

ИЗМЕНЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА В ЛИМФОЦИТАХ ПРИ ГРИППЕ

*Ирина Владимировна Сергеева**, *Наталья Ивановна Камзалакова*, *Елена Петровна Тихонова*,
Геннадий Викторович Булыгин

Красноярский государственный медицинский университет

Реферат

Цель. Оценка характера и интенсивности метаболических процессов в лимфоцитах больных гриппом по изменениям активности внутриклеточных ферментов в сопоставлении с тяжестью течения болезни.

Методы. Определяли энзиматические показатели лимфоцитов 45 больных в возрасте от 18 до 42 лет с диагнозом «грипп». Выделено две группы больных: со среднетяжёлым (24 пациента) и тяжёлым (21 пациент) течением заболевания. В качестве контрольных показателей использовали значения активности внутриклеточных ферментов лимфоцитов 37 практически здоровых людей сопоставимого возраста.

Результаты. У больных со среднетяжёлым течением гриппа по сравнению с контролем отмечено достоверное повышение активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы ($3,17 \pm 0,53$ и $2,74 \pm 0,31$ мкЕ/10 000 кл., $p < 0,05$) и глицерол-3-фосфатдегидрогеназы ($57,33 \pm 5,65$ и $0,84 \pm 0,16$ мкЕ/10 000 кл. соответственно, $p < 0,001$). Активность лактатдегидрогеназы у больных оказалась ниже, чем в контроле ($0,40 \pm 0,08$ и $0,84 \pm 0,08$ мкЕ/10 000 кл. соответственно, $p < 0,001$).

Показатели никотинамидадениндинуклеотид- и никотинамидадениндинуклеотидфосфатзависимых изоцитратдегидрогеназ в лимфоцитах у больных были ниже, чем в контроле: первый показатель у больных составлял $0,17 \pm 0,02$ мкЕ/10 000 кл., в контроле — $1,95 \pm 0,25$ мкЕ/10 000 кл. ($p < 0,001$), а для второго эти значения составили соответственно $0,09 \pm 0,01$ и $31,02 \pm 2,20$ мкЕ/10 000 кл. ($p < 0,001$). У больных со среднетяжёлым течением гриппа активность никотинамидадениндинуклеотид- и никотинамидадениндинуклеотидфосфатзависимых глутаматдегидрогеназ была достоверно выше по сравнению со здоровыми: $63,67 \pm 5,32$ и $0,34 \pm 0,06$ мкЕ/10 000 кл., $1,45 \pm 0,18$ и $0,11 \pm 0,02$ мкЕ/10 000 кл. соответственно ($p < 0,001$). Активность никотинамидадениндинуклеотидзависимой малатдегидрогеназы у больных была равна $86,46 \pm 12,30$ мкЕ/10 000 кл. (в контрольной группе $84,16 \pm 13,70$ мкЕ/10 000 кл.), а никотинамидадениндинуклеотидфосфатзависимой малатдегидрогеназы — $1,34 \pm 0,25$ мкЕ/10 000 кл. (в контроле $0,33 \pm 0,07$ мкЕ/10 000 кл., $p < 0,001$). Активность глутатионредуктазы также была выше в группе больных среднетяжёлой формой гриппа: $5,86 \pm 0,25$ мкЕ/10 000 кл. при величине у здоровых лиц $1,28 \pm 0,30$ мкЕ/10 000 кл. ($p < 0,001$).

В группе больных с тяжёлым течением гриппа активность почти всех (за исключением глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы) ферментов была выше, чем при среднетяжёлом течении заболевания.

Вывод. В разгар заболевания отмечена разнонаправленность изменения активности реакций пентозофосфатного цикла и гликолиза. При высокой функциональной нагрузке на клетки происходит значительное снижение интенсивности реакций начального этапа цикла трикарбоновых кислот, что уменьшает энергетическую эффективность цикла, а интенсивное поступление метаболитов для снабжения цикла трикарбоновых кислот субстратами аминокислотного обмена обеспечивает усиленный транспорт аминокислот в лимфоциты.

Ключевые слова: грипп, лимфоциты, метаболические процессы, активность внутриклеточных ферментов.

METABOLIC CHANGES IN THE LYMPHOCYTES DURING INFLUENZA *I.V. Sergeeva, N.I. Kamzalakova, E.P. Tikhonova, G.V. Bulygin. Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia.* **Aim.** To assess the nature and intensity of metabolic processes in lymphocytes of patients with influenza according to the activity of intracellular enzymes in comparison to the severity of the disease. **Methods.** Determined were the enzymatic parameters of lymphocytes of 45 patients aged 18 to 42 years with a diagnosis of «influenza». Two groups of patients were formed: with moderate (24 patients) and severe (21 patients) course of the disease. Used as controls were the values the activity of intracellular enzymes of lymphocytes of 37 practically healthy individuals of comparable age. **Results.** In patients with a moderately severe course of the influenza compared with the controls noted was a significant increase in activity of glucose-6-phosphate dehydrogenase (3.17 ± 0.53 and 2.74 ± 0.31 mкE/10 000 cells, $p < 0.05$) and glycerol-3-phosphate dehydrogenase (57.33 ± 5.65 and 0.84 ± 0.16 mкE/10 000 cells respectively, $p < 0.001$). The activity of lactate dehydrogenase was lower in patients than in controls (0.40 ± 0.08 and 0.84 ± 0.08 mкE/10 000 cells respectively, $p < 0.001$). Indicators of nicotinamide adenine dinucleotide and nicotinamide adenine dinucleotide phosphate dependant isocitrate dehydrogenases in lymphocytes of patients were lower than in the controls: the first indicator in the patients was 0.17 ± 0.02 mкE/10 000 cells, in controls — 1.95 ± 0.25 mкE/10 000 cells ($p < 0.001$), and for the second indicator these values were respectively 0.09 ± 0.01 and 31.02 ± 2.20 mкE/10 000 cells ($p < 0.001$). In patients with a moderately severe course of influenza the activity of nicotinamide adenine dinucleotide and nicotinamide adenine dinucleotide phosphate dependant glutamate dehydrogenases was significantly higher compared with healthy individuals: 63.67 ± 5.32 and 0.34 ± 0.06 mкE/10 000 cells, 1.45 ± 0.18 and 0.11 ± 0.02 mкE/10 000 cells respectively ($p < 0.001$). The activity of nicotinamide adenine dinucleotide dependant malate dehydrogenase in patients was equal to 86.46 ± 12.30 mкE/10 000 cells (in the control group 84.16 ± 13.70 mкE/10 000 cells), and the activity of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate dependant malate dehydrogenase was equal to 1.34 ± 0.25 mкE/10 000 cells (in the control group 0.33 ± 0.07 mкE/10 000 cells, $p < 0.001$). The activity of glutathione reductase was also higher in patients with the moderately severe course of the influenza: 5.86 ± 0.25 mкE/10 000 cells, while the value in healthy individuals was 1.28 ± 0.30 mкE/10 000 cells ($p < 0.001$). In the group of patients with a severe course of influenza the activity of almost all (except for glucose-6-phosphate dehydrogenase) enzymes was higher than during the moderately severe course of disease. **Conclusion.** At the peak of the diseases noted were opposite changes in the activity of reactions of the pentose phosphate cycle and glycolysis. With a high functional load on the cells there is a significant reduction in the intensity of the reactions of the initial phase of the tricarboxylic acid cycle, which reduces the energy efficiency of the cycle, while the intense influx of metabolites to supply the tricarboxylic acid cycle with substrates of the amino acid metabolism provides enhanced transport of amino acids into the lymphocytes. **Keywords:** influenza, lymphocytes, metabolic processes, activity of intracellular enzymes.

По оценкам Всемирной Организации Здравоохранения, гриппоподобными заболеваниями ежегодно в мире болеют до 100 млн человек [5, 6, 8-10]. Удельный вес гриппа и острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) среди всех инфекционных болезней в России составляет 90%.

В патогенезе ОРВИ, в том числе гриппа, существенную роль играют иммунные нарушения. При этом ряд авторов расценивают изменения в иммунной системе при ОРВИ как адаптационные реакции на воздействие вирусов [1-3, 9]. Активация лимфоцитов и формирование адекватного противовирусного иммунного ответа сопровождается изменениями внутриклеточного метаболизма, в частности активности ферментов [4, 7].

Цель работы — оценить характер и интенсивность изменений метаболизма в лимфоцитах больных гриппом по активности внутриклеточных ферментов в сопоставлении с тяжестью течения болезни.

В исследование были включены 45 больных в возрасте от 18 до 42 лет с диагнозами «грипп А (H0N1)», «грипп А (H1N1)» и «грипп А (H2N2)», которые устанавливали в условиях специализированного стационара на основании клинико-эпидемиологических данных. Диагноз гриппа подтверждён у 51% больных методом иммуноферментного анализа и реакцией торможения гемагглютинации, а генетический материал вирусом определяли в крови методом полимеразной цепной реакции. За диагностически достоверное принимали увеличение оптической плотности на 0,5 ед. и более по данным иммуноферментного анализа в динамике заболевания и 4-кратное нарастание титров антител в реакции торможения гемагглютинации.

Верификацию диагноза проводили с учётом клинической симптоматики и эпидемиологических данных: контакта с больным гриппом, выраженности гипертермического, интоксикационного синдромов и катаральных явлений верхних дыхательных путей, наличия осложнений, выраженности сдвигов в гемограмме.

У всех больных заболевание начиналось остро с повышения температуры тела, симптомов интоксикации и катаральных явлений за 3-4 дня до поступления в стационар. Симптомы интоксикации оценивали по жалобам на выраженность головной боли, головокружения, слабости, озноба, миалгий. Слабость и снижение работоспособности отмечены у 100% обследуемых. На интенсив-

ную головную боль жаловались 37 (82,2%) пациентов, миалгии и артралгии отмечали 24 (53,3%) пациента.

Катаральные явления у всех больных проявлялись в виде заложенности носа, умеренной гиперемии ротоглотки с вирусной зернистостью задней стенки глотки. Першение в горле отмечал 31 (69%) пациент.

У 6 (13,3%) больных тяжёлое течение было обусловлено развитием пневмонии. Другим важным фактором, влияющим на тяжесть инфекционного процесса, было наличие осложнений со стороны ЛОР-органов: у 9 (20%) пациентов диагностирован синусит (гайморит, фронтит), у 1 (2,2%) — гнойный отит, у 21 (46,7%) — трахеобронхит.

Длительность заболевания рассчитывали от момента появления первых симптомов до их исчезновения и выписки из стационара. В среднем этот показатель составил $13,5 \pm 0,7$ дня.

У 25 (55,6%) больных в остром периоде заболевания зарегистрирована лейкопения в общем анализе крови, у остальных — лейкоцитоз. Палочкоядерный сдвиг лейкоцитарной формулы отмечен у 36 (80%), увеличение скорости оседания эритроцитов — у 29 (64,4%) пациентов при поступлении в стационар.

Активность ферментов определяли в лимфоцитах, выделенных из периферической крови больных гриппом в течение первых суток после поступления на стационарное лечение (4-5-й день заболевания). Больные были разделены на две группы: со среднетяжёлым (24 пациента) и тяжёлым (21 пациент) течением гриппа. В качестве контрольных показателей использовали значения активности внутриклеточных ферментов лимфоцитов 37 практически здоровых людей сопоставимого возраста, полученные нами ранее.

У всех больных в лимфоцитах, выделенных из венозной крови на градиенте плотности фиколю-верографина, биolumинесцентным методом с использованием бактериальной люциферазы проводили определение активности внутриклеточных ферментов. Определяли активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ), глицерол-3-фосфатдегидрогеназы (ГЗФДГ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), никотинамидадениндинуклеотид(НАД)- и никотинамидадениндинуклеотидфосфат(НАДФ)-зависимой изоцитратдегидрогеназы (НАДИЦДГ и НАДФИЦДГ), НАД- и НАДФ-зависимой глутаматдегидрогеназы (НАДГДГ и

Активность ферментов (мкЕ/10 000 кл.) в лимфоцитах больных с разными вариантами течения гриппа (M±m)

Ферменты	Контроль (n=37)	Грипп средней тяжести (n=24)	Тяжелое течение гриппа (n=21)
	1	2	3
Г6ФДГ	2,74±0,31	3,17±0,53, p ₁ <0,05	2,75±0,35
Г3ФДГ	0,84±0,16	57,33±5,65, p ₁ <0,001	113,38±14,30, p ₁ <0,001, p ₂ <0,001
ЛДГ	0,84±0,08	0,40±0,08, p ₁ <0,001	1,23±0,19, p ₂ <0,001
НАДИЦДГ	1,95±0,25	0,17±0,02, p ₁ <0,001	0,45±0,08, p ₁ <0,001, p ₂ <0,001
НАДФИЦДГ	31,02±2,20	0,09±0,01, p ₁ <0,001	0,30±0,05, p ₁ <0,001, p ₂ <0,001
НАДГДГ	0,34±0,06	63,67±5,32, p ₁ <0,001	121,42±16,53, p ₁ <0,001, p ₂ <0,001
НАДФГДГ	0,11±0,02	1,45±0,18 p ₁ <0,001	7,51±0,87 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
НАДМДГ	21,62±1,69	86,46±12,30, p ₁ <0,001	111,20±8,79, p ₁ <0,001, p ₂ <0,001
НАДФМДГ	0,33±0,07	1,34±0,25, p ₁ <0,001	3,72±0,42, p ₁ <0,001, p ₂ <0,001
ГР	1,28±0,30	5,86±0,25, p ₁ <0,001	7,87±0,57, p ₁ <0,001, p ₂ <0,001

Примечание: p₁, p₂ – статистическая достоверность различий с показателем соответствующего столбца; M±m – среднegrупповые показатели (M) и ошибка средней (m); Г6ФДГ – глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа; Г3ФДГ – глицерол-3-фосфатдегидрогеназа; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; НАД – никотинамидадениндинуклеотид; НАДФ – никотинамидадениндинуклеотидфосфат; НАДИЦДГ и НАДФИЦДГ – НАД- и НАДФ-зависимая изоцитратдегидрогеназа; НАДГДГ и НАДФГДГ – НАД- и НАДФ-зависимая глутаматдегидрогеназа; НАДМДГ и НАДФМДГ – НАД- и НАДФ-зависимая малатдегидрогеназа; ГР – глутатионредуктаза.

НАДФГДГ), НАД- и НАДФ-зависимой малатдегидрогеназы (НАДМДГ и НАДФМДГ), а также глутатионредуктазы (ГР).

Полученные в результате исследований данные были статистически обработаны с применением пакета прикладных программ «Statistica 6.0». В связи с тем, что распределение показателей активности внутриклеточных ферментов отличалось от нормального, оценку достоверности различий проводили с помощью U-критерия Манна-Уитни.

Выявлены разнонаправленные изменения внутриклеточных метаболических показателей лимфоцитов больных в разгаре заболевания по сравнению с соответствующими параметрами практически здоровых людей контрольной группы (табл. 1).

Отмечено достоверное повышение активности двух ферментов, ассоциирован-

ных с гликолизом (Г6ФДГ и Г3ФДГ), у больных гриппом по сравнению с контролем: активность Г6ФДГ составила соответственно 3,17±0,53 и 2,74±0,31 мкЕ/10 000 кл. (p <0,05), а Г3ФДГ – 57,33±5,65 и 0,84±0,16 мкЕ/10 000 кл. (p <0,001). В то же время активность ещё одного фермента этого цикла – ЛДГ – у больных оказалась ниже, чем у обследованных контрольной группы: 0,40±0,08 и 0,84±0,08 мкЕ/10 000 кл. соответственно (p <0,001).

В отношении ферментов цикла трикарбоновых кислот (ЦТК) и ассоциированных с ним реакций также отмечены разнонаправленные изменения по сравнению с контролем. Показатели в лимфоцитах активности НАДИЦДГ и НАДФИЦДГ, катализирующих реакции начального этапа цикла Кребса, у больных были ниже, чем в контроле: первый у больных составил 0,17±0,02 мкЕ/10 000 кл., в контроле –

1,95±0,25 мкЕ/10 000 кл. ($p < 0,001$), а для второго эти значения составили соответственно 0,09±0,01 и 31,02±2,20 мкЕ/10 000 кл. ($p < 0,001$). Следующие два фермента, связывающие между собой метаболизм аминокислотного обмена и ЦТК, — НАДГДГ и НАДФГДГ — были достоверно более активными у больных со среднетяжёлым течением гриппа. Показатели НАДГДГ у больных и здоровых были соответственно 63,67±5,32 и 0,34±0,06 мкЕ/10 000 кл. ($p < 0,001$), а НАДФГДГ — 1,45±0,18 и 0,11±0,02 мкЕ/10 000 кл. ($p < 0,001$). Метаболические реакции заключительного этапа ЦТК, катализируемые НАДМДГ и НАДФМДГ, также определялись на более высоком уровне в лимфоцитах больных. Активность НАДМДГ у них была равна 86,46±12,30 мкЕ/10 000 кл. (в контрольной группе — 84,16±13,70 мкЕ/10 000 кл.), а НАДФМДГ — 1,34±0,25 мкЕ/10 000 кл. (в контроле — 0,33±0,07 мкЕ/10 000 кл., $p < 0,001$).

Активность ГР также была выше в группе больных среднетяжёлой формой гриппа: 5,86±0,25 мкЕ/10 000 кл. при величине у здоровых людей 1,28±0,30 мкЕ/10 000 кл. ($p < 0,001$).

При тяжёлом течении гриппа с последующими осложнениями в лимфоцитах больных отмечены схожие метаболические реакции (см. табл. 1).

Таким образом, при среднетяжёлом течении гриппа у пациентов возникают определённые особенности внутриклеточного метаболизма лимфоцитов. В 68,3 раза более активно, чем у здоровых, осуществляется пополнение гликолиза субстратами благодаря липидному обмену, что, вероятно, и обеспечивает возможность более интенсивного «оттока» субстратов на пентозофосфатный путь; однако активность реакции, перерабатывающей лактат в пируват, у них ниже. Активность реакций начального этапа ЦТК в лимфоцитах больных в десятки раз ниже, что, по-видимому, и становится причиной дополнительного привлечения субстратов с аминокислотного обмена через реакции, катализируемые НАДГДГ и НАДФГДГ, для сохранения возможностей цикла по синтезу макроэргов. Это не вполне рациональное использование аминокислот, предназначенных для обеспечения энергетических, синтетических и пластических потребностей клеток, должно поддерживаться более интенсивным их поступлением в лимфоциты извне. Этим можно объяснить высокий

показатель ГР, которая не только поддерживает возможности глутатионовой антиоксидантной защиты, но и осуществляет активный транспорт аминокислот в иммунокомпетентных клетках.

Такое компенсаторное восполнение субстратов в ЦТК видится оправданным с точки зрения поддержки функциональных возможностей лимфоцитов и реакции заключительного, наиболее эффективного по синтезу аденозинтрифосфата этапа цикла у больных. Показатель НАДМДГ у пациентов с гриппом выше в 4 раза, а НАДФМДГ — в 4,1 раза по сравнению с контролем, то есть повышены как синтез аденозинтрифосфата, так и объём субстратов ЦТК на гликолиз реакцией малат-пируват, а более высокое количество последнего становится фактором, снижающим активность реакции лактат-пируват.

В лимфоцитах больных с тяжёлым течением гриппа сохраняются во многом подобные закономерности в соотношении величин большинства ферментных показателей с уровнем их контрольных значений. Тяжёлый вариант течения патологического процесса сопровождается более выраженной интенсификацией ряда внутриклеточных реакций ЦТК и изменением соотношения активности двух ферментов начального этапа ЦТК: активности НАДИЦДГ и НАДФИЦДГ в лимфоцитах больных второй группы была ближе к показателям контрольной группы. Если активность ГЗФДГ, подобно показателям ферментов ЦТК, продолжала повышаться с увеличением степени тяжести заболевания, то для ЛДГ отмечена обратная тенденция: активность этого фермента резко повышалась как по сравнению с группой больных со среднетяжёлым течением заболевания ($p < 0,001$), так и по сравнению с группой контроля (в 1,5 раза, однако разница с контролем по U-критерию недостоверна). Активность же Г6ФДГ не отличалась от показателя контрольной группы и была ниже, чем в группе со среднетяжёлым течением заболевания. Вероятно, это обстоятельство может быть одним из факторов, определяющих тяжесть течения гриппа.

ВЫВОДЫ

1. В разгар заболевания отмечена разнонаправленность изменения активности реакций пентозофосфатного цикла и гликолиза.
2. При высокой функциональной нагрузке

ке на клетки происходит значительное снижение интенсивности реакций начального этапа цикла трикарбоновых кислот, что уменьшает энергетическую эффективность цикла, а интенсивное поступление метаболитов для снабжения цикла трикарбоновых кислот субстратами аминокислотного обмена обеспечивает усиленный транспорт аминокислот в лимфоциты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Булыгин Г.В., Казакова Г.Н., Каспаров Э.В. Особенности структурно-метаболических параметров Т- и В-лимфоцитов здорового человека и при некоторых патологических состояниях. — Красноярск: Сибирь, 1998. — 127 с.
2. Булыгин Г.В., Камзалакова Н.И., Андрейчиков А.В. Метаболические основы регуляции иммунного ответа. — Новосибирск: СО РАМН, 1999. — 346 с.
3. Бурместер Г.Р., Пецутто А. Наглядная иммуно-

логия. — М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2007. — 320 с.

4. Гаврилов А.В. Цитохомия липидов нейтрофильных лейкоцитов периферической крови у больных гриппом А (H3N2) // Бюлл. физиол. и патол. дыхания. — 2006. — №22. — С. 36-39.
5. Деева Э.Г. Грипп. На пороге пандемии: руководство для врачей. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 208 с.
6. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. — М.: МИА, 2003. — 604 с.
7. Лискова Е.В. Клиника гриппа в современный период // Мед. альм. — 2011. — №4. — С. 112-114.
8. Мазуркова Н.А. Иммуногенные свойства синтетических пептидных фрагментов гемоглобина вируса гриппа А/H3N2 // Междун. ж. прикладн. и фундаментальн. исслед. — 2011. — №5. — С. 10-102.
9. Осидак Л.В. Острые респираторные инфекции у детей и подростков: практическое руководство для врачей, 3-е изд., доп. — СПб.: ИнформМед, 2010. — 216 с.
10. Пальцев М.А., Черпахина Н.Е. Постинфекционный клинко-иммунологический синдром: основы этиопатогенеза и стратегия иммуногенодиагностики // Вестн. РАМН. — 2009. — №10. — С. 25-31.

УДК 616.155.392-006.44: 616.36-005.4: [615.273.2:615.357+615.385]

Т06

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СЫВОРОТОЧНОГО ЭРИТРОПОЭТИНА ПРИ КОРРЕКЦИИ АНЕМИИ ПРЕПАРАТАМИ РЕКОМБИНАНТНОГО ЭРИТРОПОЭТИНА У ПАЦИЕНТОВ С ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Николай Александрович Романенко, Марина Владимировна Беркос, Станислав Семёнович Бессмельцев, Надежда Александровна Потихонова, Кудрат Мугутдинович Абдулкадыров*

*Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии
Федерального медико-биологического агентства, г. Санкт-Петербург*

Реферат

Цель. Оценка прогностической значимости исходного содержания эндогенного эритропоэтина в сыворотке крови у пациентов с лимфопрولیферативными заболеваниями при использовании для коррекции анемии препаратов рекомбинантного эритропоэтина.

Методы. Под нашим наблюдением находились 69 пациентов с лимфопрولیферативными заболеваниями (хроническим лимфолейкозом, индолентными формами неходжкинских лимфом и множественной миеломой) в сочетании с анемией, возраст от 24 до 81 года. Лечение рекомбинантным эритропоэтином проводили в первой группе (48 больных), вторую (контрольную) группу составил 21 пациент без терапии рекомбинантным эритропоэтином. У всех больных концентрация гемоглобина была снижена до 37-100 г/л.

Результаты. Положительный ответ на терапию рекомбинантным эритропоэтином в течение 6-16 нед зарегистрирован у 30 из 48 больных, получавших эпоэтин альфа (62,5%, $p < 0,05$). Ежемесячный рост содержания гемоглобина составил $19,1 \pm 14,4$ г/л, в то время как у больных, не ответивших на терапию, — $2,1 \pm 4,3$ г/л. В контрольной группе пациентов, не получавших препараты рекомбинантного эритропоэтина, ежемесячный прирост гемоглобина составил $2,0 \pm 4,4$ г/л, что так же, как в группе не ответивших на рекомбинантный эритропоэтин, существенно ниже ($p < 0,01$), чем у больных с положительным ответом. В контрольной группе увеличение содержания гемоглобина ≥ 20 г/л в течение 20 нед отмечено лишь у 5 из 21 (23,4%) пациента.

Сниженное количество эндогенного эритропоэтина выявлено у 28 (58,3%) больных, а повышенное и соответствующее выраженности анемии — у 20 (41,7%). Установлена обратная корреляция между положительным ответом на терапию рекомбинантным эритропоэтином и исходным уровнем эндогенного эритропоэтина ($r = -0,36$, $n = 48$, $p < 0,05$). Положительный эффект эпоэтина альфа наблюдали значительно чаще у больных с низким количеством сывороточного эритропоэтина [из 28 ответили 22 (78,6%) больных, $p < 0,01$], чем у пациентов с высоким его уровнем [из 20 ответили на лечение лишь 8 (40%) больных, $p > 0,05$].

Вывод. Низкое содержание эндогенного эритропоэтина предполагает положительный ответ на препараты рекомбинантного эритропоэтина и поэтому может быть использовано в качестве одного из предикторов ответа; при высоком (свыше 500 мМЕ/мл) уровне эндогенного эритропоэтина ответ возникает крайне редко; промежуточное количество эритропоэтина (130-500 мМЕ/мл) также может быть основанием для назначения рекомбинантного эритропоэтина.