

Рекомбинантный человеческий эритропоэтин – альтернатива гемотрансфузиям

Е.Ф. Морщакова

*Рязанский филиал Научно-исследовательского
института детской гематологии, 2003 г.*

В течение последних десятилетий были достигнуты значительные успехи в трансфузионной медицине, которая стала более безопасной. Введение в практику рекомендаций для доноров и скрининг в отношении патогенных микроорганизмов сделали кровь доноров безопасным продуктом, особенно в развитых странах. Однако, даже в этих странах все еще остается риск трансмиссии целого ряда патогенных микроорганизмов, включая вирусы СПИД, гепатита В и С. Ситуация в трансфузионной медицине в развивающихся странах гораздо менее благоприятна, что обусловлено главным образом более высокой частотой и преобладанием инфекционных болезней, а также низкими технологиями получения препаратов крови.

Многие факторы, помимо инфекционных и неинфекционных осложнений, привели к ограничению свободного использования трансфузий в клинической медицине. Требования, заложенные в программе добровольного донорства крови, уменьшили снабжение препаратами крови в достаточных количествах, а разработка и клиническое применение рекомбинантного человеческого эритропоэтина (ЭП) способствовали еще большему уменьшению клинического использования трансфузионной терапии.

У всех млекопитающих, включая и человека, скорость эритропоэза контролируется ЭП - гликопротеиновым гормоном, впервые изолированным очищенным в 1977 году. ЭП вырабатывается главным образом в почках перитубулярными интерстициальными клетками в ответ на гипоксический стимул. ЭП стимулирует как деление, так и дифференциацию коммитированных эритроидных предшественников. Для более поздних эритроидных предшественников ЭП действует только как фактор выживания, препятствуя программированной клеточной смерти (апоптозу). Нормальный эндогенный уровень ЭП (5-30 мМЕ/мл) является достаточным для того, чтобы обеспечить восстановление стареющих и погибающих эритроцитов и поддерживать транспорт кислорода на гомеостатическом уровне. При анемиях уменьшенное поступление O₂ в почки увеличивает скорость синтеза ЭП

экспоненциально, при этом при величине гематокрита, меньшей чем 20%, плазменный уровень ЭП увеличивается в 100 раз и более.

Цель настоящего исследования - оценка клинической эффективности ЭП-терапии в качестве альтернативы гемотрансфузиям у детей с различными анемиями. В связи с этим были поставлены следующие задачи:

- определить уровни продукции ЭП при анемии у недоношенных детей, анемии при злокачественных новообразованиях, анемии при ХПН у детей раннего возраста;
- оценить статус железа в организме детей.

Материал и методы

Содержание сывороточного ЭП (с-ЭП) определяли иммуноферментным методом "сэндвича", содержание сывороточного ферритина - радиоиммунным методом; уровень гемоглобина, гематокрит, число ретикулоцитов определяли рутинными методами; содержание железа в сыворотке, ОЖСС и насыщение трансферрина - биохимически.

Для коррекции анемии использовался рекомбинантный человеческий ЭП - эпоэтин альфа (Эпрекс, "Силаг").

Результаты и обсуждение

Анемия при хронической почечной недостаточности (ХПН)

Анемия является одним из наиболее характерных и видимых проявлений ХПН. Степень анемии только приблизительно соответствует степени уремии, но четкой линейной корреляции между этими параметрами не существует. Лечение анемии у диализируемых пациентов до клинической эры ЭП было паллиативным и состояло из периодических трансфузий эритроцитов, ликвидации дефицита железа и фолатов, предотвращения перегрузки алюминием, коррекции тяжелого гиперпаратиреоидизма и использования андрогенов. Эти способы коррекции анемии давали только ограниченный и обычно преходящий благоприятный эффект.

В настоящее время главным и эффективным способом лечения нефрогенной анемии является применение рекомбинантного человеческого ЭП (рч-ЭП) как до диализа, так и при проведении регулярного гемодиализа или постоянного амбулаторного перитонеального диализа.

Мы изучали действие двух препаратов рч-ЭП на показатели эритропоеза и функции организма у пациентов с ХПН на фоне программного гемодиализа. Препараты рч-ЭП-эпрекс ("Силаг", Швейцария) и эритростим (Московское предприятие по производству бакпрепаратов МЗ РФ) вводили в одинаковых дозах. Стартовая доза 50 МЕ/кг вводилась 3 раза в неделю; доза могла быть увеличена на 25 МЕ/кг через 4 или 6 нед., если гематокрит не повышался на 4-6%.

Наши исследования показали, что у всех 13 обследованных пациентов с ХПН до ЭП-терапии наблюдалась выраженная анемия с низкими показателями гемоглобина и ретикулоцитов. Уровни с-ЭП были у всех пациентов низкими (в среднем 9,4 мМЕ/мл). В то же время уровни сывороточного ферритина были высокими (в среднем 350 мкг/мл), что связано, очевидно, с нормальным метаболизмом железа на фоне ежедневного приема препаратов железа.

Через 3 нед после введения эпрекса повышалось содержание ретикулоцитов (в среднем с 0,5 до 2,5%) и увеличивался уровень гемоглобина (в среднем с 76 до 107 г/л). После введения эритростима такой эффект достигался только при увеличении дозировки по крайней мере в 2 раза. Уровень гемоглобина стабилизировался в течение более продолжительного курса ЭП-терапии.

У всех леченных рч-ЭП пациентов трансфузии эритроцитарной массы были полностью исключены, поскольку достигалась прицельная величина гемоглобина, адекватная потребностям организма в O₂.

Таким образом, одним из самых очевидных клинически полезных эффектов ЭП-терапии у пациентов с ХПН является фактическое исключение трансфузионной зависимости. До периода использования рч-ЭП около 25% диализируемых пациентов были трансфузионно зависимыми, но в настоящее время нет насущной необходимости в эритроцитотрансфузиях, за исключением таких острых и неизбежных ситуаций, как желудочно-кишечные кровотечения, массивная кровопотеря, обусловленная хирургической операцией, или тяжелая инфекция.

Заместительная терапия рч-ЭП повышает концентрацию гемоглобина дозозависимым и предсказуемым образом, приводя к улучшению самочувствия и повышению физической и умственной активности. Отмена трансфузий исключает риск реакций несовместимости, вирусных инфекций и перегрузки железом. Кроме того, замена трансфузий крови ЭП-терапией уменьшает образование антител к лейкоцитарным антигенам (HLA), повышает шансы на лучшее приживание почечного трансплантата.

Анемия при злокачественных новообразованиях

Анемия у пациентов со злокачественными новообразованиями может быть вызвана или усилена миелосупрессивной химиотерапией или радиационным облучением. Патогенез анемии при злокачественных новообразованиях (АЗН) связан с уменьшением периода жизни эритроцитов, уменьшенной реутилизацией железа костным мозгом и неадекватной продукцией ЭП в ответ на данную степень анемии. Неадекватная продукция ЭП обусловлена ингибирующим действием на синтез гормона провоспалительных цитокинов ИЛ-1 и ФНО, которые также уменьшают чувствительность эритроидных предшественников к ЭП.

В наших исследованиях с целью коррекции анемии, развивающейся при проведении программной химиотерапии у 14 детей с солидными злокачественными опухолями, неходжкинскими лимфомами и острой лимфобластной лейкемией, использовался эпоэтин альфа (эпрекс). Препарат вводился подкожно в начальной дозе 150-200 МЕ/кг 3 раза в неделю. Начальная доза повышалась на 50 МЕ/кг до тех пор, пока не был достигнут оптимальный прицельный уровень гемоглобина. Всем пациентам назначали железо по 5 мг/кг ежедневно орально. Анемия была умеренной с уровнями гемоглобина менее 90 г/л и числом ретикулоцитов от 0 до 0,1%. Уровни с ЭП были гораздо ниже, чем при железодефицитных анемиях той же степени (средняя величина 47 мМЕ/мл). Уровни сывороточного ферритина были высокими перед ЭП-терапией с вариациями от 219 до 500 мкг/л и уменьшались после лечения рч-ЭП.

Из 14 детей 12 отвечали на рч-ЭП выраженной эритропоэтической реакцией. Была обнаружена четкая корреляция между с-ЭП, степенью анемии и реакцией на рч-ЭП. После ЭП-терапии в течение 3 нед. или более уровень гемоглобина повышался с 85 до 120 г/л, улучшалось качество жизни пациентов.

Таким образом, ЭП является критическим компонентом в терапии АЗН, хотя и не может, как оказалось, полностью заменить необходимость в аллогенных трансфузиях эритроцитов (в наших исследованиях два пациента получали такие трансфузии).

Ранняя анемия недоношенных детей

Ранняя анемия недоношенных детей (РАНД) обычно развивается на 3-10-й неделе жизни. Она является нормохромной и нормоцитарной, показатель гематокрита - 20-30%, число ретикулоцитов уменьшено, уровни с-ЭП низкие, эритроидные предшественники высокочувствительны к ЭП.

До недавнего времени единственным пригодным способом лечения РАНД были трансфузии эритроцитарной массы: добавление в диету железа, фолатов или витамина Е не предотвращало эту анемию. Однако трансфузии эритроцитов новорожденным осложняются

многими потенциальными неблагоприятными эффектами, например, передачей вирусных инфекций или сенсibilизацией. Тот факт, что уровни с-ЭП несоответственно низкие при РАНД при наличии чувствительных к ЭП эритроидных предшественников, создал основу для терапии РАНД с помощью рч-ЭП.

В наших исследованиях 110 недоношенных детей (гестационный возраст 30,4±1,8 нед) получали эпоэтин альфа (эпрекс) 3 раза в неделю подкожно в течение 6 нед., начиная с 14-го дня жизни в дозе 200 МЕ/кг в сочетании с назначением железа в дозе 2 мг/кг/сут. РАНД характеризовалась низким уровнем с-ЭП (от 1,0 до 4,0 мМЕ/мл). После трех инъекций рч-ЭП число ретикулоцитов увеличивалось в 1,5-4,0 раза. Нарастание количества эритроцитов, гемоглобина и гематокрита отмечалось с 3-й недели лечения, превышая показатели контрольной группы к концу курса в 1,3; 1,4 и 1,74 раза соответственно. Побочных эффектов не отмечено. Во всех случаях коррекция РАНД достигалась только с помощью ЭП-терапии без переливания эритроцитарной массы.

Таким образом, применение рч-ЭП в сочетании с препаратами железа является эффективным и безопасным средством лечения РАНД. ЭП-терапия является альтернативой гемотрансфузиям, которые могут давать быстрый, но нестойкий эффект.

Выводы

1. Применение рекомбинантного человеческого эритропоэтина (рч-ЭП) при анемиях у детей с неадекватной продукцией гормона ЭП (нефрогенная анемия, анемия при злокачественных новообразованиях, ранняя анемия недоношенных) для коррекции анемии является альтернативой эритроцитотрансфузиям.

2. При проведении курса ЭП-терапии необходимы мониторинг статуса железа в организме детей и назначение препаратов железа.