

Э.К. АЙЛАМАЗЯН, А.В. САМАРИНА
НИИ акушерства и гинекологии
им. Д.О. Отта РАМН,
г. Санкт-Петербург

РЕКОМБИНАНТНЫЙ ЭРИТРОПОЭТИН ЧЕЛОВЕКА – СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ В АКУШЕРСТВЕ

В статье представлен обзор современной литературы по вопросам физиологии, биохимии эритропоэтина и основным аспектам его применения. С 1985 г. стал доступным DNA-рекомбинантный человеческий эритропоэтин (РЭПО), применяющийся для заместительной терапии у пациентов с недостаточной продукцией ЭПО. С 1997 г. разрешен к клиническому применению российский препарат РЭПО «Эпокрин». Отмечено, что применение РЭПО в сочетании с адекватным насыщением организма железом эффективно стимулирует эритропоэз у пациентов с анемией, в том числе у беременных, родильниц, а также у недоношенных детей.

Эритропоэз регулируется гликопротеиновым гормоном эритропоэтином (ЭПО), который вырабатывается главным образом в почках и в меньшей степени в печени [5, 63]. Основным источником образования ЭПО у взрослых являются почки, у плода и новорожденных – печень, а регуляция данного процесса осуществляется м-РНК [30, 33]. Клетки, синтезирующие 90% ЭПО (эпоциты), представляют собой интерстициальные фибробласты в корковом слое почек. Эпоциты непосредственно примыкают к проксимальному эпителию канальцев [5, 28]. Остальная часть ЭПО вырабатывается гепатоцитами и печеночными фибробластоподобными клетками – так называемыми «Ito-клетками».

Французские ученые Carnot и De Flandre в 1906 году первыми высказали предположение о возможном существовании в организме гормонального фактора, контролирующего эритропоэз, и назвали его гемопоэтином (эритропоэтином) [28, 24]. В чистом виде гормон был выделен лишь в 1977 году, а в 1985 году ген клонирован и экспрессирован на клетках яичника китайского хомячка [28, 56]. Экспрессия м-РНК ЭПО показана в печени плода человека [67]. Ген ЭПО человека расположен на 7-ой хромосоме [42, 69]. В связи с синтезом эритропоэтического фактора роста – рекомбинантного эритропоэтина (РЭПО) *in vitro* появилась новая возможность эффективно и безопасно регулировать эритропоэз. Таким образом, с 1985 г. стал доступным DNA-рекомбинантный человеческий эритропоэтин, который в настоящее время применяется

для заместительной терапии у пациентов с недостаточной продукцией эритропоэтина. В 1985 году с учетом опыта применения РЭПО при лечении анемий различного генеза, прежде всего почечной, были начаты исследования, направленные на изучение результатов и дальнейших перспектив использования РЭПО в перинатальной медицине: для лечения анемий у беременных, родильниц, а также у недоношенных новорожденных [2, 11, 18, 19]. Стало очевидным, что РЭПО повышает продукцию эритроцитов и значительно улучшает самочувствие и качество жизни пациентов с анемией.

Эритропоэтин является кислым гликопротеидом, состоит из цепи 165 аминокислот и карбоангидратной части и активно гликозилирован [5, 63, 56]. Последняя состоит из одного О- и трех N-связанных олигосахаридов, на концах которых находятся сиаловые группы, обеспечивающие биологическую активность всей молекулы. ЭПО имеет молекулярную массу 30400 дальтон; время биологического полураспада у человека – 6-8 часов. У здоровых людей уровень эритропоэтина в плазме варьирует в пределах 0,01-0,03 МЕ/мкл. В критических ситуациях, сопровождающихся развитием анемии, он повышается в 100-1000 раз. Запасов ЭПО в организме не обнаружено. Уровень гормона в сыворотке низкий, но относительно стабильный. Образование ЭПО не индуцируется посредством нервной или гуморальной регуляции [28]. Процесс выработки ЭПО является кислородозависимым и осуществляет посредством механизма обрат-



ной связи. Сигналом для увеличения синтеза ЭПО служит тканевая гипоксия – в ответ на уменьшение тканевого P_{O2} ниже порогового в почках и печени активизируется большее число эритроцитов, находившихся до этого в покое, вследствие чего продуцируется дополнительное количество гормона [5, 28, 63]. Снижает образование ЭПО рост числа красных клеток. Подобные изменения наблюдаются при гипоксии в печени плода, которая в позднем интранатальном и раннем неонатальном периоде служит основным источником ЭПО [27]. При определении ЭПО в сыворотке крови иммунохимическим методом выяснилось, что данный уровень эквивалентен содержанию циркулирующего биологически активного эритропоэтина. Уровень ЭПО не зависит от пола и возраста, т.е. так же стабилен, как, например, число эритроцитов. Поэтому количество ЭПО, находящегося в сыворотке крови, соответствует количеству вырабатываемого в организме гормона [5, 63].

Между уровнем ЭПО в плазме и уровнем гемоглобина в крови имеется обратная логарифмическая линейная связь, которая иногда позволяет выявить причину анемии. Например, если у больного, страдающего анемией, уровень ЭПО в сыворотке крови высок, значит, ответная реакция клеток, продуцирующих гормон, на тканевую гипоксию адекватна, однако отмечается функциональная недостаточность костного мозга. Низкий уровень ЭПО у больного с анемией свидетельствует о его недостаточной продукции, которая в ряде случаев может сочетаться с ослаблением функции костного мозга [63]. Однако в эту простую зависимость между гемоглобином и эритропоэтином организм вносит свои поправки. Учитывая, что гормон представляет собой мощный фактор роста, активность которого проявляется в достаточно низких концентрациях, его продукция в орга-

низме строго и постоянно регулируется. Лишь при уменьшении уровня гемоглобина в крови ниже 105 г/л уровень ЭПО в сыворотке крови адекватно повышается. В том случае, когда колебания содержания гемоглобина происходят в нормальном диапазоне (от 120 до 150 г/л), обратно пропорциональная зависимость не проявляется и уровень ЭПО в сыворотке остается прежним. Существуют наблюдения, когда уровень ЭПО в сыворотке крови не повышается, несмотря на гипоксию в тканях. Это означает, что в ответ на тканевую гипоксию включаются другие компенсаторные механизмы организма, способные ее устранить. Если данные механизмы достаточно эффективны, то уровень ЭПО уменьшится несмотря на то, что напряжение кислорода в тканях по-прежнему остается низким. Таким образом, ЭПО не является маркером тканевой гипоксии [63].

Различные патологические состояния оказывают влияние на продукцию ЭПО. Это особенно заметно, если за исходную точку взять не уровень гормона у здоровых людей, а его количество, определяемое при неосложненной анемии, например, при постгеморрагической железодефицитной анемии, или в случае хронического гемолиза, вызванного наличием аутоантител к эритроцитам. В том и в другом случае соотношение гемоглобина и ЭПО осуществляется по принципу обратной связи и между ними имеется обратная пропорциональная зависимость [63]. Такая зависимость совершенно отсутствует в случае хронической почечной недостаточности. Эритропоэтин в немалых количествах вырабатывается у пациентов с хроническими заболеваниями почек в условиях тяжелой гипоксии. Продукция ЭПО в подобных случаях осуществляется преимущественно печенью, однако поддерживать постоянный адекватный уровень гормона в течение длительного времени пациенты с патологией почек не спо-

собны. Известно, что у онкологических больных в последней стадии заболевания также невозможно соответствующее увеличение продукции ЭПО в ответ на развитие анемии. Но в данном случае сохраняется способность к выработке гормона в ответ на сильный стресс. Таким образом, получается, что пороговый уровень гипоксии, стимулирующий выработку эритропоэтина, у подобных больных неадекватно повышен. В меньшей мере по сравнению с описанными случаями пониженная способность вырабатывать эритропоэтин в ответ на развитие анемии наблюдается у пациентов с тяжелыми воспалительными процессами или хронической инфекцией. Подъемы уровня сывороточного ЭПО у этих больных недостаточны для предотвращения анемии, что скорее всего обусловлено существованием у них нарушений функции костного мозга [74].

Известно, что у взрослых людей все этапы образования эритроцитов из полипотентных стволовых клеток происходят исключительно в костном мозге [5, 42, 50]. Эритропоэтин является одним из важнейших факторов роста, регулирующих различные стадии эритропоэза. Эритропоэтин представляет группу цитокинов (гемопоэтических гормонов). В отличие от других цитокинов, он не обладает полифункциональностью, а регулирует только эритропоэз и обеспечивает поддержание необходимого объема эритроцитарной массы в соответствии с потребностями организма в кислороде [23, 14, 12, 15]. ЭПО был признан главным, так как только он является абсолютно необходимым для продолжения пролиферации и выживания эритроидных клеток-предшественников, или так называемых колониеобразующих эритроидных единиц – CFU (colony forming units erythroid) [5, 50]. Также центральная роль ЭПО определяется теми обстоятельствами, что он продуцируется несколькими органами и все-

гда присутствует в плазме крови. От остальных гемопоэтических факторов эритропоэтин отличается тем, что он ведет себя как гормон и его концентрация в сыворотке не влияет на величину его продукции [5, 63].

После образования ЭПО продуцирующими клетками эритропоэтин переносится кровью к костному мозгу. Действие ЭПО начинается на уровне эритроидных предшественников – бурст-образующей эритроидной единицы (КОЕ-е) в костном мозге, увеличивая скорость выработки эритроцитов. Основным действием эритропоэтина является терминальная дифференциация КОЕ-е в проэритробласты, последующий выход ретикулоцитов костного мозга в кровь и превращение их в зрелые эритроциты. Несомненно, существует лимит этого пула, который может пополняться из глубоких стволовых клеток [39]. У женщин, страдающих хроническими заболеваниями или имеющих какой-либо инфекционный процесс, это пополнение ограничено.

На эритропоэз также оказывают влияние плацентарные гормоны. Усиливают действие эритропоэтина хорионический гонадотропин, катехоламины, прогестерон и плацентарный лактоген, тогда как эстрогены являются его ингибиторами [1, 20, 14, 7]. Увеличение продукции эстрогенов и глюкокортикоидов при беременности, а также изменение иммунологических механизмов может явиться одной из причин нарушения гемопоэза [22].

В ходе развития плода и в перинатальный период эритропоэз очень зависит от тканевой оксигенации, тогда как у взрослых он может изменяться под действием многих сопутствующих факторов [42]. За время внутриутробного развития плода местоположение эритропоэза мигрирует из желточного мешка, где он происходит вначале, в печень плода и впоследствии в костный мозг, который становится основным органом гемопоэза. В течение пос-

ледних пяти лет появились новые данные о физиологии и биохимии эритропоэтина в организме. Полученная информация касается продукции гормона в эмбриональный период, а также выработки эритропоэтина в организме плода и новорожденного. В первые недели беременности ЭПО определяется в целомической жидкости в концентрациях, сравнимых с таковыми у плода, и в тех же концентрациях, что и в сыворотке крови матери [38]. С 16 недели беременности ЭПО определяется в кровотоке плода. Часть циркулирующего ЭПО экскретируется в амниотическую жидкость, где его концентрация значительно ниже, но также коррелирует с таковым в сыворотке крови [37, 43, 66, 68]. Существует мнение, что в сыворотке крови плода с 16-й по 40-ю неделю уровень ЭПО повышается параллельно уровню гемоглобина, хотя некоторые исследования не подтверждают подобных изменений [42]. Ранее в исследованиях на животных высказывались предположения о возможном переходе ЭПО через плаценту [49]; данные последующих исследований, в том числе и на изолированной перфузирующей плаценте человека, отрицают существенный переход ЭПО от матери к плоду через плаценту и в обратном направлении – от плода к матери [71, 72, 73, 51, 42]. Отмечается возможность автономной продукции гормона у плода [42, 43, 74, 64, 62]. Не выявлено стимуляции эритропоэза у плода при лечении рекомбинантным эритропоэтином беременных с анемией [41]. В крови пуповины плода в норме уровень ЭПО в 2-3 раза выше, чем у детей и взрослых. Многочисленные клинические исследования доказали, что внутриматочная гипоксия служит стимулом к повышению уровня ЭПО в сыворотке крови плода. Данный вывод был сделан на основании результатов многих работ, в которых зарегистрирован значительно более высокий уровень эритропоэтина в пупо-

винной крови новорожденных, чьи матери страдали преэклампсией [13, 47, 58, 59, 61]. Повышенный уровень ЭПО в пуповинной крови сразу после рождения диагностируется в состояниях, сопровождающихся нарушением транспорта кислорода, например, при внутриутробной задержке развития плода, тяжелой интранатальной асфиксии [52, 60], резус-конфликте [60, 68], алкоголизме [45] и сахарном диабете у матери [72]. Содержание ЭПО в крови отражает степень тканевой оксигенации. Существует возможность использования ЭПО как маркера гипоксии плода, так как быстрое увеличение его концентрации является следствием усиления его продукции в ответ на гипоксию. Это дает замечательную возможность более точно диагностировать патологическую гипоксию. Отмечается зависимость между уровнем ЭПО в крови пуповины и биохимическими и клиническими маркерами нарушения жизнедеятельности плода. Выявлена обратная зависимость уровня ЭПО в пуповине плода от напряжения кислорода в крови пуповины и рН [52]. Кроме того, уровень повышения ЭПО в крови мог бы характеризовать степень нарушений физиологических процессов в головном мозге в перинатальном периоде, что облегчило бы коррекцию состояния плодов группы высокого риска. В ряде исследований обнаружена корреляция между уровнем ЭПО в крови пуповины и низкой оценкой по шкале Апгар [52]. Даже при нормальном течении беременности длительные и интенсивные роды вызывают незначительное повышение уровня ЭПО у плода [70].

При рождении происходит перемещение крови из плаценты к плоду, после чего у новорожденного уменьшается общий объем плазмы и происходит дальнейшее увеличение концентрации гемоглобина, начавшееся еще в конце беременности. В норме уровень ЭПО в раннем неонатальном периоде бывает самым низким за

всю жизнь, тогда как уже через месяц после рождения в сыворотке крови он составляет от 10 до 25 мЕД/мл, что достоверно не отличается от такового у взрослых. В течение нескольких последующих дней после рождения эритропоэз у новорожденного снижается до субнормального уровня у взрослого. Через несколько дней после рождения происходит падение концентрации гемоглобина с максимальным повышением его уровня в 3 месяца, что сопровождается снижением уровня ЭПО в плазме крови.

В настоящее время рекомбинантный человеческий эритропоэтин нередко применяется для лечения анемии у недоношенных новорожденных. Согласно проведенным исследованиям, чувствительность эритроидных клеток-предшественников к эритропоэтину у недоношенных новорожденных детей не отличается от таковой у доношенных [28]. Существует мнение, что анемия, часто встречающаяся у недоношенных детей, является следствием непропорционально низкой продукции у них ЭПО в ответ на гипоксию [42]. Для продукции адекватного количества ЭПО у недоношенных новорожденных необходима более выраженная гипоксия, которая может оказаться несовместимой с жизнью, так как печеночные эритроциты, являющиеся основным источником ЭПО у преждевременно родившихся детей, менее чувствительны к кислороду, чем их почечные аналоги [28]. Выведение эндогенного и экзогенного ЭПО у недоношенных детей происходит значительно быстрее, чем у взрослых, что является одним из факторов, способствующих развитию анемии. Также некоторые авторы предполагают, что временно низкий уровень ЭПО в сыворотке крови в данной группе детей, следствием которого является анемия, связан с тем, что после рождения у новорожденного происходит смена места продукции ЭПО [65]. Если внутриутробно гормон вырабатыва-

ется в печени, то в постнатальном периоде – в почках. Таким образом, в период смены места образования ЭПО происходит снижение ответной продукции гормона [42]. У новорожденных, развивавшихся в условиях хронической внутриутробной гипоксии, при рождении часто отмечается полицитемия [31, 55]. Существенная роль в этом принадлежит ЭПО, который стимулирует увеличение кровяных островков [36], а также активизирует пролиферацию эритроидных предшественников.

В настоящее время основным наиболее изученным и обоснованным показанием к применению рекомбинантного человеческого эритропоэтина является анемия у больных с почечными заболеваниями в разных стадиях, в том числе и накануне диализа [4, 5, 6, 8, 9, 10, 3, 2, 16, 33, 32, 36, 38, 42, 57].

Обязательным условием для лечения анемии РЭПО является адекватное насыщение организма железом. Основным побочным действием следует считать артериальную гипертензию, которая наблюдается у пациентов данной группы в 15-35% случаев [63]. Необходимо отметить, что РЭПО получают сотни тысяч онкологических больных и больных, страдающих хронической инфекцией. Препарат эффективно используется с целью стимуляции кроветворения до и после хирургических операций.

За последние десять лет проведено значительное количество исследований, целью которых являлась профилактика и лечение анемии у новорожденных эритропоэтином. Под наблюдением находилось более 800 новорожденных с гестационным возрастом менее 34 недель и массой тела при рождении 730-1499 г. Рекомбинантный человеческий эритропоэтин применялся в дозе от 300 до 1200 ЕД/кг в неделю, что значительно превышает дозы, используемые у взрослых [56]. Проводимые исследования имели отличия по критериям формирования группы на-

блюдения, времени начала и длительности проводимого лечения, дозе ЭПО, интервалам и способам его введения, насыщению железом [56, 52]. Исследования не выявили различий в эффективности между двух- и трехкратным введением недельной дозы препарата. Было показано, что определяющей является суммарная доза ЭПО, введенная недоношенному ребенку в течение 7 дней, поэтому авторами было рекомендовано выполнять новорожденному две подкожные инъекции в неделю вместо трех [32]. Эритропоэтин не применялся у новорожденных с массой тела при рождении выше 1500 г, а у детей с массой тела менее 1000 г достоверного положительного эффекта получено не было. Результаты проведенных исследований имеют существенные отличия, тем не менее стал очевидным факт, что лечение с помощью ЭПО анемий у недоношенных детей оказалось эффективным – в каждом третьем-пятом случае оно позволило отказаться от гемотрансфузии [56, 52, 32, 34].

Около 90% анемий у беременных являются гипохромными или железодефицитными. Восполнение запасов железа в организме – классический, широко применяемый метод терапии у беременных и родильниц. Однако лечение препаратами железа, как правило, длительное, имеет побочные эффекты, чаще со стороны желудочно-кишечного тракта, и в ряде случаев малоэффективно [5, 17, 20, 21, 22]. Это, по-видимому, связано не только с особенностями всасывания и транспорта железа в организме, но и с исключительно важной ролью в эритропоэзе гемопоэтического ростового фактора – эритропоэтина [36]. При беременности происходит изменение количества ЭПО-рецепторов на поверхности клетки и снижение их связывающей способности [35]. Применение человеческого рекомбинантного эритропоэтина для лечения анемии в настоящее время можно рассматривать как

альтернативу традиционному лечению, которым является дополнительное назначение препаратов железа, витаминов и/или переливание крови. Лечение РЭПО в некоторых случаях позволяет избежать гемотрансфузии.

Низкий уровень эндогенного эритропоэтина обнаруживается у беременных с почечной недостаточностью. Опубликованы результаты успешного применения рекомбинантного эритропоэтина человека у беременных с почечной патологией [25, 41, 48, 50]. Единственным побочным эффектом было повышение артериального давления у 4 из 14 пациенток, которое нормализовалось в результате гипотензивной терапии.

С целью лечения анемии у беременных с нормальной функцией почек первым применил РЭПО С. Вреутанн с соавт. [36]. В исследовании участвовали 11 беременных с железодефицитной анемией и сроком гестации свыше 20 нед. с исходным уровнем гемоглобина менее 100 г/л. Дефицит железа в организме устанавливался на основании определения в сыворотке крови уровня ферритина, трансферрина, сывороточного железа и предшественников эритроцитов. Проводилось комбинированное лечение: рекомбинантный человеческий эритропоэтин в дозе 300 ЕД/кг внутривенно 1 раз в неделю и Fe-III-saccharat по 200 мг внутривенно 1 раз в неделю. Лечение продолжалось до достижения уровня гемоглобина 110 г/л или до начала родов, но не более 4 недель. В зависимости от ответной реакции на лечение беременные были разделены на две группы. В первую группу вошли 8 из 11 беременных, у которых был получен быстрый ответ на введение препарата, выражающийся в росте числа ретикулоцитов и повышении уровня гемоглобина. Еженедельный прирост уровня гемоглобина у них составил 7 г/л. Оставшиеся три беременные были отнесены ко второй группе, в которой уровень гемоглобина еженедельно возрас-

тал на 3 г/л. В обеих группах у беременных общее число ретикулоцитов в процессе лечения возросло по сравнению с исходным. Различия между беременными двух групп заключались в следующем: 1) средняя продолжительность лечения в первой группе составила 17 дней, во второй – 28 дней; 2) более высокий исходный уровень ферритина и сатурации трансферритина, а также исходно более высокий уровень ретикулоцитов до начала лечения был в первой группе по сравнению со второй. В процессе лечения у беременных обеих групп не наблюдалось различий в содержании предшественников эритроцитов, С-реактивного белка, лейкоцитов и тромбоцитов. На введение препарата не было отмечено побочных эффектов, например, таких как повышение артериального давления или аллергическая реакция [36].

Таким образом, сочетанное применение РЭПО и препаратов железа эффективно стимулирует эритропоэз у беременных с анемией. Такое лечение в перспективе может стать альтернативой для пациенток с резистентностью к монотерапии препаратами железа или для тех, кому следует избегать гемотрансфузий. Недостаточный эффект терапии может быть обусловлен наличием факторов, ингибирующих эритропоэз при беременности, таких, например, как скрытая инфекция или дефицит железа во время лечения эритропоэтином.

Следующей важной областью применения РЭПО в перинатальной медицине явилось лечение анемии в послеродовом периоде, так как именно роды являются основной причиной большой кровопотери у молодых женщин. От 5% до 7% [44] женщин в раннем послеродовом периоде имеют послеродовую анемию, критерием которой по определению ВОЗ является уровень гемоглобина ниже 100 г/л [36]. Примерно 5% всех родов сопровождается кровопотерей,

превышающей 1000 мл [26]. Не так давно гемотрансфузия являлась одним из самых распространенных способов коррекции анемии даже легкой степени после кровопотери в родах. Однако в настоящее время в акушерстве, так же как и в хирургии, переливание крови применяется только по жизненным показаниям. При наличии анемии в послеродовом периоде гемоглобин может восстановиться до нормального уровня лишь спустя месяцы даже при адекватном назначении препаратов железа [46]. Наиболее яркая клиническая картина анемии наблюдается в раннем послеродовом периоде и выражается в общей слабости, переутомлении, головокружении, значительном уменьшении объема лактации, что влечет за собой увеличение времени пребывания родильницы и новорожденного в стационаре. Следовательно, необходима не только безопасная, но и эффективная альтернатива гемотрансфузии.

С тех пор как было доказано стимулирующее действие ЭПО на эритропоэз, начались исследования по применению данного гормона для лечения анемии в послеродовом периоде. В Цюрихском университете изучался эффект применения эритропоэтина в сочетании с адекватным насыщением железом у родильниц с анемией. Пять родильниц с уровнем гемоглобина 80 г/л получали 60 ЕД/кг РЭПО ежедневно в течение 5 дней после родов. В первый день РЭПО вводили внутривенно, в последующие 4 дня подкожно. Дополнительно к РЭПО родильницы получали 80 мг железа 2 раза в день. Пациентки из контрольной группы получали только препараты железа. Уровень гемоглобина в основной группе на 14-й день после родов был достоверно выше, чем в контрольной группе. В другом исследовании приняли участие 72 женщины, страдающие послеродовой анемией, с уровнем гемоглобина ниже 100 г/л [46]. Проводилось срав-

нение эффективности подкожного и внутривенного введения ЭПО. Исследование показало, что подкожный способ введения является не менее эффективным, чем внутривенный [52]. Случаев повышения артериального давления также отмечено не было.

При лечении ЭПО анемии почечного генеза у родильниц также наблюдается увеличение гемоглобина [29, 40, 54, 25]. Проводилось сравнение различных доз и способов введения ЭПО при лечении анемии в послеродовом периоде. Препарат назначался 95 родильницам с анемией и уровнем гемоглобина ниже 100 г/л в течение 72 часов после родов. Часть пациенток получала ЭПО в дозе 150 Ед/кг веса подкожно ежедневно в течение двух дней подряд, часть пациенток по такой же схеме, но внутривенно. Остальным женщинам препарат назначался однократно в дозе 300 Ед/кг веса. Способы введения также были различными – подкожный и внутривенный. Родильницы во всех группах получали препараты железа по 80 мг два раза в сутки. Отмечались лишь небольшие различия в увеличении уровня гемоглобина на 14-й день исследования. Ретикулоциты повышались во всех группах на 4-й день и возвращались к норме лишь на 42-й день от начала лечения. Также на 42-й день было зафиксировано значительное снижение запасов железа во всех группах. Падение ферритина было отчетливым на 14-й день от первой инъекции РЭПО и обратно пропорционально увеличению уровня гемоглобина. Согласно одному из выводов исследования, однократное введение ЭПО в дозе 300 Ед/кг веса не менее эффективно, чем разделение данной дозы препарата на несколько приемов. Таким образом, РЭПО усиливает эндогенный эритропоэз. Параллельно у всех пролеченных пациенток развивается явный дефицит железа, что видно по низкому уровню ферритина, несмотря на пероральное применение препаратов железа.

Увеличение количества ретикулоцитов, являющееся доказательством эффективности единственной дозы РЭПО (300 Ед/кг), максимально через 36 часов после введения, а через 84 часа значительно снижается и возвращается к нормальному уровню через 6 дней. Стимуляция РЭПО поддерживает эритропоэз в течение 3-4 суток [36, 53]. Период полувыведения как эндогенного, так и рекомбинантного ЭПО колеблется от 2,5 до 11 часов [1, 7]. Кратковременное действие РЭПО безопасно и не имеет существенных побочных явлений. Таким образом, повышение уровня гемоглобина является показателем успешного лечения послеродовой анемии РЭПО. Высказываются предположения о более эффективном использовании нескольких последовательных инъекций РЭПО в комбинации с высокими дозами внутривенного железа.

Эритропоэтин присутствует в организме человека в минимальных концентрациях, поэтому из естественных источников вещество может быть получено в крайне малых количествах. Современные методы биотехнологии, генной инженерии и иммунохимии сделали возможным введение гена, кодирующего эритропоэтин, в клетки млекопитающих, вследствие чего препараты РЭПО неотличимы от природного эритропоэтина по аминокислотному составу и биологическому действию.

В настоящее время РЭПО – важное и доступное лекарство [74]. Технологией производства РЭПО обладает несколько фармацевтических компаний США, Германии, Швейцарии и Японии. Рекомбинантный человеческий эритропоэтин относится к числу дорогостоящих лекарственных препаратов. В России налажено производство ЭПО под названием «Эпокрин» для внутривенного и подкожного введения. Препарат прошел все необходимые испытания и разрешен к клиническому

применению. В настоящее время «Эпокрин» широко применяется для лечения анемии у больных, находящихся на гемодиализе. Отечественный препарат ЭПО не уступает зарубежным аналогам, а по ряду свойств превосходит их, что подтверждено клиническими испытаниями. При этом его цена в 2,5-3 раза ниже. Для определения активности ЭПО в сыворотке крови в Санкт-Петербурге предприятием «Протеиновый контур» выпускается набор для иммуноферментного анализа. Сочетание определения активности ЭПО в сыворотке крови и применения РЭПО у больных с анемией позволяет достигать оптимальных результатов лечения. При лечении анемии беременных и родильниц РЭПО может стать альтернативой гемотрансфузии. Современные исследования направлены на определение оптимальной дозы ЭПО, необходимой для достижения максимального стимулирующего эффекта на клетки красной крови. Параллельно существует необходимость подбора приемлемой дозы железа, которая является условием эффективного применения РЭПО. Возможно использование РЭПО как потенциальной терапии различных патологических нарушений во время беременности и в послеродовом периоде, таких как заболевания почек, выраженная железодефицитная анемия в период беременности, а также анемия в послеродовом периоде. Дополнительно дает надежды применение ЭПО как стимулятора эритропоэза с целью последующих аутогемотрансфузий у беременных и родильниц в случае возникшей необходимости. Данный метод можно будет применять в случаях заранее ожидаемой большой кровопотери как, например, в случае *placenta previa*, что позволит значительно уменьшить существующий риск осложнений.

Исследование показало высокую эффективность применения «Эпокрин» у беременных и родильниц. Итак, применение пре-

паратов РЭПО при адекватном насыщении организма железом может стать перспективным, качественно новым, патогенетически обоснованным направлением в лечении анемии у беременных, родильниц и недоношенных детей.

Литература

1. Вуд М., Бани П. Секреты гематологии и онкологии / Пер. с англ. – М.: Издательство БИНОМ, 1997. – С. 560.
2. Геррманн Ф., Линдеманн А., Мертелеманн Р. Гемопозтины: новое средство лечения недостаточности гемопозза // Гематол. и трансфузиол. – 1990. – Т. 35. – № 9. – С. 24-26.
3. Гудим В.И., Еременко Л.Л., Иванова В.С. и др. Регуляция эритропоэза у больных с железодефицитной анемией // Гематол. и трансфузиол. – 1991. – Т. 36. – № 7. – С. 3-5.
4. Ермоленко В.М., Лашутин С.В., Рудаков А.Г. и др. // Тер. арх. 1991. Т. 63. № 6. С. 81-86.
5. Ермоленко В.М., Николаев А.Ю. Эритропоэтин: биологические свойства и применение в клинике // Тер. арх. – 1990. – Т. 62. – № 11. – С. 141-145.
6. Ермоленко В.М., Хвойницкий В.А., Супрун Е.К. и др. Влияние коррекции анемии рекомбинантным эритропоэтином на показатели центральной гемодинамики у больных, находящихся на регулярном гемодиализе // Тер. арх. – 1992. – Т. 64. – № 7. – С. 86-88.
7. Ермоленко В.М. Почки и кроветворение // Нефрология / Под ред. И.Е. Тареевой. – М.: Медицина, 1995. – Т. 1. – С. 91-106.
8. Кокот Ф., Вьечек А., Гржешчак В. и др. Влияние лечения эритропоэтином на функцию эндокринных органов у больных с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе // Тер. арх. – 1991. – Т. 63. – № 6. – С. 86-89.
9. Кухтевич А.В., Ермоленко В.М., Дедов И.И. и др. Сравнительная характеристика парлодела, цинка сульфата и рекомбинантного эритропоэтина в лечении уремического гипогонадизма у больных на хроническом гемодиализе // Тер. арх. – 1992. – Т. 64. – № 11. – С. 66-70.
10. Аппен К., фон, Кликманн Х. Значение эритропоэтина в терапии анемии у больных, находящихся на хроническом гемодиализе // Урол. и нефрол. – 1990. – № 6. – С. 69-70.
11. Лукина Е.А., Сысоева Е.П., Франк Г.А. Лечение рекомбинантным (рекомбинантным эритропоэтином) больного с панцитопенией в крови и хроническим вирусным гепатитом С // Тер. арх. – 1996. – Т. 68. – № 8. – С. 46-48.
12. Моршакова Е.Ф., Павлов А.Д., Румянцев А.Г. Эритропоэз и его регуляция в эмбриональном, фетальном и неонатальном периодах // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 1999. – Т. 44. – № 3. – С. 12-16.
13. Моршакова Е.Ф., Дмитриев А.В., Борисова И.П. Анемия недоношенных и эритропоэтин // Педиатрия. – 1997. – № 4. – С. 49-53.
14. Основы физиологии человека / Под ред. Ткаченко Б.И. – М.: Литера, 1998. – Т. 3. – С. 159.
15. Павлов А.Д. Эритропоэтин: достижения и перспективы // Гематология и трансфузиология. – 1997. – № 1. – С. 25-29.
16. Рудько И.А., Покровский Ю.А., Ермоленко В.М., Кубатиев А.А. Влияние рекомбинантного человеческого эритропоэтина на агрегационную способность тромбоцитов и уровень некоторых простаноидов в крови больных с хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе // Тер. арх. – 1991. – Т. 63. – № 10. – С. 128-130.
17. Сабуров Х.С., Хамдамова Ф.К. Современное состояние проблемы анемии беременных и вопросы корригирующей терапии кровотечения в родах // Акуш. и гинек. – 1990. – № 7. – С. 10-11.
18. Синюхин В.Н., Стецюк Е.А., Ловчинский Е.В. и др. Фармакокинетика рекомбинантного человеческого эритропоэтина // Тер. арх. – 1994. – Т. 66. – № 8. – С. 60-62.
19. Султанов С.Н. Патогенез, профилактика и лечение коагулопатий у беременных с анемией: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – М., 1992. – 41 с.
20. Шехтман М.М. Экстрагенитальная патология и беременность. – Л.: Медицина, 1987. – 296 с.
21. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. – М.: «Триада-Х», 1999. – 375 с.
22. Шехтман М.М., Бурдули Г.М. Болезни органов пищеварения и крови у беременных. – М.: «Триада-Х», 1997. – 304 с.
23. Шиффман Ф.Дж. Патофизиология крови / Пер. с англ. – М. – СПб.: Издательство БИНОМ – Невский диалект, 2000. – 448 с.
24. Федоров Н.А. Эритропоэтин – гормон эритропоэза. Вестник АМН СССР. – 1976. – № 9. – С. 50-54; 97.
25. Amoedo M.L., Fernandez E., Borrás M. et al. Successful pregnancy in a hemodialysis patient treated with erythropoietin (letter) // Nephron. – 1995. – Vol. 70. – № 2 – P. 262-263.
26. American College of Obstetrics and Gynecology. Diagnose und Behandlung postpartaler Blutungen. German edition, ACOG technical bulletin no 143 // Geburtshilfe Frauenheilkd. – 1990. – Vol. 51. – № 53.
27. Ascensao J.L., Bilgrami S., Zanjani E.D. 1 Erythropoietin. Biology and clinical applications // Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol. – 1991. – Vol. 13. – № 4. – P. 376-387.
28. Bauer C. Erythropoietin – from gene structure to therapeutic applications // J. Perinat. Med. – 1995. – Vol. 23. – P. 77-81.
29. Besarab A. Recombinant human erythropoietin: physiology, pathophysiology of anemia in renal failure, and economic aspects related to dosing // Am. J. Nephrol. – 1990. – № 10. – P. 2.
30. Beru N., McDonald J., Lacombe C., Goldwasser E. Expression of the erythropoietin gene // Mol. Cell. Biol. – 1986. – № 6. – P. 2571.

31. Black V.D., Lubchenko L.O. Neonatal polycythemia and hyperviscosity // *Ped. Clin. North Am.* – 1982. – №29. – P. 1137.
32. Bader D., Brondheim O. Decreased ferritin levels, despite iron supplementation, during erythropoietin therapy in anemia of prematurity // *Acta-Paediatr.* – 1996. – Vol. 85. – №4. – P. 496-501.
33. Bondurant M.C., Koury M.J. Anemia induces accumulation of erythropoietin mRNA in the kidney and liver // *Mol. Cell. Biol.* – 1986. – № 6. – P. 2731.
34. Bechensteen A.G., Halvorsen S. Erythropoietin (EPO), protein and iron supplementation and the prevention of anemia of prematurity: effects on serum immunoreactive EPO, growth and protein and iron metabolism // *Acta-Paediatr.* – 1996. – Vol. 85. – №4. – P. 495.
35. Boussios T., Bertles J.F., Goldwasser E. Erythropoietin receptor characteristics during the ontogeny of hamster yolk sack erythroid cells // *J. Biol. Chem.* – 1994. – Vol. 16. – № 1. – P. 17.
36. Breyman C., Major A., Richter C. et al. Recombinant human erythropoietin and parenteral iron in the treatment of pregnancy anemia: a pilot study // *J. Perinat. Med.* – 1995. – Vol. 23. – P. 89-98.
37. Burkert U., von Rueden, Wagner E.F. Early fetal hematopoietic development from in vitro differentiated embryonic stem cells // *New. Biol.* – 1999. – № 99. – P. 3.
38. Campbell J., Wathen N., Levis M., Fingerova H., Chard T. Erythropoietin levels in amniotic fluid and extraembryonic columbic fluid in the first trimester of pregnancy // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 1993. – № 99. – P. 974.
39. Cavill I. Iron and erythropoiesis in normal subjects and in pregnancy // *J. Perinat. Med.* – 1995. – Vol. 23. – P. 47-50.
40. Cheng I.K., Cy C., Chan M.K., Yu L., et al. Correction of anemia in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis with subcutaneous recombinant erythropoietin twice a week: a long-term study // *Clin. Nephrol.* – 1991. – Vol. 35. – P. 207.
41. D'Anna R., Scilipoti A. Erythropoietin in the treatment of anemia in nephropathic pregnant women. Case report // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* – 1996. – Vol. 23. – № 4. – P.252-254.
42. Eckardt Kai-Uwe. The ontogeny of the biological role and production of erythropoietin // *J. Perinat. Med.* – 1995. – Vol.23. – P. 19-29.
43. Eichhorn K.H., Bauer C., Eckardt K.U., Zimmermann R., Huch A., Huch R. Lack of associations between fetal and maternal serum-erythropoietin at birth // *Europ. J. Obstet. Gynec. Repr. Biol.* – 1993. – Vol. 50. – P. 47.
44. Gilbert L., Portet W., Brown. Postpartum hemorrhage – a continuing problem // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 1987. – Vol. 94. – P. 67.
45. Halmesmaki F., Teramo K.A., Widness J.A., Clemons G.K. Maternal alcohol abuse is associated with elevated fetal erythropoietin levels // *Obstet. Gynecol.* – 1990. – Vol. 76. – P.219.
46. Huch A., Eichhorn K.H., Danko J., Lauener P.A., Huch R. Recombinant human erythropoietin (rh-EPO) in the treatment of post partum anemia // *Obstet. Gynecol.* – 1992. – Vol.80. – P.127.
47. Kling P.J., Schmidt R.L., Roberts R.A. Serum erythropoietin levels during infancy: associations with erythropoiesis // *J. Pediatr.* – 1996. – Vol. 128. – № 6. – P. 791-796.
48. Kontessis P.S., Paraskevopoulos A., Papageorgiou I., Rappini P. et al. Successful use of recombinant human erythropoietin in a pregnant woman with lupus nephritis // *Am. J. Kidney Dis.* – 1995. – Vol. 26. – № 5. – P. 781-784.
49. Koury T., Bondurani M.C., Graber S.E., Sawyer S.E. Erythropoietin messenger RNA levels in developing mice and transfer of 125I-erythropoietin by the placenta // *J. Clin. Invest.* – 1988. – Vol.82. – P. 154.
50. Letsky E.A. Erythropoiesis in pregnancy // *J. Perinat. Med.* – 1995. – Vol. 23. – P. 39-45.
51. Malek A., Sager R., Eckardt K.-U., Bauer C., Schneider H. Lack of transport of erythropoietin across the human placenta as studied by an in vitro perfusion system // *Pflugers Arch.* – 1994. – Vol. 427. – P. 157.
52. Maier R.F., Boehme K., Dudenhausen J.W., Obladen M. Cord blood erythropoietin in relation to different markers of fetal hypoxia // *Obstet. Gynecol.* – 1993. – Vol. 81. – P. 575.
53. Major A., Bauer C., Breyman C., Huch A., Huch R. Rh-Erythropoietin stimulates immature reticulocyte release in man // *Br. J. Haematol.* – 1994. – Vol. 87. – P. 605.
54. McMahon L.P., Dawborn J.K. Experience with low dose intravenous and subcutaneous administratoin of recombinant human erythropoietin // *Am. J. Nephrol.* – 1990. – Vol. 10. – P.404.
55. Mimouni E., Miodovnik M., Siddigi T.A., Butler J.B., Hofdroyde J., Tsang R.C. Neonatal polycythemia in infants of diabetic mothers // *Obstet. Gynecol.* – 1986. – Vol. 69. – P. 370.
56. Obladen M., Maier R.F. Recombinant erythropoietin for prevention of anemia in preterm infantia // *J. Perinat. Med.* – 1995. – Vol. 23 – P. 119-126.
57. Ovali F., Samanci N., Dagoglu T. Management of late anemia in Rhesus hemolytic disease: use of recombinant human erythropoietin // *Pediatr. Res.* – 1996. – Vol. 39. – № 5. – P. 831-834.
58. Richey S.D., Ramin S.M., Bawdon R.E. et al. Markers of acute and chronic asphyxia in infants with meconium-stained amniotic fluid // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1995. – Vol. 172. – №4. – P. 1212-1215.
59. Rosati E., Latini G. et al. Effects of recombinant human erythropoietin in the treatment of anemia of prematurity // *Pediatr. Med. Chir.* – 1995. – Vol. 17. – № 1. – P. 45.
60. Ruth V., Widness J.A. et al. Postnatal changes in serum immunoreactive erythropoietin in relation to hypoxia before and after birth // *J. Pediatr.* – 1990. – Vol. 116. – № 6. – P. 950-954.
61. Ruth V., Autti-Ramo I., Gransrom M.L. Prediction perinatal train by cord plasma vasopressin, erythropoietin, and hypoxanthin // *J. Pediatr.* – 1988. – Vol. 113. – № 5. – P. 880-885.
62. Schneider H., Maiek A. Lack of permeability of human placenta for erythropoietin // *J. Perinat. Med.* – 1995. – Vol. 23. – P. 71-76.

63. Spivak J.L. Serum immunoreactive erythropoietin in health and disease // *J. Perinat. Med.* – 1995. – Vol. 23. – № 1-2. – P. 13-17.
64. Stockman J.A., Graeber J.E., Dark D.A., Garcia J.F., Kavey R.E.W. Anemia of prematurity: Determinants of the erythropoietin response // *J. Pediatr.* – 1984. – Vol. 105. – P. 786.
65. Tabbara L.A. Erythropoietin: biology and clinical application // *Arch. Intern. Med.* – 1993. – Vol. 153. – P. 298-304.
66. Teramo K.A., Widness J.A., Demons G.K., Voutilainen P., McKinley S., Schwartz R. Amniotic fluid erythropoietin correlates with umbilical plasma erythropoietin in normal and abnormal pregnancy // *Obstet. Gynecol.* – 1987. – Vol. 69. – P. 710.
67. Jacobs K., Shoemaker C., Rudersdore R., Neill S.D., Kaufman R.J., Muison A., Seenra J., Jones S.S., Hewick R., Fritsch F.F., Kawakita M., Shimizu T., Miyaki T. Isolation and characterization of genomic and cDNA clones of human erythropoietin // *Natur.* – 1985. – Vol. 313. – P. 806.
68. Voutilainen P., Widness J.A., Clemons G.K., Schwartz R., Teramo K.A. Amniotic fluid erythropoietin predicts fetal distress in Rh-immunized pregnancies // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1989. – Vol. 160. – P. 429.
69. Watkins P.S., Edy R., Hoffman N., Stanislovihs P., Beck A.K., Galli J., Velluci V., Gusela J.F., Shows T.B. Regional assignment of erythropoietin gene to human chromosome region 7q22 // *Cytogenet. Cell. Genet.* – 1986. – Vol. 42. – P. 214.
70. Widness J.A., Clemons G.K., Garcia J.F., Oh W., Schwartz R. Increased immunoreactive erythropoietin in cord serum after labor // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1984. – Vol. 148. – P. 194.
71. Widness J.A., Malone T.A., Mueson R.A. Impermeability of the ovine placenta to 35S-recombinant erythropoietin // *Pediatr. Res.* – 1989. – № 25. – P. 649.
72. Widness J.A., Teramo K.A., Demons O.K., Voutilainen P., Stenman U.H., McKinley S.M., Schwartz R. Direct relationship of antepartum glucose control and fetal erythropoietin in human type 1 (insulin-dependent) diabetic pregnancy // *Diabetologia.* – 1990. – Vol. 33. – P. 378.
73. Widness J.A., Sawyer S.T., Schmidt R.L., Chestnut D.H. Lack of maternal to fetal transfer of iodine-125 labeled erythropoietin in sheep // *J. Develop. Physiol.* – 1991. – № 15. – P. 139.
74. Widness J.A., Schmidt R.T., Sawyer S.T. Erythropoietin transplacental passage – Review of animal studies // *J. Perinat. Med.* – 1995. – Vol. 23. – P. 61-70.