

# Применение препаратов рекомбинантного человеческого эритропоэтина для лечения анемий беременных

В. Г. Демихов<sup>1</sup>, М. Аиари<sup>1</sup>, Е. Н. Зиновьева<sup>2</sup>, Е. В. Демихова<sup>1</sup>, И. М. Миров<sup>1</sup>, А. Г. Румянцев<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова

<sup>2</sup> Городской родильный дом № 1, г. Рязань

<sup>3</sup> Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, г. Москва

**Цель обзора:** охарактеризовать возможности применения препаратов рекомбинантного человеческого эритропоэтина для лечения анемий беременных.

**Основные положения.** При анемиях беременных клиницистам нередко приходится сталкиваться с резистентностью к ферротерапии — основному методу лечения этого клинико-гематологического синдрома. Резистентность часто связана с неадекватно низкой продукцией эритропоэтина, что объясняет высокую эффективность препаратов рекомбинантного человеческого эритропоэтина. Возросший интерес к применению этих средств в акушерской практике вызван новыми сведениями об их высокой эффективности и безопасности при лечении анемий беременных и ранней анемии недоношенных.

**Заключение.** Применение препаратов рекомбинантного человеческого эритропоэтина в сочетании с препаратами железа — эффективный и безопасный метод лечения анемий во второй половине беременности.

**Ключевые слова:** анемия беременных, лечение, рекомбинантный человеческий эритропоэтин.

## Human Recombinant Erythropoietins for Treatment of Anemia in Pregnancy

V. G. Demikhov<sup>1</sup>, M. Aiari<sup>1</sup>, E. N. Zinovyeva<sup>2</sup>, E. V. Demikhova<sup>1</sup>, I. M. Mirov<sup>1</sup>, A. G. Rumyantsev<sup>3</sup>

<sup>1</sup> I. P. Pavlov Ryazan State Medical University

<sup>2</sup> City Maternity Hospital No. 1, Ryazan

<sup>3</sup> Dmitry Rogachyov Federal Scientific and Clinical Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow

**Objective of the Review:** To describe the potentials of using human recombinant erythropoietins in pregnancy to treat anemia.

**Key Points:** When treating anemia in pregnant women, clinicians often have to deal with resistance to therapeutic iron replacement — the main treatment option for this clinical and hematological syndrome. This resistance is commonly related to an inadequately low production of erythropoietin, which explains the high effectiveness of human recombinant erythropoietins. Increased interest in using these drugs in obstetrical practice is explained by new data about their high effectiveness and their safety in treating anemia in pregnant women and early anemia in preterm newborns.

**Conclusion:** Using human recombinant erythropoietins in combination with iron products is an effective and safe treatment option for anemia in the second half of pregnancy.

**Keywords:** anemia in pregnancy, treatment, human recombinant erythropoietin.

Анемия — один из наиболее распространенных клинико-гематологических синдромов, развивающихся во время беременности. Частота анемий беременных (АБ) велика не только в России, где она составляет 25–80% в разных регионах, но и в других странах мира, в том числе экономически развитых [5, 6]. В настоящее время патогенез АБ признан многофакторным. Поскольку частой причиной развития АБ выступает дефицит железа, то для лечения этого состояния клиницисты в большинстве случаев используют препараты железа для приема внутрь. Другие терапевтические возможности при анемиях у беременных включают препараты железа для парентерального (прежде всего внутривенного) введения, гемотрансфузии и рекомбинантный

человеческий эритропоэтин (рчЭПО) или другие препараты, стимулирующие эритропоэз. Сегодня не существует международного консенсуса по лечению АБ, в разных странах приняты собственные рекомендации, поэтому использование той или иной терапевтической методики широко варьирует. В Европе большинство клиницистов — 90% (68–98%) — отдают предпочтение препаратам железа для приема внутрь [20]. В Швеции препараты железа для внутривенного введения получают 50% беременных, тогда как в других европейских странах — примерно 13%. В среднем 2% (0–6%) беременных с анемией получают препараты, стимулирующие эритропоэз, в сочетании с ферротерапией и 3% (0–12%) — гемотрансфузии. В последние годы значительно

**Аиари Манел** — врач акушер-гинеколог, аспирант кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России. 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9. E-mail: redaktor@rusmg.ru

**Демихов Валерий Григорьевич** — д. м. н., профессор, директор Научно-клинического центра гематологии, онкологии и иммунологии ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России. 390029, г. Рязань, ул. Строителей, д. 5В. E-mail: demix777@ya.ru

**Демихова Елена Васильевна** — врач-неонатолог, заведующая отделом иммунологии и иммунопрофилактики Научно-клинического центра гематологии, онкологии и иммунологии ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России. 390029, г. Рязань, ул. Строителей, д. 5В. E-mail: redaktor@rusmg.ru

**Зиновьева Елена Николаевна** — врач акушер-гинеколог ГБУ РО «Городской родильный дом № 1». 390048, г. Рязань, ул. Новоселов, 33а. E-mail: redaktor@rusmg.ru

**Милов Игорь Михайлович** — профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России, д. м. н., профессор. 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9. E-mail: redaktor@rusmg.ru

**Румянцев Александр Григорьевич** — д. м. н., профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: info@fnkc.ru

вырос интерес к применению рчЭПО в акушерской практике, что связано с появлением новых сведений о высокой эффективности и безопасности этой группы препаратов при лечении АБ и ранней анемии недоношенных.

**Цель** статьи — определить место рчЭПО в современной тактике терапии АБ на основе анализа литературных данных и собственного опыта.

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ РЕКОМБИНАНТНОГО ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ЭРИТРОПОЭТИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АНЕМИИ БЕРЕМЕННЫХ

Эритропоэтин (ЭПО) — гормон гликопротеидной природы, основной регулятор эритропоэза. У взрослых ЭПО синтезируется в почках под влиянием гипоксии. В результате взаимодействия с эритропоэтиновым рецептором (ЭПО-Р), расположенным на поверхности эритроидных клеток-предшественников костного мозга, происходят их дифференцировка, пролиферация и созревание [9]. В 1977 г. Miyake и соавт. выделили из мочи пациентов с апластической анемией ЭПО, а в 1983 г. был клонирован ген человеческого ЭПО, что позволило применять рчЭПО в клинической практике. В 1989 г. Food and Drug Administration (Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США) впервые разрешило применение рчЭПО для лечения анемии у пациентов на гемодиализе. Началась эра клинического использования рчЭПО. Эпоэтин альфа был первым рекомбинантным ЭПО для коммерческих целей; позже многочисленные исследования показали, что рчЭПО можно с успехом применять не только в нефрологии, но и при других анемиях (табл. 1).

В обычных клинических ситуациях, связанных с абсолютным дефицитом железа (ДЖ) у небеременных, ответ на лечение препаратами железа для приема внутрь при адекватной дозе препарата и отсутствии кровопотерь в значительной степени предсказуем. У беременных с анемией резистентность к железосодержащим препаратам для приема внутрь достаточно высока. О резистентности можно говорить при повышении концентрации гемоглобина (Hb) менее чем на 10 г/л через 4 недели с начала лечения препаратами железа или отсутствии ретикулоцитарного криза (повышения количества ретикулоцитов в 2 раза по сравнению с исходным). Наиболее частые причины резистентности к препаратам железа для приема внутрь:

- ошибочный диагноз железодефицитной анемии (ЖДА);
- нарушение всасывания железа на фоне воспалительных и других заболеваний ЖКТ (таких как инфекция *H. pylori*, болезнь Крона, язвенный колит, целиакия);

- отказ от приема препаратов железа;
- недостаточная доза препарата или прием железосодержащих средств с другими лекарствами и пищевыми продуктами, значительно снижающими всасывание железа в ЖКТ (антацидами, хинолонами, чаем, кофе, соевыми продуктами, солями Zn и Mg);
- неконтролируемые кровотечения;
- наследственные железодефицитные синдромы (например, железорефрактерная ЖДА);
- неадекватно низкая продукция ЭПО, не соответствующая тяжести анемии.

Помимо абсолютного ДЖ и связанной с ним ЖДА, у беременной возможно развитие и других известных железодефицитных синдромов: функционального ДЖ и депонирования железа [5]. Синдром депонирования железа развивается на фоне системного воспалительного ответа, характерного даже для физиологической беременности, вследствие повышенной продукции гепцидина, снижающего абсорбцию железа в ЖКТ. Он ассоциирован с развитием АБ, имеющей признаки анемии воспаления.

И по современным эпидемиологическим данным ЖДА является частым, но далеко не единственным видом АБ. Согласно нашим исследованиям 2002 г., при обследовании 161 беременной с анемией ЖДА выявлена у 66 (41,0%) пациенток и не ЖДА — у 95 (59,0%) [2]. Динамика частоты АБ в каждом триместре представлена на рисунке 1. Результаты одного из недавних исследований распространенности ДЖ у беременных в США (Camden Study, 2001–2007) аналогичны (рис. 2) [22].

Таким образом, на долю ЖДА приходится менее половины анемий беременности, что служит одним из объяснений частой резистентности к препаратам железа для приема внутрь. Резистентность к железосодержащим препаратам

Таблица 1

### Терапевтические показания к применению препаратов, стимулирующих эритропоэз [11, с дополнениями]

- хронические заболевания почек\*
- рак\*
- миелодиспластический синдром
- подготовка аутогемотрансфузий\*
- хирургические вмешательства\*
- анемия недоношенных\*
- анемия беременных
- хронические воспалительные заболевания
- анемии при критических состояниях
- трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

\* Показания зарегистрированы в Европе.

Рис. 1. Динамика численности беременных с железодефицитной анемией и нежелезодефицитной анемией, % от общего числа женщин, обследованных в каждом триместре [5]

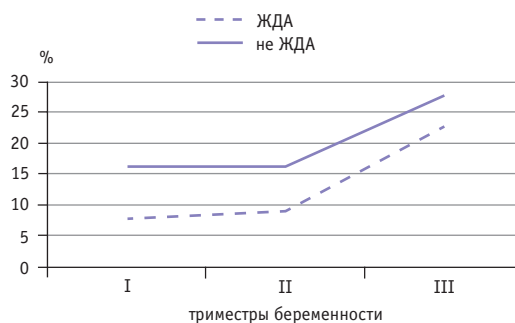
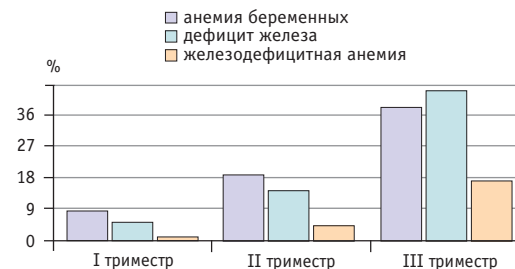


Рис. 2. Распространенность анемий и дефицита железа у беременных в США по данным исследования Camden Study (2001–2007) [22]



для внутривенного введения может быть такой же высокой. Ответ на внутривенное введение железа (III) гидроксид сахарозного комплекса получен только у 27 (45,8%) пациенток из 59 беременных с ЖДА умеренной степени [19]. У остальных 32 беременных эффект удалось получить только после присоединения к ферротерапии рчЭПО. В группе пациенток, с самого начала получавших комбинированную терапию рчЭПО и железа (III) гидроксид сахарозным комплексом, еще на раннем этапе лечения отмечена отчетливая положительная динамика концентрации Hb.

Наиболее частой и важной причиной резистентности к препаратам железа и в то же время высокой эффективности рчЭПО при АБ служит неадекватно низкая продукция ЭПО, не соответствующая степени тяжести анемии. Вероятно, такое состояние возникает вследствие избыточной продукции провоспалительных цитокинов плацентой и гиперэстрогемии. Нами впервые продемонстрировано, что неадекватно низкая продукция эндогенного ЭПО, не соответствующая тяжести анемии (гипопролиферативный эритропоэз), является характерной особенностью патогенеза большинства анемий во второй половине беременности [2, 4]. Кроме прямого ингибирования продукции ЭПО в почках, одной из возможных причин развития гипопролиферативного эритропоэза выступает нарушение взаимодействия ЭПО/ЭПО-Р, связанное с редукцией ЭПО-Р на поверхности эритроидных клеток костного мозга вследствие избыточной продукции ИНФ- $\gamma$  и других провоспалительных цитокинов [6]. Наши результаты послужили патогенетическим обоснованием применения рчЭПО при АБ и поводом для более широкого использования в акушерской практике препаратов, стимулирующих эритропоэз. Помимо этого, согласно современным данным, ЭПО (эндогенный или экзогенный) практически не проходит через плацентарный барьер [15, 17, 21, 26]. Это имеет важное практическое значение, поскольку исключает возможность негативного влияния препарата на плод.

### ИСТОРИЯ ПРИМЕНЕНИЯ РЕКОМБИНАНТНОГО ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ЭРИТРОПОЭТИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АНЕМИЙ БЕРЕМЕННЫХ

Вскоре после внедрения рчЭПО в клиническую практику его начали применять при анемиях у беременных и получили обнадеживающие результаты. Первый опыт использования рчЭПО при лечении анемий у беременных с заболеваниями почек (1991–1994) оказался весьма успешным (табл. 2). Введение рчЭПО беременным с анемией приводило к быстрому и значительному повышению уровня Hb. Женщины хорошо переносили рчЭПО, не вызывавший побочных эффектов ни у беременной, ни у плода.

С целью лечения АБ у женщин с нормальной функцией почек рчЭПО впервые применили в 1995 г. [13]. В исследовании участвовали 11 беременных с ЖДА и сроком гестации больше 20 недель с исходным уровнем Hb < 100 г/л. Проводили комбинированное лечение: рчЭПО в дозе 300 МЕ/кг внутривенно раз в неделю и железа (III) гидроксид сахарозный комплекс по 200 мг внутривенно раз в неделю. Лечение продолжали до достижения концентрации Hb 110 г/л или до начала родов, но не более 4 недель. У 8 из 11 женщин при введении препарата получен быстрый результат, выраженный в росте числа ретикулоцитов и повышении уровня Hb: еженедельный рост концентрации Hb составил 7 г/л. У 3 беременных ответ на терапию ЭПО был замедлен: содержание Hb у них возросло на 3 г/л в неделю.

**Эральфон®**  
эпоэтин альфа  
**Эра новой жизни!**



Препарат рекомбинантного эритропоэтина человека  
Средство для профилактики и лечения анемии:

- Онкология
- Гематология



На правах рекламы

Регистрационный номер: ЛСР-005662/08 от 15.08.2008 г.;  
ЛСР-008793/10 от 26.08.2010 г.; ЛСР-000977/10 от 15.02.2010 г.  
Отпускается по рецепту врача. Перед применением ознакомьтесь с инструкцией.

## Литературные сведения о применении рекомбинантного человеческого эритропоэтина при анемиях беременных

Авторы	Год	Количество пролеченных беременных	Источник и название публикации
McGregor E. и соавт. (Великобритания)	1991	нет данных	Successful use of recombinant human erythropoietin in pregnancy // Nephrol. Dial. Transplant. Vol. 6. N 4. P. 292–293
Yankowitz J. и соавт. (США)	1992	3	Erythropoietin in pregnancies complicated by severe anemia of renal failure // Obstet. Gynecol. Vol. 80. N 3. Pt. 2. P. 485–488
Marichal J. F., Masson M. (Франция)	1994	1	Correction of anemia with human recombinant erythropoietin in a pregnant woman with renal failure // Rev. Med. Interne. Vol. 15. N 2. P. 149–150
Breumann C. и соавт. (Швейцария)	1995	11	Recombinant human erythropoietin and parenteral iron in the treatment of pregnancy anemia: a pilot study // J. Perinat. Med. Vol. 23. N 1–2. P. 89–98
Scott L. L. и соавт. (США)	1995	2	Erythropoietin use in pregnancy: two cases and a review of the literature // Am. J. Perinatol. Vol. 12. N 1. P. 22–24
Росса А. Р. и соавт. (Италия)	1995	2	Safe employment of recombinant human erythropoietin in pregnancy in two anuric patients on regular dialysis treatment // Ren. Fail. Vol. 17. N 1. P. 73–76
Kontessis P. S. и соавт. (Греция)	1995	1	Successful use of recombinant human erythropoietin in a pregnant woman with lupus nephritis // Am. J. Kidney Dis. Vol. 26. N 5. P. 781–784
Harris S. A. и соавт. (США)	1996	1	Erythropoietin treatment of erythropoietin-deficient anemia without renal disease during pregnancy // Obstet. Gynecol. Vol. 87. N 5. Pt. 2. P. 812–814
Mátyus J. и соавт. (Венгрия)	1997	2	Use of erythropoietin in pregnancy: review of the literature in connection with 2 cases // Orv. Hetil. Vol. 138. N 28. P. 1787–1790
Lialios G. и соавт. (Греция)	2000	1	Effective treatment of beta-thalassemia intermedia during pregnancy with rHuEpo. A case report // Minerva Ginecol. Vol. 52. N 1–2. P. 29–31
Тронсо А. Р. и соавт. (Аргентина)	2000	37	Recombinant erythropoietin for treatment of anemia in HIV infected pregnant women // 13 <sup>th</sup> International AIDS Conference, Durban, South Africa, July 9–14, 2000
Breumann Ch. и соавт. (Швейцария)	2001	20	Efficacy and safety of intravenously administered iron sucrose with and without adjuvant recombinant human erythropoietin for the treatment of resistant iron-deficiency anemia during pregnancy // Am. J. Obstet. Gynecol. Vol. 184. N 4. P. 662–667
Sifakis S. и соавт. (Греция)	2001	26	Erythropoietin in the treatment of iron deficiency anemia during pregnancy // Gynecol. Obstet. Invest. Vol. 51. N 3. P. 150–156
Lialios G. и соавт. (Греция)	2005	1	Recombinant human erythropoietin in a triplet pregnancy: a case report // J. Reprod. Med. Vol. 50. N 11. P. 863–866
Венцайола Г. и соавт. (Швейцария)	2006	19	Variable efficacy of recombinant human erythropoietin in anemic pregnant women with different forms of heterozygous hemoglobinopathy // Acta Haematol. Vol. 116. N 4. P. 259–265
Sobiao-Jarek L. и соавт. (Польша)	2006	2	Anemia treatment with darbepoetin alpha in pregnant female with chronic renal failure: report of two cases // Adv. Med. Sci. Vol. 51. P. 309–311
Тан Т. Л. и соавт. (Великобритания)	2007	1	Use of erythropoietin in a pregnant Jehovah's Witness with sickle-cell disease // J. Obstet. Gynaecol. Vol. 27. N 1. P. 82–83.
Krafft A. и соавт. (Швейцария)	2009	84	Selective Use of Recombinant Human Erythropoietin in Pregnant Patients with Severe Anemia or Nonresponsive to Iron Sucrose Alone // Fetal Diagn. Ther. 2009. Vol. 25. P. 239–245
Суганек А. и соавт. (Польша)	2011	6	Anemia treatment with erythropoietin in pregnant renal recipients // Transplant. Proc. 2011. Vol. 43. P. 2970–2972

Описан случай гипопролиферативной анемии у 29-летней беременной [16]. При концентрации Hb 85 г/л отмечали низкое содержание сывороточного ЭПО при отсутствии заболевания почек и других возможных причин неадекватно низкой продукции ЭПО, не соответствующей степени тяжести анемии. Лечение рекомбинантным

ЭПО было эффективным, и содержание Hb перед родами составило 120 г/л.

По литературным данным, у беременных с ЖДА, не ответивших на прием внутрь железосодержащих препаратов в течение 8 недель, применяли следующую схему лечения: рчЭПО (по 150 МЕ/кг 3 раза в неделю подкожно) вводили



в сочетании со 100 мг препарата железа для парентерального введения ежедневно [24]. Продолжительность лечения составляла 4 недели. Быстрый ответ на терапию получен у 19 (73%) из 26 анемичных беременных с исходной концентрацией  $Hb < 85$  г/л. В первые 2 недели терапии средний прирост содержания  $Hb$  составил 30 г/л. У 5 пациенток уровень  $Hb$  на фоне лечения повысился незначительно, и у 2 женщин отмечено дальнейшее снижение концентрации  $Hb$ , потребовавшее гемотрансфузий.

В 1999 г. представлены результаты использования рчЭПО у 20 беременных с анемией, отобранных по следующим критериям: содержание  $Hb \leq 110$  г/л, концентрация железа в сыворотке крови  $\leq 15,0$  мкмоль/л, гестационный возраст  $\geq 20$  недель, отсутствие заболеваний крови и патологии почек [1]. Пациентки получали рчЭПО по схеме: 2000 МЕ подкожно 3 раза в течение первой недели лечения, затем 2000 МЕ подкожно раз в неделю. Одновременно назначали железа фумарат для приема внутрь (по 200 мг элементарного железа в сутки) на все время применения рчЭПО. Контрольная группа из 63 беременных получала монотерапию фумаратом железа. Показано, что применение рчЭПО в сочетании с препаратами железа приводит к достоверному увеличению содержания  $Hb$  и количества эритроцитов, а также к улучшению кислородтранспортной функции крови. Улучшалась оксигенация тканей, уменьшалась тканевая гипоксия, чего не наблюдали в контрольной группе. Авторы сделали вывод об обоснованности применения рчЭПО в сочетании с препаратами железа у беременных с анемией.

Наши результаты исследования эффективности рчЭПО при АБ, резистентных к ферротерапии, также продемонстрировали высокую эффективность и безопасность этого метода [3]. Для лечения рчЭПО были отобраны 16 беременных с анемией в возрасте  $23 \pm 1,2$  года и со средним сроком гестации  $30,0 \pm 1,8$  недели, у которых ферротерапия в течение предшествующих 3–4 недель оказалась неэффективной. Курс лечения состоял из 6 подкожных инъекций рчЭПО через день в разовой дозе 100 МЕ/кг. Все женщины дополнительно получали препараты сульфата железа в дозе, эквивалентной 200 мг элементарного железа в сутки. Перед началом терапии и затем еженедельно определяли показатели гемограммы и количество ретикулоцитов.

До лечения средняя концентрация  $Hb$  составляла  $86,3 \pm 2,2$  г/л, число ретикулоцитов —  $15,2 \pm 1,9\%$ . Четырнадцать женщин из 16 полностью прошли курс лечения. У 12 (85,7%) из 14 беременных после окончания курса терапии уровень  $Hb$  повысился до  $120,3 \pm 1,5$  г/л, количество ретикулоцитов через 2 недели терапии рчЭПО составило  $38,2 \pm 4,0\%$ . У 2 (14,3%) из 14 беременных, получивших полный курс рчЭПО, статистически значимого увеличения содержания  $Hb$  не выявлено, но отмечен статистически значимый прирост количества ретикулоцитов: с 7% до 75% и с 7% до 55%. Аллергических реакций, повышения АД и увеличения количества тромбоцитов во время лечения не наблюдали.

Вероятно, причиной относительной неэффективности терапии рчЭПО в 2 случаях послужило развитие функционального ДЖ на фоне форсированного эритропоэза вследствие приема рчЭПО. Возможно, в этом случае железосодержащих препаратов для приема внутрь недостаточно для потребностей стимулируемого костномозгового кроветворения и препараты железа следует назначать внутривенно.

В настоящее время самый большой опыт применения рчЭПО при АБ принадлежит акушерской университетской

клинике г. Цюриха (Швейцария) [12, 14, 19]. В исследовании (2009) представлены результаты лечения анемий, развившихся у 84 беременных, несмотря на рутинную профилактику сульфатом железа по 80 мг/сут со II триместра беременности [19]. Все 84 женщины были рандомизированы на две группы:

- у 59 беременных лечение начинали с внутривенного введения железосодержащих препаратов (железа (III) гидроксид сахарозный комплекс Венофер в дозе 200 мг (10 мл) 2 раза в неделю);
- у 25 женщин с  $Hb < 90$  г/л сразу проводили комбинированную терапию железа (III) гидроксид сахарозным комплексом (по 200 мг) и рчЭПО (по 10 000 МЕ) 2 раза в неделю.

К лечению 32 (54,2%) из 59 беременных первой группы из-за низкой эффективности монотерапии железосодержащим препаратом в течение 2 недель был добавлен рчЭПО. Интересно заметить, что средняя концентрация ЭПО у женщин, плохо ответивших на ферротерапию, была значительно ниже, чем у беременных с хорошим ответом на внутривенное введение препарата железа ( $46,6 \pm 29,8$  МЕ/л против  $69,3 \pm 42,8$  МЕ/л,  $p < 0,05$ ). Целевой уровень  $Hb$  достигнут у 20 из 25 беременных второй группы, таким образом, эффективность лечения составила 80,0%.

Проведена сравнительная характеристика различных схем применения рчЭПО для лечения АБ [7]. В эксперименте участвовали 55 беременных с анемией, проходивших лечение в отделениях патологии беременности родильных домов, а также находившихся под наблюдением в женских консультациях г. Рязани. Среди них было 27 первобеременных и 28 повторнобеременных; средний возраст женщин составил  $23,80 \pm 2,42$  года (18–38 лет), средний срок гестации перед началом лечения —  $29,20 \pm 8,54$  недели (23–38 недель). В зависимости от степени тяжести анемии были выделены три группы пациенток: у 23 женщин отмечали анемию легкой степени, у 27 беременных — средней степени и у 5 — тяжелую анемию. По дозе и кратности введения рчЭПО все 55 беременных были рандомизированы на три группы:

- первая ( $n = 18$ ): 75 МЕ/кг 3 раза в неделю (225 МЕ/кг в неделю);
- вторая ( $n = 21$ ): 100 МЕ/кг 3 раза в неделю (300 МЕ/кг в неделю);
- третья ( $n = 16$ ): 120 МЕ/кг 2 раза в неделю (240 МЕ/кг в неделю).

Дополнительно всем беременным назначали по 200 мг сульфата железа в сутки внутрь. Продолжительность терапии составляла 2 недели. Все группы были стратифицированы по возрасту, сроку беременности и начальной концентрации  $Hb$ .

Согласно результатам эксперимента, статистически значимо более высокая эффективность терапии отмечена у беременных, получавших рчЭПО в суммарной недельной дозе 300 МЕ/кг (76,2% против 50,0% в первой группе;  $p < 0,05$ ) (табл. 3). Не выявлено ни одного случая побочного действия терапии рчЭПО в виде гриппоподобного синдрома или повышения АД. У одной беременной однократно отмечена незначительная реакция в виде покраснения и зуда в месте инъекции, не потребовавшая отмены препарата.

Согласно полученным данным, применение рчЭПО при АБ имеет выраженный дозозависимый эффект (рис. 3). Следует отметить, что зависимость эффекта от дозы препарата характерна для клинического применения рчЭПО и при других

Сравнительная эффективность применения рекомбинантного человеческого эритропоэтина у беременных с анемией [7]

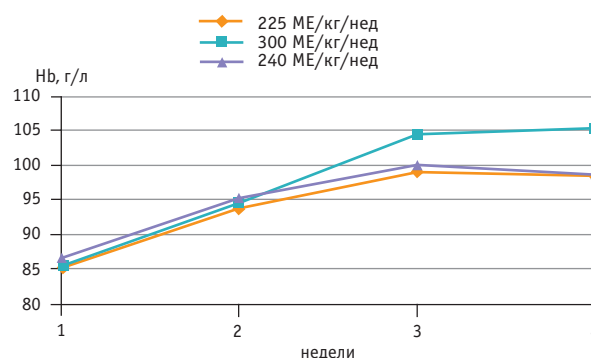
Группа беременных	Доза, режим применения	Суммарная недельная доза, МЕ/кг	Эффективность терапии (число женщин, у которых достигнут целевой уровень Hb)	
			абс.	%
1 (n = 18)	75 МЕ/кг 3 раза в неделю	225	9	50,0
2 (n = 21)	100 МЕ/кг 3 раза в неделю	300	16	76,2
3 (n = 16)	120 МЕ/кг 2 раза в неделю	240	7	43,8

видах анемий (например, анемии при хронической почечной недостаточности, анемии хронических болезней) [9].

Наиболее высокая (76,2%) эффективность терапии рчЭПО зарегистрирована во второй группе беременных, получавших препарат в суммарной недельной дозе 300 МЕ/кг [7]. Почти такая же эффективность (72,7%) терапии рчЭПО получена в пилотном исследовании (1995), где препарат вводили внутривенно в дозе 300 МЕ/кг раз в неделю [13]. По литературным сведениям, при повышении суммарной недельной дозы рчЭПО до 450 МЕ/кг не удалось добиться увеличения эффективности лечения, которая составила 73% [24]. Эти данные указывают на нецелесообразность повышения дозы рчЭПО более 300 МЕ/кг в неделю при АБ. Согласно нашим результатам, снижение суммарной недельной дозы рчЭПО до 225 МЕ/кг значительно уменьшает действенность терапии АБ. Эффективность применения рчЭПО в дозе 120 МЕ/кг 2 раза в неделю (суммарная недельная доза — 240 МЕ/кг) существенно не отличалась от эффективности терапии в первой группе и была низкой (43,8% против 76,2% во второй группе;  $p < 0,05$ ). Таким образом, оптимальная и наиболее эффективная доза рчЭПО при лечении АБ составляет 300 МЕ/кг в неделю.

Возможно, повышение дозы рчЭПО необходимо при возникновении у беременной анемии на фоне сопутствующих хронических заболеваний, например ВИЧ-инфекции. В этом случае анемия усугубляется не только инфекцией и избыточной продукцией провоспалительных цитокинов, но и антиретровирусной терапией, необходимой для профилактики вертикальной передачи ВИЧ плоду и часто провоцирующей развитие анемии. В одном из специальных исследований проанализированы результаты применения рчЭПО у 37 беременных с анемией, инфицированных ВИЧ и получавших антиретровирусную терапию [25]. Лечение рчЭПО начинали не ранее 16 недель беременности при уровне Hb  $< 90$  г/л. Препарат вводили подкожно в дозе 150 МЕ/кг 3 раза в неделю в комбинации с препаратами железа и фолиевой кислоты. Если в течение 20 дней терапии уровень Hb не повышался на 20 г/л, то дозу препарата увеличивали пошагово на 50 МЕ/кг (максимально до 300 МЕ/кг 3 раза в неделю). Лечение прекращали при концентрации Hb  $> 110$  г/л. Средняя продолжительность терапии составила 9 недель (от 2 до 12 недель). Если через 12 недель введения рчЭПО не удавалось достичь целевого уровня Hb, то препарат отменяли ввиду его неэффективности. Эффективность рчЭПО-терапии составила 78%: у 29 из 37 беременных удалось добиться повышения концентрации Hb с  $72,4 \pm 11,2$  г/л в начале лечения до  $110,0 \pm 1,8$  г/л в конце терапии. Каких-либо серьезных нежелательных явлений во время приема рчЭПО не отмечено. У  $\frac{1}{3}$  беременных в начале лечения зарегистрированы незначительное повышение температуры тела и миалгии, не потребовавшие отмены препарата.

Рис. 3. Динамика средней концентрации гемоглобина на фоне терапии анемии беременных различными дозами рекомбинантного человеческого эритропоэтина



Следует заметить, что эффективность рчЭПО-терапии АБ, по-видимому, мало зависит от пути введения препаратов железа. Так, эффективность рчЭПО-терапии АБ, полученная нами при применении железосодержащих препаратов для приема внутрь, и эффективность лечения АБ в университетской клинике г. Цюриха, где использовали препараты железа для внутривенного введения, оказалась практически одинаковой (76,5–85,7% и 72,7–80,0% соответственно) [2, 13, 14, 19]. Объяснение этому мы видим в открытом недавно влиянии ЭПО на продукцию гепцидина. Даже однократная инъекция рчЭПО значительно снижает концентрацию сывороточного гепцидина в течение 24 часов [10]. Как известно, во II–III триместрах беременности всасывание железа в кишечнике значительно повышается. При ЖДА концентрация гепцидина низкая, поэтому уровень абсорбции железа высокий. В случае АБ с признаками анемии воспаления свойственная им повышенная концентрация гепцидина значительно снижается под воздействием рчЭПО, что обеспечивает хорошее всасывание препаратов железа для приема внутрь. Тем не менее современные препараты железа для внутривенного введения отличаются высоким профилем безопасности и обеспечивают более высокую комплаентность по сравнению с препаратами железа для приема внутрь.

### НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ РЕКОМБИНАНТНОГО ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ЭРИТРОПОЭТИНА ПРИ ТЕРАПИИ АНЕМИЙ БЕРЕМЕННЫХ

Ни в одном из опубликованных исследований по применению рчЭПО при АБ не сообщали о таких серьезных побочных явлениях терапии, как тромбоэмболические осложнения и чистая красноклеточная аплазия. Наиболее часто авторы отмечали боль в месте инъекции, незначительное повышение температуры тела и миалгии, не требовавшие отмены

препарата. Аллергические реакции в виде кожной сыпи и зуда наблюдали у 2,5% женщин, получавших рчЭПО [24]. По данным зарубежных авторов, до 30% беременных с анемией и патологией почек, получавших рчЭПО, отвечали повышением АД, которое нормализовалось после гипотензивной терапии [18]. При анемиях у беременных без сопутствующей почечной патологии применение рчЭПО крайне редко приводит к развитию артериальной гипертензии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наши исследования позволили патогенетически обосновать целесообразность применения препаратов рекомбинантного человеческого эритропоэтина (рчЭПО) при анемиях беремен-

ных (АБ), резистентных к ферротерапии. Анализ литературных данных и собственный опыт применения рчЭПО позволяют считать его эффективным и безопасным средством для лечения анемий во второй половине беременности. В 2012 г. препараты рчЭПО включены в Российский клинический протокол по лечению железодефицитных состояний у беременных [8]. В настоящее время большой положительный опыт применения рчЭПО при АБ накоплен в Швейцарии, Греции, а также в научно-клинических центрах Рязани, Москвы и Санкт-Петербурга. Однако пока применение рчЭПО при АБ выходит за рамки международных клинических рекомендаций [23]. Необходимы мультицентровые рандомизированные клинические исследования этого вида терапии АБ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бурлев В. А., Коноводова Е. Н., Мурашко Л. Е. Объемный транспорт кислорода на фоне лечения эритропоэтином и препаратами железа у беременных с анемией // Пробл. репродукции. 1999. № 2. С. 10–14.
2. Демихов В. Г. Анемии беременных: дифференциальная диагностика и патогенетическое обоснование терапии: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Рязань, 2003. 45 с.
3. Демихов В. Г. Железодефицитные синдромы в клинической практике // Труды Юбилейного XX Рос. нац. конгресса «Человек и лекарство». Лекции для практикующих врачей. Москва, 2014. С. 262–277.
4. Демихов В. Г., Демихова Е. В., Климовская Е. В. Роль провоспалительных цитокинов и эстрогенов в мультифакторном патогенезе анемий беременных // Цитокины и воспаление. 2011. № 3. С. 17–21.
5. Демихов В. Г., Морщакова Е. Ф., Демихова Е. В., Исакова О. В. и др. Распространенность дефицита железа у беременных женщин // Вопр. гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2002. № 1. С. 21–23.
6. Демихов В. Г., Морщакова Е. Ф., Румянцев А. Г. Патогенез и лечение анемий беременных. М.: Практическая медицина, 2015. 224 с.
7. Климовская Е. В. Сравнительная характеристика различных схем применения рекомбинантного человеческого эритропоэтина для лечения анемии беременных: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Рязань, 2012. 37 с.
8. Коноводова Е. Н., Серов В. Н., Бурлев В. А., Тютюнник В. Л. и др. Клинический протокол. Диагностика, профилактика и лечение железодефицитных состояний у беременных и родильниц // Акушерство и гинекология. 2012. Т. 4. № 2. С. 3–9.
9. Павлов А. Д., Морщакова Е. Ф., Румянцев А. Г. Эритропоэз, эритропоэтин, железо. Молекулярные и клинические аспекты. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 299 с.
10. Ashby D. R., Gale D. P., Busbridge M. Erythropoietin administration in humans causes a marked and prolonged reduction in circulating hepcidin // Haematologica. 2010. Vol. 95. N 3. P. 505–508.
11. Beaumont C., Beris F., Beuzard Y., Brugnara C. Disorders of erythropoiesis, erythrocytes and iron metabolism. European School of Hematology and Club du Globule Rouge et du Fer, Handbook, Second Edition, Forum Servis Editore, Genoa, Italy, 2009. 653 p.
12. Breyman Ch. Iron deficiency and anemia in pregnancy: modern aspects of diagnosis and therapy // Blood Cells, Molecules and Diseases. 2002. Vol. 29. N 3. P. 506–516.
13. Breyman Ch., Major A., Richter C. Recombinant human erythropoietin and parenteral iron in the treatment of pregnancy anemia: a pilot study // J. Perinat. Med. 1995. Vol. 23. N 1–2. P. 89–98.
14. Breyman Ch., Visca E., Huch R., Huch A. Efficacy and safety of intravenously administered iron sucrose with and without adjuvant recombinant human erythropoietin for the treatment of resistant iron-deficiency anemia during pregnancy // Am. J. Obstet. Gynecol. 2001. Vol. 184. N 4. P. 662–667.
15. Eichhorn K. H., Bauer C., Eckardt K. U. Lack of associations between fetal and maternal serum-erythropoietin at birth // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 1993. Vol. 50. N 1. P. 47–52.
16. Harris S. A., Payne G. Jr., Putman J. M. Erythropoietin treatment of erythropoietin-deficient anemia without renal disease during pregnancy // Obstet. Gynecol. 1996. Vol. 87. N 5. Pt. 2. P. 812–814.
17. Ireland R., Abbas A., Thilaganathan B. Fetal and maternal erythropoietin levels in normal pregnancy // Fetal. Diagn. Ther. 1992. Vol. 7. N 1. P. 21–25.
18. Kashiwagi M., Breyman Ch., Huch R., Huch A. Hypertension in a pregnancy with renal anemia after recombinant human erythropoietin (rhEPO) therapy // Arch. Gynecol. Obstet. 2002. Vol. 267. N 1. P. 54–56.
19. Krafft A., Bencaiova G., Breyman Ch. Selective use of recombinant human erythropoietin in pregnant patients with severe anemia or nonresponsive to iron sucrose alone // Fetal. Diagn. Ther. 2009. Vol. 25. N 2. P. 239–245.
20. Milman N., Mitchell D., Mansour D. Routine practice in managing iron deficiency and anaemia during pregnancy and postpartum // XX FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics, October 7–12, 2012, Rome, Italy. Poster Presentation.
21. Schneider H., Malek A. Lack of permeability of the human placenta for erythropoietin // J. Perinat. Med. 1995. Vol. 23. N 1–2. P. 71–76.
22. Scholl T. O. Maternal iron status: relation to fetal growth, length of gestation and the neonate's iron endowment // Nutr. Rev. 2011. Vol. 69. Suppl. 1. P. S23–S29.
23. Sienas L., Wong T., Collins R., Smith J. Contemporary uses of erythropoietin in pregnancy: a literature review // Obstetrical and Gynecological Survey. 2013. Vol. 68. N 8. P. 594–602.
24. Sifakis S., Angelakis E., Vardaki E. Erythropoietin in the treatment of iron deficiency anemia during pregnancy // Gynecol. Obstet. Invest. 2001. Vol. 51. N 3. P. 150–156.
25. Troncoso A. R., Dos Santos A., Gulotta H. Recombinant erythropoietin for treatment of anemia in HIV infected pregnant women // 13<sup>th</sup> International AIDS Conference, Durban, South Africa, July 9–14, 2000. Abstract MoPeB2229. (<http://www.thebody.com/content/art16120.html>)
26. Widness J. A., Schmidt R. L., Sawyer S. T. Erythropoietin transplacental passage-review of animal studies // J. Perinat. Med. 1995. Vol. 23. N 1–2. P. 61–70. ■

Библиографическая ссылка:

Демихов В. Г., Аиари М., Зиновьева Е. Н., Демихова Е. В. и др. Применение препаратов рекомбинантного человеческого эритропоэтина для лечения анемий беременных // Доктор.Ру. Гематология. 2016. № 5 (122). С. 29–35.