DOI: 10.17117/na.2014.01.149

Поступило в редакцию: 06.11.2014

<http://ucom.ru/doc/na.2014.01.149.pdf>**Воротников И.Б.****Роль рекомбинантного эритропоэтина в лечении
анемического синдрома при злокачественных
новообразованиях у детей****Vorotnikov I.B.****Role recombinant erythropoietin in the treatment of anemic
syndrome in children with malignant neoplasms**

В статье 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 использования при анемии у больных со злокачественными новообразованиями (n = 23). Выявлено, что лечение эпоэтином α 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, эпоэтин альфа, рекомбинантный эритропоэтин

Воротников Иван Борисович

Кандидат медицинских наук, врач ординатор
Областной детской онкогематологической центр
Новосибирская обл., пос. Краснообск, Новосибирская
центральная районная больница

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

Key words: children, cancer, anemia, epoetin alfa, recombinant erythropoietin

Vorotnikov Ivan Borisovich

Candidate of Medical Sciences, Doctor
Regional Children Oncohaematological Center
Novosibirsk region, Krasnoobsk Village, Novosibirsk
Central District Hospital

Введение

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 гемобластомами и более чем в 50% случаев при солидных зло-

качественных 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 по-прежнему регламентируются «Инструкцией по применению компонентов крови» (приказ Министерства Здравоохранения Российской Федерации № 363 от 25.11.2002г. «Об утверждении инструкции по применению компонентов крови»), согласно которой, показанием к переливанию переносчиков газов крови при острой анемии является потеря 25-30 % объема циркулирующей крови, сопровождающаяся снижением концентрации Hb менее 70-80 г/л, гематокрита менее 25 % и возникновением циркуляторных нарушений. Согласно этому же приказу, показания к гемотрансфузиям при хронической анемии (каковой является и 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 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, 8, 9]. Циркуляция донорских эритроцитов в организме больного ведет к иммуносупрессии с риском возникновения интеркуррентных инфекций и снижению противоопухолевого ответа [10, 11], увеличивает вероятность развития различных осложнений гемолитического (аллоиммунного), инфекционного (трансмиссивные инфекции: 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 гемотрансфузионной 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, и эффективным лечением анемии. Данные обстоятельства диктуют поиск альтернативного патогенетического пути коррекции анемического синдрома у онкологических больных с использованием препаратов

рекомбинантного эритропоэтина. Такая терапия позволяет существенно сократить объем трансфузий эритроцитов и улучшить качество жизни этих пациентов.

Целью настоящей работы явилась оценка эффективности применения рекомбинантного эритропоэтина в лечении анемии у детей и подростков с различными злокачественными новообразованиями.

Материал и методы

В детском онкогематологическом центре в 2008-2009 гг. наблюдалось 46 детей и подростков с различными злокачественными новообразованиями. Среди них было 18 детей с острым лимфобластным лейкозом стандартной и промежуточной группы риска, 10 – с примитивными нейроэктодермальными опухолями различной локализации (саркома Юинга), 8 – с рабдомиосаркомой, 6 – с нефробластомой и 4 – нейробластомой. Возраст пациентов составил от 2 до 16 лет (медиана возраста 7 лет). У всех пациентов указанный диагноз был выставлен на основании данных цитоморфологического, цитохимического исследования 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, сывороточного ферритина, сывороточного эритропоэтина. В процессе наблюдения проводился мониторинг данных показателей. При постановке диагноза злокачественной опухоли у всех пациентов была выявлена анемия средней степени тяжести. Больные были разделены на две равные группы. В I группу (основная группа) 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 $79,2 \pm 10,31$ г/л), эритроцитов менее $3,5 \cdot 10^{12}$ (в среднем $2,5 \pm 0,6 \cdot 10^{12}$) и гематокрита менее 35 % (в среднем $22,8 \pm 3,42$ %). Пациенты с солидными опухолями терапию эпоэтином α получали параллельно с проводимой программной 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 недель, а у двух пациентов была прекращена через 4 недели 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.

II группу (группа сравнения) составили 23 пациента, у которых терапия анемического синдрома на фоне течения злокачественного новообразования купировалась проводимыми заместительными аллотрансфузиями. В группе сравнения средний уровень гемоглобина составил также менее 90 г/л (в сред-

нем $75,4 \pm 17,26$ г/л), эритроцитов менее $3,6 \cdot 10^{12}$ (в среднем $2,8 \pm 0,7 \cdot 10^{12}$) и гематокрита менее 35 % (в среднем $21,9 \pm 4,11$ %). В группе сравнения 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 общий билирубин и его фракции в сыворотке крови. В обследуемых группах общий билирубин колебался от 6,5 до 12,2 мкмоль/л (в среднем $8,8 \pm 2,12$ мкмоль/л). Оценка состояния обмена железа у детей основной группы и группы сравнения исключала железодефицитный характер анемии: концентрация сывороточного железа составляла не менее 8,5 мкмоль/л (в среднем $9,0 \pm 1,91$ мкмоль/л). Уровень сывороточного эритропоэтина у данных категории пациентов был равен, в среднем, $16,6 \pm 2,45$ 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.

Результаты исследования

Полный ответ на терапию эпоэтином α в основной группе был получен у 15 (65%) из 23 пациентов, частичный – у 2 (9 %), что суммарно составило 74%. Лечебного эффекта не было получено лишь у 6 (26%) больных, у которых злокачественные новообразования были диагностированы в некурабельных и поздних стадиях, с выраженными проявлениями полиорганной недостаточности.

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

Динамика показателей красной крови в процессе лечения эпоэтином α представлена в таблице 1.

Как видно из данных табл. 1, 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 %0. Анализ этих результатов показывает, что содержание гемоглобина увеличилось в 1,4 раза, гематокрита в 1,5 раза, ретикулоцитов – в 1,9 раза, что свидетельствует о том, что наиболее чувствительным критерием ответа на терапию эпоэтином α является увеличение числа ретикулоцитов. В группе сравнения, в отличие от основной группы, исследуемые показатели за указанный период наблюдения достоверно не изменились (табл. 1).

Таблица 1. Динамика показателей красной крови на фоне лечения в основной группе и группе сравнения ($M \pm m$)

Показатели	До лечения		После лечения (через 8 недель)	
	Основная группа	Группа сравнения	Основная группа	Группа сравнения
Hb, г/л	79,2 ± 10,31	75,4 ± 17,26	108,9 ± 11,53*	83,7 ± 19,12
Ht, %	22,8 ± 3,42	21,9 ± 4,11	33,6 ± 3,81*	23,5 ± 5,07
Ret, %0	16,9 ± 4,61	16,3 ± 9,94	31,2 ± 5,12*	17,5 ± 8,93
СЖ, мкмоль/л	9,1 ± 1,31	8,7 ± 1,45	11,1 ± 1,61	9,6 ± 1,82
ОЖСС, мкмоль/л	64,6 ± 5,05	68,1 ± 6,78	69,4 ± 7,11	67,9 ± 8,23
СФ, мкг/мл	176,4 ± 15,23	183,3 ± 19,64	129,5 ± 10,87*	195,6 ± 23,8
СЭ, МЕ/мл	16,9 ± 4,45	16,2 ± 6,54	19,8 ± 6,31	15,9 ± 7,89

* достоверность различия по сравнению с исходной величиной ($P < 0,05$).

У пациентов основной группы наблюдения максимальные показатели гемоглобина, уровень которого составил $119,2 \pm 1,90$ г/л, были достигнуты в среднем после $3,6 \pm 0,35$ недель использования рч-ЭПО. У пациентов группы сравнения наибольшие значения гемоглобина, составившие $115,1 \pm 2,01$ г/л, регистрировались в аналогичные сроки наблюдения – $3,8 \pm 0,29$ недель. Вместе с тем, у больных группы сравнения была получена достоверно большая интенсивность трансфузионной терапии по сравнению с пациентами получающими терапию препаратом эпоэтин α .

Так, в группе сравнения объем перелитой эритроцитарной массы за указанный промежуток времени составил, в среднем, $33,6 \pm 2,42$ мл/кг массы тела, тогда как в основной группе данный параметр составил $18,2 \pm 2,18$ мл/кг ($p < 0,001$) (табл. 2).

Таблица 2. Максимальные показатели уровня гемоглобина и интенсивность трансфузионной терапии в основной группе и группе сравнения ($M \pm m$)

Показатели	Основная группа (n=23)	Группа сравнения (n=23)
Максимальный уровень гемоглобина, г/л	119,2 ± 1,90	115,1 ± 2,01
Срок регистрации максимального уровня гемоглобина, неделя	3,6 ± 0,35	3,8 ± 0,29
Объем эритроцитарной массы, перелитой в данные сроки, мл/кг	18,2 ± 2,18	33,6 ± 2,42 мл/кг *

* достоверность различия по сравнению с основной группой ($P < 0,001$)

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 позволяет существенно сократить трансфузионную активность в виде уменьшения объемов гемотранс-

фузий, что снижает риск развития 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 у 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., Лунякова 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; 25 (3 suppl. 7). P. 2-6.
3. Brizel D.M., Sibley G.S., Prosnitz L.R., et al. Tumor hypoxia adversely affects the prognosis of carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997. P. 285.
4. Harrison L.B., Shasha D., White C., Ramdeen B. Radiotherapy-associated anemia: the scope of the problem // *Oncologist*, 2000. P. 107.
5. Приказ Минздрава РФ № 363 от 25 ноября 2002г. Об утверждении Инструкции по применению компонентов крови.
6. Румянцев А.Г., Морщакова Е.Ф., Павлов А.Д. Эритропоэтин: диагностика, профилактика и лечение анемий. М. 2003. 448 с.
7. Бредер В.В., Бесова Н.С., Горбунова В.А. Лечение анемии при злокачественных опухолях. Эффективность эпекса // *Эффективная фармакотерапия в онкологии, гематологии и радиологии*. 2005. №1. С. 1-4.
8. Птушкин В.В. Проблема анемии в онкологии и онкогематологии // *Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2008. Т.7. №2. С. 8-11.
9. Шевченко Ю.Л., Заривчацкий М.Ф., Жибурт Е.Б. Трансфузионные осложнения и их профилактика. СПб.: Фолиант, 2003. С. 561-588.
10. Павлов А.Д., Румянцев А.Г. Эритропоэтин: новые аспекты и перспективы // *Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2008. Т.7. №2. С. 5-7.
11. Klein H.G. Standards for Blood Banks and Transfusion Services. American Association of Blood Banks. 2001.
12. Абдулкадыров К.М. Переливания эритроцитов. СПб.: Питер, 2006. С. 403-406.
13. Скобин В.Б., Безнощенко А.Г., Павлов А.Д., Морщакова Е.Ф. Опыт применения рекормона (эпоэтин бета) в лечении анемии у детей с онкологическими заболеваниями // *Фарматека*. 2006. № 5 (120). С. 114-116.

© 2014, Воротников И.Б.

Роль рекомбинантного эритропоэтина в лечении анемического синдрома при злокачественных новообразованиях у детей

© 2014, Vorotnikov I.B.

Role recombinant erythropoetin in the treatment of anemic syndrome in children with malignant neoplasms