

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

В. Н. Блиндарь, Г. Н. Зубрихина

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЯ ЭРИТРОПОЭТИНА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

Анемия — частое осложнение злокачественных опухолей, значительно снижающее качество жизни онкологических больных. При злокачественных опухолях снижается уровень циркулирующего эндогенного эритропоэтина, отмечается неадекватная степени анемизации продукция этого гематогормона и развивается эритропоэтин-дефицитная анемия. Именно этот вариант анемии наблюдается при химиотерапии с включением производных платины. Отличительной особенностью эритропоэтин-дефицитной анемии является резистентность к лечению препаратами железа. Использование рекомбинантных эритропоэтинов при анемии на фоне злокачественных опухолей — безопасный, удобный и эффективный способ коррекции уровня гемоглобина. Это пример патогенетического лечения, восполняющего дефицит эндогенного гематогормона. Большое значение во время лечения рекомбинантными эритропоэтинами имеет оценка запасов железа в организме и метаболизма этого важнейшего для эритропоэза элемента. Современные методы лабораторной диагностики позволяют с высокой точностью определять уровень эритропоэтина в плазме. Во время лечения рекомбинантными эритропоэтинами необходим постоянный мониторинг как количественных (гематокрита, уровня гемоглобина, числа эритроцитов и ретикулоцитов и т. д.), так и качественных (сывороточных уровней железа, ферритина, растворимых трансферриновых рецепторов) показателей крови. Последние отражают метаболизм железа в организме.

Ключевые слова: эритропоэтин, эритропоэтин-дефицитная анемия, злокачественные опухоли.

Анемия — частое осложнение злокачественных опухолей, значительно снижающее качество жизни онкологических больных [2; 3; 22]. Среди основных причин анемии при злокачественных новообразованиях следует отметить кровотечение, дефицит витаминов и железа, аутоиммунный гемолиз, метастазирование в костный мозг, токсичность цитостатиков и некоторые другие. В то же время анемия у онкологических больных нередко развивается в отсутствие видимых причин. Такая анемия может быть вызвана гиперпродукцией провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1, фактора некроза опухоли и интерферона γ). Механизм развития анемии при злокачественных опухолях определяется комплексным воздействием этих цитокинов на продукцию эритроцитов и обмен железа [5]. Некоторые из них тормозят синтез эритропоэтина почками и уменьшают доступность железа, накопленного ретикулоэндотелиальной системой. Возникающую при этом анемию называют анемией при хронических заболеваниях или злокачественных опухолях [7; 51].

До последнего времени наиболее распространенным методом коррекции анемии являлись гемотрансфузии, или переливание аллогенной эритроцитарной массы. Несомненно, это эффективный и доступный метод лечения анемии. Он незаменим при угрожающих жизни состояниях — острой кровопотере, глубокой анемии и т. д. Неоспоримые достоинства этого метода — возможность быстрого восполнения числа циркулирующих эритроцитов, резкое увеличение кислородной емкости крови, относительная дешевизна и доступность [54]. Однако анемия при злокачественных опухолях носит, как правило, хронический характер, а частые гемотрансфузии существенно увеличивают риск осложнений, таких, как вирусные инфекции, аллергические и иммунологические реакции.

В настоящее время в онкологической практике для лечения анемии широко применяют препараты эритропоэтинов [6; 57; 69; 78; 84; 98]. Использование рекомбинантных эритропоэтинов (Эпрекс, Нео-рекормон, Эритростим, Дарбопоэтин и др.) для лечения анемии при злокачественных опухолях — безопасный, удобный и эффективный способ коррекции уровня гемоглобина [26; 27; 31; 40; 80]. Это пример патогенетического лечения, восполняющего дефицит эндогенного гематогормона.

Активно исследуется новый стимулятор эритропоэза гематид, который активирует рецептор эритропоэтина, способствует пролиферации и дифференцировке эритроидных клеток-предшественников в костном мозге [61].

Регуляция эритропоэза — сложный процесс, в котором участвуют различные ростовые цитокины [5]. Для окончательной дифференцировки эритроидных клеток необходим эритропоэтин.

Еще в самом начале XX в. в экспериментах на животных было показано, что введение сыворотки животных, страдающих анемией, здоровым животным повышает у последних показатели эритропоэза. Французские ученые P. Carnot и C. de Flandre в 1906 г. высказали предположение о существовании в организме гормонального фактора, контролирующего эритропоэз, и назвали его гемопозтином [8; 102]. В чистом виде гормон был выделен лишь в 1977 г., а в 1985 г. из клеток яичников китайского хомячка выделен кодирующий его ген [42]. Предполагаемый гуморальный активатор эритропоэза впервые был назван эритропоэтином в 1948 г. F. Bonsdorff и E. Jalavisto [10]. В 1950 г. K. R. Reismann установил связь между продукцией эритропоэтина и гипоксией [88]. Прямые доказательства того, что эритропоэтину принадлежит существенная роль в регуляции эритропоэза, впервые были представлены A. J. Erslev в 1953 г. [58; 60].

Эритропоэтин — гликопротеидный гормон, который у взрослых вырабатывается главным образом в почках и в меньшей степени (10—15%) в печени [11; 12; 17; 21; 71; 73]. Основным источником эритропоэтина у плода и новорожденного является печень [12; 15; 28; 41; 43]. Это кислый гликопротеид с молекулярной массой 30 400 Да. Молекула эритропоэтина на 60% состоит из аминокислот и на 40% — из углеводов. Белковая часть представлена 165 аминокислотами, образующими полипептидную цепочку с двумя дисульфидными связями [58; 72]. Методом гибридизации показано, что в почках эритропоэтин локализуется в основном в перитубулярных интерстициальных фибробластах коры [12]. Эпоциты непосредственно примыкают к эпителию проксимальных почечных канальцев [49; 75]. Остальная часть эритропоэтина вырабатывается гепатоцитами и фибробластоподобными клетками печени, так называемыми «Ito-клетками». Ген, регулирующий образование эритропоэтина, локализован у человека на 7-й хромосоме в области 11q—12q [34; 37; 65; 68; 70].

Эритропоэтин является одним из центральных регуляторов образования эритроцитов в организме человека и животных, первичным медиатором нормальной физиологической реакции на гипоксию. Основная особенность эритропоэтина — контроль пролиферации и дифференцировки клеток — предшественников эритроидного ряда. Регуляция эритропоэза — сложный процесс, в котором кроме эритропоэтина участвуют и другие ростовые факторы. На ранних этапах развития эритроидных

клеток (начиная с полипотентных стволовых кроветворных клеток) в этом процессе участвуют интерлейкины-3, -6 и -11 [25], гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор и стволовоклеточный фактор Стила. Однако для окончательной дифференцировки рестриктированных эритроидных родоначальников в морфологические распознаваемые эритроидные клетки-предшественники требуется эритропоэтин. На этих клетках выявлен рецептор эритропоэтина (его ген в настоящее время клонирован, аминокислотная последовательность установлена) [14; 47; 92; 94; 97].

Наиболее выраженное действие эритропоэтин оказывает на самые ранние клетки — предшественники эритроидного ряда (бурстобразующая и колониеобразующая эритроидные единицы), менее выраженное и постепенно уменьшающееся действие — на потомков их созревания и дифференцировки, т. е. морфологически идентифицируемые молодые эритроидные элементы (проэритробласты и нормобласты). На зрелые эритроциты эритропоэтин не действует, т. к. они не имеют соответствующих рецепторов. Другой важной особенностью эритропоэтина является способность предотвращать апоптоз эритроидных клеток-предшественников на поздних стадиях развития за счет подавления их фагоцитоза макрофагами.

В исследованиях последних лет показано, что рецепторы эритропоэтина находятся во многих органах и тканях, а эритропоэтин может играть роль в выживании и дифференцировке неэритроидных клеток [16; 58; 60]. Эритропоэтин обладает широким спектром активности, особенно в таких органах, как головной мозг, яичники, матка, маточные трубы, яички [53; 72]. Эритропоэтин важен для развития и функционирования головного мозга. Показано его значение в стимуляции неонангиогенеза [49; 56].

Уровень продукции новых эритроцитов в костном мозге соответствует уровню эндогенного эритропоэтина в плазме [32; 65; 87]. Неадекватная гипоксии выработка эндогенного эритропоэтина может привести к развитию анемии [79; 85].

У здоровых людей уровень эритропоэтина в плазме составляет 4,3—32,9 мЕ/мл [44; 46; 49; 62; 74; 94]. Запасов эритропоэтина в организме не обнаружено. Уровень гормона в плазме низкий, но относительно стабильный. Образование эритропоэтина не имеет нервной или гуморальной регуляции [29; 65; 95]. Выработка эритропоэтина зависит от содержания кислорода и контролируется по механизму обратной связи [91]. В физиологических условиях в ответ на уменьшение оксигенации тканей повышается синтез эритропоэтина в почках. Выделенный гормон связывается со специфическими рецепторами на поверхности предшественников эритроцитов в костном мозге, стимулирует их пролиферацию и дифференцировку и в конечном счете увеличивает концентрацию гемоглобина. Таким образом, сигналом для увеличе-

ния синтеза эритропоэтина служит тканевая гипоксия. В ответ на ее падение ниже порогового уровня в почках и печени активируется большее число покоящихся эпоцитов, вследствие чего продуцируется дополнительное количество эритропоэтина [30; 52; 94]. Аналогичные изменения происходят при гипоксии в печени плода, которая служит основным источником эритропоэтина в позднем интранатальном и раннем неонатальном периодах [4; 32; 43; 81]. Рост числа эритроцитов снижает образование эритропоэтина [94].

Уровень эритропоэтина не зависит от пола и возраста, т. е. так же стабилен, как, например, число эритроцитов [35; 38; 66; 77]. Вследствие этого уровень эритропоэтина в плазме отражает его синтез в организме [12; 96].

Между уровнем эритропоэтина в плазме и уровнем гемоглобина имеется обратная логарифмическая зависимость, которая иногда позволяет выявить причину анемии. Например, если у больного, страдающего анемией, уровень эритропоэтина в плазме высокий, значит, ответная реакция клеток, продуцирующих гормон, на тканевую гипоксию адекватна, но имеется функциональная недостаточность костного мозга [8; 77; 97]. Низкий уровень эритропоэтина у больного с анемией свидетельствует о его недостаточной продукции, которая в ряде случаев может сочетаться с ослаблением функции костного мозга [9]. Однако на эту простую зависимость влияет ряд факторов. Поскольку эритропоэтин представляет собой мощный фактор роста, активность которого проявляется в достаточно низких концентрациях, его продукция в организме строго и постоянно регулируется. Уровень эритропоэтина в плазме адекватно повышается лишь при падении уровня гемоглобина ниже 105 г/л.

У больных с хронической почечной недостаточностью фиброз приводит к уменьшению популяции эритропоэтин-продуцирующих клеток в почках и независимо от оксигенации тканей не может поддерживаться нормальный синтез эритропоэтина [19; 38; 79]. Продукция эритропоэтина в таких случаях осуществляется преимущественно печенью, однако поддерживать адекватный уровень гормона в течение длительного времени пациенты с патологией почек не способны. При этом развивается эритропоэтин-дефицитная анемия. Число больных с этим видом анемии сейчас постоянно растет, что связано с увеличением числа онкологических заболеваний и применением более жестких схем лечения, в том числе высокодозной химиотерапии [23; 24; 36]. Этот вид анемии часто наблюдается при проведении химиотерапии с включением производных платины, которым свойственна нефротоксичность [1; 45; 64; 103; 104]. Отличительной особенностью эритропоэтин-дефицитной анемии является резистентность к лечению препаратами железа.

Основой патогенеза эритропоэтин-дефицитной анемии является низкая продукция эритропоэтина, не адекватная тяжести анемии [55]. При анемии с адекватной продукцией эритропоэтина отмечается выраженная об-

ратная зависимость между уровнем гемоглобина и концентрацией эритропоэтина в плазме, т. е. чем ниже уровень гемоглобина, тем выше уровень эритропоэтина [46; 62; 86]. Моделями продукции эритропоэтина, адекватной тяжести анемии, являются железодефицитная [13], апластическая и гемолитическая анемии, которые протекают с повышением уровня эритропоэтина, тогда как анемия при злокачественных опухолях и эритропоэтин-дефицитная анемия представляют собой примеры продукции эритропоэтина, не адекватной тяжести анемии [39; 83; 86; 93].

Известно, что у онкологических больных при развитии анемии отсутствует адекватное увеличение продукции эритропоэтина [18], хотя в некоторых случаях сохраняется способность к выработке гормона в ответ на сильный стресс. Таким образом, у онкологических больных повышен пороговый уровень гипоксии, стимулирующий выработку эритропоэтина. Подъем уровня эритропоэтина у этих больных недостаточен для предотвращения анемии, что, скорее всего, обусловлено одновременным нарушением функции костного мозга [101].

Удельный вес этих патогенетических механизмов анемии у разных больных различен, что и определяет вариабельность ответа на рекомбинантный человеческий эритропоэтин [20; 63; 90; 103]. Его эффективность более вероятна у тех онкологических больных, у которых анемия связана со снижением продукции эндогенного эритропоэтина и с угнетением эритропоэза провоспалительными цитокинами [99]. Не приходится рассчитывать на значительный эффект рекомбинантных эритропоэтинов при выраженной аплазии костного мозга, при острой постгеморрагической анемии или гемолизе.

В связи с этим перед назначением этих препаратов необходимо выяснить причину анемии. При выраженной аплазии костного мозга отмечается снижение числа ретикулоцитов. Если число ретикулоцитов повышено, следует думать о гемолизе или об острой кровопотере. Если число ретикулоцитов не адекватно тяжести анемии (т. е. менее 3—5%), речь, скорее всего, идет об алиментарной недостаточности железа, витамина B₁₂ или фолиевой кислоты. Уровень ферритина сыворотки менее 100 мкг/л свидетельствует о железодефицитной анемии. Если он выше 100 мкг/л, дефицит железа полностью исключен. Содержание растворимых рецепторов трансферрина резко повышено при истинной железодефицитной анемии [13] и снижено у онкологических больных с эритропоэтин-дефицитной анемией.

Определение сывороточного уровня эритропоэтина используется в качестве дополнительного теста для уточнения причины анемии или эритроцитоза. Железодефицитная, гемолитическая и апластическая анемии протекают с повышением уровня эритропоэтина, тогда как анемия при хронических заболеваниях и злокачественных опухолях сопровождается низким уровнем эритропоэтина. Истинная полицитемия, или первичный

эритроцитоз, проявляющаяся нестимулированной гиперпродукцией эритроцитов, характеризуется сниженным или нормальным уровнем эритропоэтина в плазме.

При проведении лечения препаратами эритропоэтинов большое значение имеет оценка запасов железа в организме и метаболизм этого важнейшего для эритропоэза элемента [33; 84; 98]. Эффективность лечения зависит от снабжения железом эритропоэтин-чувствительных клеток костного мозга. Дозы эритропоэтина должны соответствовать имеющемуся в организме функционально доступному железу. В противном случае реакция костного мозга на эритропоэтин будет сниженной. Следовательно, при проведении лечения препаратами эритропоэтинов следует помнить о возможности развития дефицита железа. Универсальным правилом для врачей, назначающих препараты эритропоэтинов, должен быть обязательный мониторинг показателей обмена железа.

Существует несколько простых и доступных тестов для оценки метаболизма железа в организме. К ним относятся определение сывороточных уровней железа и ферритина. Одним из параметров, отражающих эффективность препаратов эритропоэтинов, является увеличение уровня циркулирующих трансферриновых рецепторов на 25% и более по сравнению с таковым до лечения. Это исследование в настоящее время может быть рекомендовано для практического применения.

Критериями оценки эффективности препаратов эритропоэтинов являются уровень гемоглобина и число ретикулоцитов [82]. Увеличение уровня гемоглобина через 2—4 нед после начала лечения является достоверным подтверждением чувствительности к эритропоэтину [48]. Однако этот критерий нельзя использовать для оценки эффективности лечения у больных, которым проводят трансфузии эритроцитарной массы или химиотерапию [50]. Достоверным показателем хорошей ответной реакции на препараты эритропоэтинов у онкологических больных с анемией служит значительное увеличение числа ретикулоцитов [59].

Таким образом, эритропоэтин — это гликопротеид, являющийся митозостимулирующим фактором и гормоном дифференцировки, который способствует образованию эритроцитов из стволовых клеток. Эритропоэтин стимулирует пролиферацию и дифференцировку эритроидных клеток в зрелые эритроциты, действует на поздних предшественников эритроцитов, является фактором терминальной дифференцировки эритроидных клеток (на уровне бурсообразующей и колониеобразующей эритроидных единиц и далее на уровне проэритробласта, эритробласта и ретикулоцита). Чувствительность этих клеток к эритропоэтину пропорциональна степени их зрелости. Современные методы лабораторной диагностики позволяют с высокой точностью определять уровень эритропоэтина в плазме. Определение уровня эритропоэтина используется в качестве дополнитель-

ного теста для уточнения причины анемии или эритроцитоза. Во время лечения препаратами эритропоэтинов необходим постоянный мониторинг как количественных (гематокрита, уровня гемоглобина, числа эритроцитов и ретикулоцитов и т. д.), так и качественных (уровней сывороточного железа, ферритина, растворимых трансферриновых рецепторов, а также уровня эритропоэтина плазмы) показателей крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Безнощенко А. Г., Скобин В. Б., Павлов А. Д. Использование рекомбинантного эритропоэтина у детей на фоне противоопухолевой химиотерапии // Матер. X Рос. нац. конгресса «Человек и лекарство», г. Москва, 7—11 апреля 2003 г. — С. 114.
2. Брегер В. В., Горбунова В. А., Бесова Н. С. Анемия в онкологической практике / Под ред. Горбуновой В. А. Этюды химиотерапии. — М., 2006. — С. 308—328.
3. Брегер В. В., Горбунова В. А., Бесова Н. С. Анемия при злокачественных опухолях // Совр. онкол. — 2002. — Т. 4, №3. — С. 134—136.
4. Владимирская Е. Б., Володин Н. Н., Румянцев А. Г. Регуляция кроветворения и иммуногенеза в перинатальном периоде // Педиатрия. — 1997. — №4. — С. 76—82.
5. Возианов А. Ф., Бутенко А. К., Зак К. П. Цитокины: биологические и противоопухолевые свойства. — Киев: Наукова Думка, 1998. — 317 с.
6. Волокова М. А., Ширин А. Д. Эритропоэтин в лечении анемии при онкологических заболеваниях // Гематол. и трансфузиол. — 1997. — Т. 42, №6. — С. 33—35.
7. Воробьев П. А. Анемический синдром в клинической практике. — М.: Ньюдиамед, 2001. — 165 с.
8. Геррманн Ф., Лингеманн А., Мертелеманн Р. Гемопоэтины: новое средство лечения недостаточности гемопоэза // Гематол. и трансфузиол. — 1990. — Т. 35, №9. — С. 24—26.
9. 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.
10. Ермоленко В. М. Почка и кроветворение / Под ред. Тареевой И. Е. Нефрология. — М.: Медицина, 1995. — Т. 1. — С. 91—106.
11. Ермоленко В. М., Николаев А. Ю. Эритропоэтин: биологические свойства и применение в клинике // Тер. арх. — 1990. — Т. 62, №11. — С. 141—145.
12. Ермоленко В. М., Николаев А. Ю. Эритропоэтин: биологические свойства и применение в клинической практике // Тер. арх. — 1991. — Т. 63, №6. — С. 81—86.
13. Камушкина О. Н., Демихов В. Г., Павлов А. Д. Возрастные изменения концентрации сывороточных трансферриновых рецепторов // Пробл. гематол. и перел. крови. — 2002. — №1. — С. 35.
14. Кокот Ф., Вычек 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.
15. Морщакова Е. Ф., Павлов А. Д., Румянцев А. Г. Эритропоэз и его регуляция в эмбриональном, фетальном и неонатальном периодах // Рос. Вестн. перинатол. и педиатрии. — 1999. — Т. 44, №3. — С. 12—16.
16. Павлов А. Д. Биологическая и клиническая роль эритропоэтина и его рецептора в негематологических тканях // Вопр. гематол., онкол. и иммунопат. в педиатрии. — 2004. — Т. 3, №1. — С. 12—20.
17. Павлов А. Д. Эритропоэтин: достижения и перспективы // Гематол. и трансфузиол. — 1997. — №1. — С. 25—29.
18. Павлов А. Д., Морщакова Е. Ф. Лечение и профилактика анемии при злокачественных новообразованиях // Вопр. гематол., онкол. и иммунопат. в педиатрии. — 2004. — Т. 3, №1. — С. 56—63.
19. Павлов А. Д., Морщакова Е. Ф. Синдром неадекватной продукции эритропоэтина при анемии // Гематол. и трансфузиол. — 1999. — №3. — С. 30—32.
20. Павлов А. Д., Морщакова Е. Ф., Румянцев А. Г. Анемия при злокачественных новообразованиях: патогенез и лечение рекомбинантным человеческим эритропоэтином // Совр. онкол. — 2002. — Т. 4, №2. — С. 50—54.

21. Павлов А. Д., Морщакова Е. Ф., Румянцев А. Г. Эритропоэтин: биологические свойства и применение в клинической практике. — М.: Гэотар, 2001. — 32 с.
22. Погорелов В. М., Козинец Г. И., Ковалева Л. Г. Лабораторно-клиническая диагностика анемий. — М.: МИА, 2004. — 172 с.
23. Птушкин В. В. Лечение и профилактика анемий у больных с опухолевыми заболеваниями // Вместе против рака. — 2004. — №4. — С. 42—46.
24. Птушкин В. В., Жуков Н. В., Миненко С. В. Применение эритропоэтина после высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических клеток // Совр. онкол. — 2005. — Т. 7, №3. — С. 17—22.
25. Скобин В. Б. Ингибирующее действие факторов некроза опухолей на синтез эритропоэтина // Матер. VII Рос. нац. конгресса «Человек и лекарство», г. Москва, 2000 г. — С. 430.
26. Синохин В. Н., Стецюк Е. А., Ловчинский Е. В. и др. Фармакокинетика рекомбинантного человеческого эритропоэтина // Тер. арх. — 1994. — Т. 66, №8. — С. 60—62.
27. Скобин В. Б., Павлов А. Д., Морщакова Е. Ф. Клиническое использование рекомбинантного эритропоэтина // Пробл. гематол. и перел. крови. — 2002. — №1. — С. 46—50.
28. Торубарова Н. А., Кошель И. В., Яцык Г. В. Кровотворение плода и новорожденного. — М., 1993. — 207 с.
29. Фегоров Н. А. Эритропоэтин — гормон эритропоэза // Вестн. АМН СССР. — 1976. — №9. — С. 50—54, 97.
30. Фишер Д. Ж. Эритропоэтин: механизм гипоксической регуляции // Гематол. и трансфузиол. — 1997. — Т. 42, №1. — С. 19—22.
31. Abels R. I. Erythropoietin for anemia in cancer patients // Eur. J. Cancer. — 1993. — Vol. 29A (suppl.). — P. 2—8.
32. Ascensao J. L., Bilgrami S., Zanjani E. D. Erythropoietin. Biology and clinical applications // Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol. — 1991. — Vol. 13, N 4. — P. 376—387.
33. Bader D., Kugelman A., Maor-Rogin N. et al. The role of high-dose oral iron supplementation during erythropoietin therapy for anemia of prematurity // J. Perinatol. — 2001. — Vol. 21. — P. 215—220.
34. Bauer C. Erythropoietin — from gene structure to therapeutic applications // J. Perinatol. Med. — 1995. — Vol. 23. — P. 77—81.
35. 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, N 4. — P. 495.
36. Beguin Y., Clemons G. K., Oris R. et al. Circulating erythropoietin levels after bone marrow transplantation: inappropriate response to anemia in allogeneic transplants // Blood. — 1991. — Vol. 77. — P. 867—873.
37. Beru N., McDonald J., Lacombe C. et al. Expression of the erythropoietin gene // Mol. Cell Biol. — 1986. — N 6. — P. 2571.
38. Besarab A. Recombinant human erythropoietin: physiology, pathophysiology of anemia in renal failure, and economic aspects related to dosing // Am. J. Nephrol. — 1990. — N 10. — P. 2.
39. Besso M., Hirashina K., Asano S. Multicenter study group. Treatment of aplastic anemia patients with recombinant human erythropoietin in combination with granulocyte colony stimulating factor: a multicenter randomized control study // Eur. J. Haematol. — 1997. — Vol. 58. — P. 265—272.
40. Bohlius J., Weingart O., Trelle S. et al. Cancer-related anemia and recombinant human erythropoietin — an update overview // Nature Clin. Pract. Oncol. — 2006. — Vol. 3, N 3. — P. 152—164.
41. Bondurant M. C., Koury M. J. Anemia induces accumulation of erythropoietin mRNA in the kidney and liver // Mol. Cell Biol. — 1986. — N 6. — P. 2731.
42. 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, N 1. — P. 17.
43. Burkert U., von Rueden T., Wagner E. F. Early fetal hematopoietic development from in vitro differentiated embryonic stem cells // New Biol. — 1991. — Vol. 3, N 7. — P. 698—708.
44. Caban C., Decker M. J., Arnold J. L. et al. Diurnal Variations in Serum Erythropoietin Levels in Healthy Subjects and Sleep Apnea Patients // J. Appl. Physiol. — 1992. — Vol. 72. — P. 2112—2117.
45. Canaparo R., Casale F., Muntori E. et al. Plasma erythropoietin concentrations in patients receiving intensive platinum or non-platinum chemotherapy // Br. Clin. Pharmacol. — 2000. — Vol. 50. — P. 146—153.
46. Cavill I. Iron and erythropoiesis in normal subjects and in pregnancy // J. Perinat. Med. — 1995. — Vol. 23. — P. 47—50.
47. Cella D. The effect of anemia and anemia treatment on the quality of life of people with cancer // Oncology. — 2002. — Vol. 16, N 10. — P. 125—132.
48. Coiffier B., Guastalla J. P., Pujade-Lauraine E. et al. Predicting cancer-associated anemia in patients receiving non-platinum chemotherapy: results of a retrospective survey // Eur. J. Cancer. — 2001. — Vol. 37. — P. 1617—1623.
49. Cotes P. M. Anomalies in circulating erythropoietin levels // Ann. Acad. Sci. — 1994. — Vol. 718, N 7. — P. 103—109.
50. Crawford J., Cella D., Cleeland C. S. et al. Relationship between changes in hemoglobin level and quality of life during chemotherapy in anemic cancer patients receiving epoetin alfa therapy // Cancer. — 2002. — Vol. 95. — P. 888—895.
51. Cunningham R. S. Anemia in the oncology patients: cognitive function and cancer // Cancer Nurs. — 2003. — Vol. 26 (suppl. 6). — P. 38—42.
52. D'Anna R., Scilipoti A. Erythropoietin in the treatment of anemia in nephropathic pregnant women. Case report // Clin. Exp. Obstet. Gynecol. — 1996. — Vol. 23, N 4. — P. 252—254.
53. Dame C., Bartmann P., Wolber E. et al. Erythropoietin gene expression in different areas of the developing human central nervous system // Brain Res. Dev. Brain Res. — 2000. — Vol. 29. — P. 69—74.
54. Dani C., Reali M. F., Bertini G. et al. The role of blood transfusions and iron intake on retinopathy of prematurity // Early Hum. Dev. — 2001. — Vol. 62. — P. 57—63.
55. Dicato M. Anemia in cancer: some pathophysiological aspects // Oncologist. — 2003. — Vol. 8 (suppl. 1). — P. 19—21.
56. Digicaylioglu M., Bicher S., Marti H. H. et al. Localization of specific erythropoietin binding sites in defined areas of mouse brain // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1995. — Vol. 92. — P. 3717—3720.
57. Donate H., Vain N., Rendo P. et al. Effect of early versus late administration of human recombinant erythropoietin on transfusion requirements in premature infants: results of a randomized, placebo-controlled, multicenter trial // Pediatrics. — 2000. — Vol. 105. — P. 1066—1072.
58. Erslev A. J. Erythropoietin // New Eng. J. Med. — 1991. — Vol. 324. — P. 1339—1344.
59. Erslev A. J. Erythropoietin and anemia of cancer // Eur. J. Cancer. — 2000. — Vol. 64. — P. 353—358.
60. Erslev A. J., Can J., Birgegard G. et al. The Biogenesis of Erythropoietin // Exp. Hematol. — 1980. — Vol. 8 (suppl. 8). — P. 112—113.
61. Fan Q. Preclinical evaluation of Hematize, a novel erythropoiesis stimulating agent, for the treatment of anemia // Exp. Hematol. — 2006. — Vol. 34, N 10. — P. 1303—1311.
62. Garcia J. F., Ebbe S. N., Hollander L. et al. Radioimmunoassay of Erythropoietin: Circulating Levels in Normal and Polycythemic Human Beings // J. Lab. Clin. Med. — 1982. — Vol. 99. — P. 624—635.
63. Gillespie T. W. Anemia in cancer: therapeutic implications and interventions // Cancer Nurs. — 2003. — Vol. 26, N 2. — P. 119—130.
64. Gillespie T. W. Effect of cancer-related anemia on clinical and quality-of-life outcomes // Clin. J. Oncol. Nurs. — 2002. — Vol. 6, N 4. — P. 206—211; 217—218.
65. Goldberg M. A., Dunning S. P., Bunn H. F. Regulation of the Erythropoietin Gene: Evidence that the Oxygen Sensor is a Home Protein // Science. — 1988. — Vol. 242. — P. 1412—1415.
66. Goldwasser E., Sherwood J. B. Radioimmunoassay of Erythropoietin // Br. J. Haematol. — 1981. — Vol. 48. — P. 359—363.
67. Gordon M. S. Managing anemia in the cancer patients: old problems, future solutions // Oncologist. — 2002. — Vol. 7, N 4. — P. 331—341.
68. Gusela J. F., Shows T. B. Regional assignment of erythropoietin gene to human chromosome region 7q22 // Cytogenet. Cell Genet. — 1986. — Vol. 42. — P. 214.
69. Imai N., Kawamura A., Higuchi M. et al. Physicochemical and Biological Comparison of Recombinant Human Erythropoietin with Human Urinary Erythropoietin // J. Biochem. — 1990. — Vol. 107. — P. 352—359.
70. Jacobs K., Shoemaker C., Rudersdore R. et al. Isolation and characterization of genomic and cDNA clones of human erythropoietin // Nature. — 1985. — Vol. 313. — P. 806.
71. Jacobson L. O., Goldwasser E., Fried W. et al. The Role of the Kidney in Erythropoiesis // Nature. — 1957. — Vol. 179. — P. 633—634.
72. Jetkmann W. Renal Erythropoietin: Properties and Production // Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol. — 1986. — Vol. 104. — P. 139—215.

73. Juul S. E. Non-erythropoietic roles of erythropoietin in the fetus and neonate // Clin. Perinatol. — 2000. — Vol. 27. — P. 527—541.
74. Kling P. J., Schmidt R. L., Roberts R. A. Serum erythropoietin levels during infancy: associations with erythropoiesis // J. Pediatr. — 1996. — Vol. 128, N 6. — P. 791—796.
75. Koury S. T., Bondurant M. C., Koury M. J. Localization of Erythropoietin Synthesizing Cells in Murine Kidney by in situ Hybridization // Blood. — 1988. — Vol. 71. — P. 524—527.
76. Krouberger M., Fischmeister G., Poetschger U. et al. Reduction in transfusion requirements with early epoetin alfa treatment in pediatric patients with solid tumors: A case-control study // Ped. Hematol. Oncol. — 2002. — Vol. 19. — P. 95—105.
77. Lappin T. R., Maxwell A. P., Johnston P. J. EPO's alter ego: erythropoietin has multiple actions // Stem Cells. — 2002. — Vol. 20. — P. 482—492.
78. Littlewood T. J., Bajetta E., Nortier J. W. et al. Effects of epoetin alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving non-platinum chemotherapy: results of randomized, double-blind, placebo-controlled trial // J. Clin. Oncol. — 2001. — Vol. 19. — P. 2865—2874.
79. Ludwig H., Strasser K. Symptomatology of anemia // Semin. Oncol. — 2001. — Vol. 28. — P. 7—14.
80. Ludwig H., Van Belle S., Barret-Lee P. The European Cancer Anemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anemia in cancer patients // Eur. J. Cancer. — 2004. — Vol. 40, N 15. — P. 2293—2306.
81. Maier R. F., Boehme K., Dudenhausen J. W. et al. Cord blood erythropoietin in relation to different markers of fetal hypoxia // Obstet. Gynecol. — 1993. — Vol. 81. — P. 575.
82. Major A., Bauer C., Breymann C. et al. Rh-Erythropoietin stimulates immature reticulocyte release in man // Br. J. Haematol. — 1994. — Vol. 87. — P. 605.
83. Means R. T., Jr. Recent development in the anemia of chronic disease // Curr. Haematol. Rep. — 2003. — Vol. 2. — P. 116—121.
84. Mittelman M. Anemia of cancer: pathogenesis and treatment with recombinant erythropoietin // Isr. J. Med. Sci. — 1996. — Vol. 32. — P. 1201—1206.
85. Obladen M., Maier R. F. Recombinant erythropoietin for prevention of anemia in preterm infants // J. Perinat. Med. — 1995. — Vol. 23. — P. 119—126.
86. Ovali F., Samanci N., Dagoglu T. Management of late anemia in Rhesus hemolytic disease: use of recombinant human erythropoietin // Pediatr. Res. — 1996. — Vol. 39, N 5. — P. 831—834.
87. Porter D. L., Goldberg M. A. Regulation of erythropoietin production // Exp. Hematol. — 1993. — Vol. 21. — P. 399—404.
88. Reismann K. R. Erythropoietin // Blood. — 1950. — Vol. 5. — P. 372—380.
89. Roque M. E., Sandoval M. J., Aggio M. C. Serum erythropoietin and its relation with soluble transferrin receptor in patients with different types of anemia in locally defined reference population // Clin. Lab. Haematol. — 2001. — Vol. 23. — P. 291—295.
90. Rosati E., Latini G. Effects of recombinant human erythropoietin in the treatment of anemia of prematurity // Pediatr. Med. Chir. — 1995. — Vol. 17, N 1. — P. 45.
91. Salvarini C., Casali B., Salvo D. et al. The role of interleukine-1, erythropoietin and red cell bound immunoglobulins in the anemia of rheumatoid arthritis // Clin. Exp. Pharmacol. Rheumatol. — 2000. — Vol. 9. — P. 241—246.
92. Sawyer S. T., Krantz S. B., Sawada K. Receptors for Erythropoietin in Mouse and Human Erythroid Cells and Placenta // Blood. — 1989. — Vol. 74. — P. 103—109.
93. Schefels J., Merz U., Hornchen H. Prevention of neonatal anemia with recombinant human erythropoietin: a cost-benefit analysis // Z. Geburtshilfe Neonatol. — 1999. — Vol. 203. — P. 1—5.
94. Spivak J. L. Serum immunoreactive erythropoietin in health and disease // J. Perinat. Med. — 1995. — Vol. 23, N 1—2. — P. 13—17.
95. Spivak J. L. The Mechanism of Action of Erythropoietin // Int. J. Cell Cloning. — 1986. — Vol. 4. — P. 139—166.
96. Stockman J. A., Graeber J. E., Dark D. A. et al. Anemia of prematurity: determinants of the erythropoietin response // J. Pediatr. — 1984. — Vol. 105. — P. 786.
97. Tabbara L. A. Erythropoietin: biology and clinical application // Arch. Intern. Med. — 1993. — Vol. 153. — P. 298—304.
98. Tampellini M., Saini A., Alabiso I. et al. The role of hemoglobin level in predicting the response to first-line chemotherapy in advanced colorectal cancer (ACC) patients // J. Clin. Oncol. — 2004. — Vol. 22, N 14S. — Abs. 3564.
99. Vamvakas E. G., Strauss R. G. Meta-analysis of controlled clinical trials studying the efficacy of rHuEPO in reducing blood transfusions in the anemia of prematurity // Transfusion. — 2001. — Vol. 41. — P. 406—415.
100. Wide L., Bengtsson C., Birgegård G. Circadian Rhythm of Erythropoietin in Human Serum // Br. J. Haematol. — 1989. — Vol. 72. — P. 85—90.
101. Widness J. A., Lowe L. S., Bell E. F. et al. Adaptive responses during anemia and its correction in lambs // J. Appl. Physiol. — 2000. — Vol. 88. — P. 1397—1406.
102. Wieczorek L., Hirth P., Schöpe K. B. Molecular Biology of Erythropoietin // Prod. Develop. Pharmac. — 1991. — Vol. 2. — P. 13—16.
103. Wood P. A., Hrushesky W. J. Cisplatin-associated anemia: An erythropoietin deficiency syndrome // J. Clin. Invest. — 1995. — Vol. 95. — P. 1650—1659.
104. Zoubek A., Kronberger M. Early Epoetin Alfa Treatment in Children with Solid Tumors // Ped. Oncol. — 2002. — Vol. 39. — P. 459—462.

Поступила 15.06.2006

V. N. Blyndar, G. N. Zubrikhina

DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF ERYTHROPOIETIN MEASUREMENT IN CLINICAL PRACTICE (REVIEW)

Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS, Moscow

Anemia is a common complication of cancer that affects considerably the patients' quality of life. In cancer patients levels of circulating endogenous erythropoietin are decreased and erythropoietin production is not sufficient to counter the deficiency which leads to development erythropoietin deficiency anemia. This anemia type is common for patients receiving platinum chemotherapy. Erythropoietin deficiency anemia is characterized by resistance to iron therapy. The use of recombinant erythropoietins in anemic cancer patients is a safe, feasible and effective strategy for hemoglobin correction. This is a pathogenetic treatment aimed to replace for deficient endogenous erythropoietin. As iron is a key element of erythropoiesis, assessment of body iron stores and metabolism is of much importance in recombinant erythropoietin treatment. There are high-accuracy laboratory tests to measure plasma erythropoietin. Continuous monitoring of quantitative (hematocrit, hemoglobin level, red blood cell and reticulocyte counts, etc.) and qualitative (serum iron, ferritin, soluble transferrin receptors) hematological parameters is needed during recombinant erythropoietin treatment. The latter reflect iron metabolism.

Key words: erythropoietin, erythropoietin deficiency anemia, cancer.
