоматическое восстановление концентрации гемоглобина с помощью гемотрансфузий. Временное улучшение показателей красной крови вследствие переливания ее компонентов не может поддерживать оптимальный уровень гемоглобина

в течение длительного срока и требует повторных трансфузий [7]. Кроме того, сама трансфузия эритроцитов может усиливать подавление продукции эндогенного эритропоэтина и собственного эритропоэза, что приводит к еще большей зависимости реципиентов от переливаний эритроцитов [7–9]. Циркуляция донорских эритроцитов в организме больного ведет к иммуносупрессии с риском возникновения интеркуррентных инфекций и к снижению противоопухолевого ответа [10; 11], увеличивает вероятность развития различных осложнений гемолитического (аллоиммунного), инфекционного (ВИЧ-инфекция, вирусные гепатиты В, С и др.) и соматического характера (гемохроматоз) [12; 13]. Кроме того, за последние два десятилетия отмечается уменьшение числа здоровых доноров крови, ухудшается эпидемическая обстановка в отношении гемотрансмиссивных инфекций, что приводит в конечном счете к сокращению объема гемокомпонентной терапии.

Главной целью терапевтического ведения детей с онкологическими и онкогематологическими заболеваниями является увеличение выживаемости пациентов и улучшение качества их жизни, что достигается, наряду с противоопухолевой терапией, эффективным лечением анемии. Данные обстоятельства диктуют поиск альтернативного патогенетического пути коррекции анемического синдрома у онкологических больных с использованием препаратов рекомбинантного эритропоэтина. Такая терапия позволит существенно сократить объем трансфузий эритроцитов и улучшить качество жизни этих пациентов.

Цель исследования: оценить эффективность применения рекомбинантного эритропоэтина при лечении анемии у детей и подростков с различными злокачественными новообразованиями.

Материал и методы

Проведено наблюдение за 46 детьми и подростками с различными злокачественными новообразованиями. Среди них было 18 пациентов с острым лимфобластным лейкозом стандартной и промежуточной групп риска, 10 – примитивными нейроэктодермальными опухолями различной

локализации (саркома Юинга), 8 – рабдомиосаркомой, 6 – нефробластомой, и 4 – нейробластомой. Возраст пациентов составил от 2 до 16 лет (медиана 7 лет). У всех пациентов диагноз установлен на основании данных цитоморфологического, цитохимического исследований и иммунофенотипирования клеток, полученных при биопсии (нефробластома, нейробластома) или резекции опухоли (саркома Юинга, рабдомиосаркома).

Минимальный объем инициального обследования включал гемограмму с подсчетом количества ретикулоцитов, определение уровней сывороточного железа, общей железосвязывающей способности сыворотки, сывороточных ферритина и эритропоэтина. В процессе наблюдения проводился мониторинг данных показателей.

При постановке диагноза злокачественной опухоли у всех пациентов выявлена анемия средней степени тяжести. Больные были разделены на две равные группы. В 1-ю группу вошли 23 пациента, которые получали терапию анемического синдрома препаратом эпоэтин α – эпрекс («Янссен-Силаг», США). В исследуемой группе средний уровень гемоглобина составил менее 90 г/л (в среднем $79,2 \pm 10,3$ г/л), эритроцитов было менее $3,5 \times 10^{12}/л$ (в среднем $2,5 \pm 0,6 \times 10^{12}/л$) и гематокрита менее 35 % (в среднем $22,8 \pm 3,4$ %). Пациенты с солидными опухолями терапию эпоэтином α получали параллельно с проводимой программой полихимиотерапией, а больные с острым лимфолейкозом – на всем протяжении интенсивной фазы полихимиотерапии. Лечение эпоэтином α проводилось в дозе 200 МЕ/кг подкожно 3 раза в неделю, через день. Длительность терапии у больных составила 8 нед., а у двух пациентов была прекращена через 4 нед. в связи с нормализацией уровня гемоглобина.

Во время проведения терапии эпоэтином α все пациенты получали ежедневно перорально препарат трехвалентного железа на основе гидроксид-полимальтозного комплекса в суточной дозе 5 мг/кг по элементарному железу под контролем уровня сывороточного железа.

Вторую группу составили также 23 пациента, у которых терапия анемического синдрома на фоне течения злокачественно-

го новообразования осуществлялась проводимыми заместительными аллотрансфузиями. В группе сравнения средний уровень гемоглобина составил также менее 90 г/л (в среднем $75,4 \pm 17,3$ г/л), эритроцитов менее $3,6 \times 10^{12}$ /л (в среднем $2,8 \pm 0,7 \times 10^{12}$ /л) и гематокрита было менее 35 % (в среднем $21,9 \pm 4,1$ %). Во 2-й группе предусматривалось проведение трансфузии эритроцитарной массы при уровне гемоглобина ниже 70 г/л или при более высоких показателях и наличии выраженных симптомов гипоксии или тяжелых инфекционных проявлений. Чтобы исключить гемолитическую природу анемии, всем больным определяли уровень общего билирубина и его фракций в сыворотке крови.

В обследуемых группах концентрация общего билирубина колебалась от 6,5 до 12,2 (в среднем $8,8 \pm 2,1$ мкмоль/л). Оценка состояния обмена железа у детей 1-й и 2-й групп исключала железодефицитный характер анемии: концентрация сывороточного железа (СЖ) составляла не менее 8,5 мкмоль/л (в среднем $9,0 \pm 1,9$ мкмоль/л). Уровень сывороточного эритропоэтина (СЭ) у данных категорий пациентов был равен в среднем $16,6 \pm 2,4$ мМЕ/мл.

Полным ответом считали прирост уровня гемоглобина 10 г/л и более за каждый месяц терапии и / или нормализацию показателей красной крови при отсутствии трансфузий эритроцитарной массы. За частичный ответ принимали повышение уровня гемоглобина на 5–9 г/л в месяц, стабилизацию показателей красной крови и отсутствие симптомов прогрессирования анемии.

Исследование одобрено Этическим комитетом Новосибирского государственного медицинского университета.

Статистическая обработка полученных данных проведена параметрическими методами.

Результаты исследования и обсуждение

Полный ответ на терапию эпоэтином α в 1-й группе был получен у 15 (65 %), частичный – у 2 больных (9 %), что суммарно составило 74 %. Лечебного эффекта не получено лишь у 6 пациентов (26 %), у которых злокачественные новообразования бы-

ли диагностированы в некурабельных и поздних стадиях с выраженными проявлениями полиорганной недостаточности.

У двух пациентов зафиксирован очень быстрый ответ: в течение 4 нед. уровень гемоглобина с 82 увеличился до 125 г/л, а гематокрит с 30,5 до 45 %, в связи с чем препарат был отменен.

У обследованных лиц уровень гемоглобина увеличился в среднем с 79,2 до 108,9 г/л, гематокрит – с 22,8 до 33,6 %, а ретикулоциты – с 16,9 до 31,2 % (табл. 1). Анализ этих результатов показывает, что содержание гемоглобина увеличилось в 1,4 раза, гематокрита в 1,5, ретикулоцитов – в 1,9 раза, что свидетельствует о том, что наиболее чувствительным критерием ответа на терапию эпоэтином α является увеличение числа ретикулоцитов. Во 2-й группе сравнения исследуемые показатели за указанный период наблюдения достоверно не изменились (см. табл. 1).

У пациентов 1-й группы максимальные показатели гемоглобина, уровень которого составил $119,2 \pm 1,90$ г/л, были достигнуты в среднем после $3,6 \pm 0,3$ нед. использования препарата. У пациентов 2-й группы наибольшие значения гемоглобина, составившие $115,1 \pm 2,0$ г/л, регистрировались в аналогичные сроки наблюдения, т. е. в $3,8 \pm 0,3$ нед. Вместе с тем у больных этой группы получена достоверно большая интенсивность трансфузионной терапии по сравнению с пациентами, получающими лечение препаратом эпоэтин α .

Так, во 2-й группе объем перелитой эритроцитарной массы за указанный промежуток времени составил в среднем $33,6 \pm 2,4$ мл/кг массы тела, тогда как в 1-й группе данный параметр был равен $18,2 \pm 2,2$ мл/кг (табл. 2).

Полученные результаты показывают, что использование рекомбинантного эритропоэтина при анемии у детей с онкологической и онкогематологической патологией позволяет получить клинически значимый эффект в виде значительного увеличения концентрации гемоглобина, уровня гематокрита и ретикулоцитов. Использование эпоэтина α у детей дает возможность существенно сократить трансфузионную активность в виде уменьшения объемов гемотрансфузий, что снижает риск развития

Таблица 1. Динамика эритроцитарных показателей у обследованных детей, $M \pm m$

Показатель	До лечения		После лечения (через 8 нед.)	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
Гемоглобин, г/л	79,2 ± 10,3	75,4 ± 17,3	108,9 ± 11,5*	83,7 ± 19,1
Гематокрит, %	22,8 ± 3,4	21,9 ± 4,1	33,6 ± 3,8*	23,5 ± 5,1
Ретикулоциты, %	16,9 ± 4,6	16,3 ± 9,9	31,2 ± 5,1*	17,5 ± 8,9
СЖ, мкмоль/л	9,1 ± 1,3	8,7 ± 1,4	11,1 ± 1,6	9,6 ± 1,8
ОЖСС, мкмоль/л	64,6 ± 5,0	68,1 ± 6,8	69,4 ± 7,1	67,9 ± 8,2
СФ, мкг/мл	176,4 ± 15,2	183,3 ± 19,6	129,5 ± 10,9*	195,6 ± 23,8
СЭ, МЕ/мл	16,9 ± 4,4	16,2 ± 6,5	19,8 ± 6,3	15,9 ± 7,9

Примечание: * – достоверность отличия результатов по сравнению с исходной величиной ($p < 0,05$).

Таблица 2. Показатели гемоглобина и интенсивность трансфузионной терапии у обследованных, $M \pm m$

Показатель	1-я группа ($n = 23$)	2-я группа ($n = 23$)
Максимальный уровень гемоглобина, г/л	119,2 ± 1,9	115,1 ± 2,0
Срок регистрации максимального уровня гемоглобина, нед.	3,6 ± 0,3	3,8 ± 0,3
Объем эритроцитарной массы, перелитой в данные сроки, мл/кг	18,2 ± 2,2	33,6 ± 2,4*

Примечание: * – достоверность отличия результатов по сравнению с основной группой ($p < 0,001$).

посттрансфузионных осложнений и улучшает качество их жизни.

Учет факторов прогноза, позволяющих предсказать ответ на терапию препаратами рекомбинантного эритропоэтина, способствует оптимизации эффективности и стоимости лечения анемии у значительной части детей и подростков со злокачественными новообразованиями, в том числе и пациентов с острым лимфобластным лейкозом. Это является основанием для широкого использования эпоэтина α в сопроводительной терапии в педиатрической онкологии.

Список литературы

1. Безнощенко А. Г., Луныкова М. А., Морщакова Е. Ф., Павлов А. Д., Дронова С. Н., Кукушкина И. П. Эритропоэтин в лечении анемии у детей и подростков с острым лимфобластным лейкозом // *Детская онкология*. 2008. № 3. С. 11–14.
2. Ludwig H., Fritz E. Anemia in cancer patients // *Semin. Oncol.* 1998. Vol. 25, suppl. 7. P. 2–6.

3. Brizel D. M., Sibley G. S., Prosnitz L. R., Scher R. L., Dewhirst M. W. Tumor hypoxia adversely affects the prognosis of carcinoma of the head and neck // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997. Vol. 38. P. 285–289.

4. Harrison L. B., Shasha D., White C., Ramdeen B. Radiotherapy-associated anemia: the scope of the problem // *Oncologist*. 2000. Vol. 5. P. 107–110.

5. Об утверждении инструкции по применению компонентов крови. Приказ Минздрава РФ № 363 от 25.11.2002. М., 2002.

6. Румянцев А. Г., Морщакова Е. Ф., Павлов А. Д. Эритропоэтин: диагностика, профилактика и лечение анемий. М., 2003.

7. Бредер В. В., Бесова Н. С., Горбунова В. А. Лечение анемии при злокачественных опухолях. Эффективность эпрекса // *Эффективная фармакотерапия в онкологии, гематологии и радиологии*. 2005. № 1. С. 1–4.

8. Птушкин В. В. Проблема анемии в онкологии и онкогематологии // *Вопр. гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2008. № 2. С. 8–11.

9. Шевченко Ю. Л., Заривчацкий М. Ф., Жибурт Е. Б. Трансфузионные осложнения и их профилактика // Руководство по общей и клинической трансфузиологии / Под ред. Ю. Л. Шевченко, В. Н. Шабалина. СПб., 2003. С. 561–588.

10. Павлов А. Д., Румянцев А. Г. Эритропоэтин: новые аспекты и перспективы // Вопр. гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2008. № 2. С. 5–7.

11. Klein H. G. Standards for blood banks and transfusion services // American association of blood banks. N. Y., 2001.

12. Абдулкадыров К. М. Переливания эритроцитов // Клиническая гематология: Справочник. СПб., 2006. С. 403–406.

13. Скобин В. Б., Безнощенко А. Г., Павлов А. Д., Морщакова Е. Ф. Опыт применения рекомбина (эпоэтин бета) в лечении анемии у детей с онкологическими заболеваниями // Фарматека. 2006. № 5 (120). С. 114–116.

Материал поступил в редколлегию 06.02.2010

I. B. Vorotnikov, T. I. Pospelova, L. N. Gritsaj, A. S. Lyamkina

Recombinant Erythropoietin in Treatment of Anemia in Children with Cancer

This article presents pathogenetic mechanisms of anemic syndrome development in children with various malignancies (solid tumor, acute lymphoblastic leukemia). Advantages and disadvantages of red blood cell transfusions and recombinant erythropoietin are shown in contexts of anemia treatment. Prognostic factors to predict the efficacy with recombinant erythropoietin treatment as well as the results of use in patients with malignant tumors ($n = 23$) are also demonstrated. It has been shown, that treatment with epoetin allows obtaining positive answer in 74 % of patients. The drug proved to be highly effective in children who, simultaneously, were receiving chemotherapy for malignant neoplasms.

Keywords: children, cancer, anemia, recombinant erythropoietin.