

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. Цитохония 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 алергология. — 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  $\geq 20$  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.

**Ключевые слова:** эритропоэтин, препараты рекомбинантного эритропоэтина, лимфопролиферативные заболевания.

**PROGNOSTIC VALUE OF SERUM ERYTHROPOIETIN IN THE CORRECTION OF ANEMIA USING RECOMBINANT ERYTHROPOIETIN DRUGS IN PATIENTS WITH LYMPHOPROLIFERATIVE DISEASES**

*N.A. Romanenko, M.V. Berkos, S.S. Bessmeltsev, N.A. Potikhonova, K.M. Abdulkadyrov. Russian Scientific Research Institute of Hematology and Transfusiology of the Federal Medical and Biological Agency, Saint-Petersburg, Russia.* **Aim.** To evaluate the prognostic significance of the baseline content of endogenous erythropoietin in the blood serum of patients with lymphoproliferative diseases while using recombinant erythropoietin drugs to correct the anemia. **Methods.** 69 patients with lymphoproliferative disorders (chronic lymphocytic leukemia, indolent forms of non-Hodgkins lymphoma and multiple myeloma) in combination with anemia, ages from 24 to 81 years, were under our observation. Treatment with recombinant erythropoietin was performed in the first group (48 patients), the second (control) group consisted of 21 patients without treatment with recombinant erythropoietin. In all patients the hemoglobin concentration was reduced to 37–100 g/l. **Results.** A positive response to treatment with recombinant erythropoietin for 6–16 weeks was noted in 30 out of 48 patients treated with epoetin alfa (62.5%,  $p < 0.05$ ). The monthly increase in hemoglobin level was  $19.1 \pm 14.4$  g/l, while in patients who were not responding to therapy –  $2.1 \pm 4.3$  g/l. In the control group of patients not receiving recombinant erythropoietin drugs the monthly increase in hemoglobin level was  $2.0 \pm 4.4$  g/l, which is the same as in the group who did not respond to recombinant erythropoietin and is significantly lower ( $p < 0.01$ ), than in patients with a positive response. In the control group, the increase in hemoglobin level  $> 20$  g/l during 20 weeks was observed only in 5 of 21 (23.4%) patients. A reduced level of endogenous erythropoietin was detected in 28 (58.3%) patients, while increased and correlating with the severity of anemia was detected in 20 (41.7%) patients. An inverse correlation was established between the positive response to treatment with recombinant erythropoietin and the baseline endogenous erythropoietin ( $r = -0.36$ ,  $n = 48$ ,  $p < 0.05$ ). The positive effect of epoetin alfa was observed more frequently in patients with low serum erythropoietin level [22 of 28 (78.6%) patients responded,  $p < 0.01$ ], than in patients with high erythropoietin level [only 8 out of 20 (40%) patients responded to treatment,  $p > 0.05$ ]. **Conclusion.** Low concentration of endogenous erythropoietin suggests a positive response to recombinant erythropoietin products and can therefore be used as one of the predictors of response; in cases of high (above 500 mIU/ml) levels of endogenous erythropoietin the response occurs very rarely; an intermediate level of erythropoietin (130–500 mIU/ml) may also be justified for the administration of recombinant erythropoietin. **Keywords:** erythropoietin, recombinant erythropoietin drugs, lymphoproliferative disease.

Лимфопролиферативные заболевания (ЛПЗ) – гетерогенная группа заболеваний опухолевой природы, часто сопровождающихся анемическим синдромом, который осложняет течение и ухудшает прогноз основного заболевания. Только в период диагностики ЛПЗ анемию выявляют у 30–60% больных, а химиотерапия (ХТ) увеличивает её частоту в 1,5–2 раза [8, 9, 12, 13]. Так, при множественной миеломе частота анемии на этапе диагностики составляет 56%, а в ходе ХТ – 77,4%, при неходжкинских лимфомах – 35 и 73,7%, при лимфоме Ходжкина – 22 и 54,5% соответственно [12, 13].

При анемическом синдроме больные предъявляют жалобы на общую слабость, повышенную утомляемость, головные боли, снижение умственной и физической активности, одышку, у пожилых пациентов нередко учащаются приступы стенокардии. Симптоматика анемии в значительной мере снижает качество жизни больных, приводя к депрессии, потере трудоспособности и дезадаптации в семейной и общественной жизни [4, 8]. Кроме того, анемия ухудшает прогноз солидных опухолей, множественной миеломы, лимфом и лейкозов. L. Mouillet и соавт. [9], изучив продолжительность жизни 1077 больных неходжкинскими лимфомами, установили, что медиана общей выживаемости у пациентов с анемией была существенно ниже и

составила 47 мес, в то время как у больных без анемии – 146 мес.

В большинстве случаев анемический синдром обусловлен сочетанием ряда патогенетических механизмов: (1) выраженной инфильтрацией костного мозга опухолевыми клетками и крайне низким содержанием эритроидных предшественников; (2) подавлением пролиферации эритроидных клеток провоспалительными цитокинами (фактором некроза опухолей альфа, интерлейкином-1, интерфероном  $\gamma$ ), в том числе за счёт уменьшения чувствительности рецепторов к эритропоэтину и снижения синтеза эндогенного эритропоэтина (ЭЭ); (3) сокращением периода жизни эритроцитов за счёт гемолиза; (4) нарушением утилизации железа за счёт повышения содержания белков острой фазы воспаления, в том числе ферритина и гепсидина, что приводит к функциональному дефициту железа в организме; (5) микрогеморагическим синдромом [4, 5, 11]. Однако, по мнению А. Osterburg и соавт. [10], важнейшее звено патогенеза анемического синдрома – снижение синтеза ЭЭ и чувствительности его рецепторов. Основываясь на этой гипотезе, можно предположить, что применение рекомбинантных эритропоэтинов (рЭПО) для лечения анемии у больных ЛПЗ приведёт к стимуляции клеток красного ростка костного мозга и быстрому восстановлению

Динамика показателей красной крови в процессе лечения анемии эпоэтином альфа

Группы больных	Концентрация гемоглобина, г/л		Количество эритроцитов, $\times 10^{12}/л$		Гематокрит, %	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Положительный ответ на рЭПО (n=30)	81,6 $\pm$ 16,7 (56–100)	128,2 $\pm$ 10,3 (119–157)	2,59 $\pm$ 0,60 (1,65–3,43)	3,89 $\pm$ 0,67 (3,51–5,19)	25,4 $\pm$ 5,2 (17,8–32,7)	38,5 $\pm$ 4,2 (38,6–46,2)
Отсутствие ответа на рЭПО (n=18)	79,9 $\pm$ 20,1 (37–100)	87,6 $\pm$ 23,9 (47–114)	2,43 $\pm$ 0,79 (1,27–3,69)	2,72 $\pm$ 0,86 (1,44–3,97)	23,1 $\pm$ 7,6 (10,5–33,3)	27,8 $\pm$ 7,0 (18,1–35,8)
Контрольная группа – без рЭПО (n=21)	88,6 $\pm$ 11,8 (46–100)	94,8 $\pm$ 14,2 (77–122)	2,81 $\pm$ 0,50 (1,61–3,33)	3,02 $\pm$ 0,63 (2,60–4,19)	28,9 $\pm$ 5,1 (13,5–30,4)	29,6 $\pm$ 8,0 (25,3–39,3)

Примечание: рЭПО – рекомбинантный эритропоэтин.

количества гемоглобина. Между тем, эффективность препаратов рЭПО составляет 60–75% [4]. Непонятным остаётся, какой категории пациентов с анемией показано лечение препаратами рЭПО и почему у одних больных есть эффект от терапии, стимулирующей эритропоэз, а у других он отсутствует.

Целью настоящего исследования было изучение прогностической значимости исходного уровня ЭЭ сыворотки крови больных ЛПЗ при использовании для коррекции анемии препаратов рЭПО.

Под нашим наблюдением находились 69 пациентов с ЛПЗ и анемией (возраст колебался от 24 до 81 года). Выделено две группы: первую группу составили 48 больных с различным исходным количеством ЭЭ, которым проводили лечение рЭПО, вторую группу (контрольную) – 21 пациент без терапии рЭПО. В группу пациентов, получавших препараты рЭПО, вошли больные хроническим лимфолейкозом (стадия С по Binet J., n=13), индолентными формами неходжкинских лимфом (III и IV стадии, n=14) и множественной миеломой (II и III стадии по Durie и Salmon, n=21), в контрольную – 21 пациент с множественной миеломой (II и III стадии). У всех больных, включённых в исследование, была анемия (концентрация гемоглобина от 37 до 100 г/л). Диагноз устанавливали на основании клинико-гематологических, морфологических, иммунологических, биохимических и других методов исследования согласно критериям Всемирной Организации Здравоохранения [15].

Длительность указанных заболеваний с момента диагностики колебалась от 3 до 156 мес. Период наблюдения за больными составлял от 3 до 18 мес. Все пациенты получали соответствующее нозологической форме

заболевания противоопухолевое лечение. В качестве препаратов рЭПО использовали эпоэтин альфа, 21 пациенту был назначен эральфон («Сотекс», Россия), а 27 – эпрекс («Янссен-Силаг», Швейцария). У 13 (27,1%) больных была выявлена тяжёлая анемия (концентрация гемоглобина составляла 37–80 г/л), им параллельно с назначением препаратов рЭПО переливали 2–9 единиц (512–2390 мл) эритроцитарной массы с целью повышения содержания гемоглобина до 80–90 г/л.

Перед назначением препаратов рЭПО оценивали показатели гемограммы и уровень сывороточного эритропоэтина. Количество эритропоэтина в сыворотке крови оценивали методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы для определения «BIOMERICA» (США). рЭПО назначали в соответствии с рекомендациями Национальной онкологической сети США, Американского общества гематологии и Американского общества клинической онкологии [7]: пациентам с анемией (содержание гемоглобина  $\leq 100$  г/л), предварительно получившим не менее 3 курсов ХТ. В исследование не включали больных с кровотечением, выраженным гемолизом (концентрация билирубина  $>30$  мкмоль/л), дефицитом железа или витамина  $B_{12}$ , активным воспалительным процессом. Эпоэтин альфа назначали из расчёта 150 МЕ/кг массы тела 3 раза в неделю подкожно (недельная доза 450 МЕ/кг) параллельно с курсами ХТ. Целевое содержание гемоглобина составляло 120 г/л. Положительным ответом на лечение считали ежемесячное повышение количества гемоглобина на 10 г/л. При быстром увеличении уровня гемоглобина (более 20 г/л в месяц) дозу препарата редуцировали на треть исходной. Лечение рЭПО прекращали при достижении целевого уровня гемоглобина или

Таблица 2

Динамика жалоб, предъявляемых больными (n=48) до и после терапии эпоэтином альфа

Жалобы	Исходное количество больных, предъявлявших жалобы, % (абс.)	Количество больных, предъявлявших жалобы после лечения, %
Слабость	72,9 (35)	41,7 (20)
Головокружение	43,8 (21)	23,1 (9)
Одышка при ходьбе	60,4 (29)	20,8 (10)
Боли в грудной клетке	52,1 (25)	20,8 (10)
Головная боль	47,9 (23)	22,9 (11)
Мелькание «мушек» перед глазами	12,5 (6)	0
Снижение работоспособности	70,8 (34)	54,2 (26)

Таблица 3

Зависимость концентрации эндогенного эритропоэтина (ЭЭ) в сыворотке крови от гематокрита и содержания гемоглобина

Гематокрит, % / концентрация гемоглобина, г/л	Гипотетическая концентрация ЭЭ, мМЕ/мл	Медиана концентрации ЭЭ у больных ЛПЗ с анемией, мМЕ/мл
Норма: $\geq 36-45$ / 120-140	5-30	—
30-33 / 100-110	50	30
27-30 / 90-100	100	50
24-27 / 80-90	180	99
21-24 / 65-80	300	110
18-21 / 50-65	450	265

Примечание: ЛПЗ — лимфопролиферативные заболевания.

отсутствии положительного эффекта в течение 8 нед, а также в случаях возникновения осложнений, вызванных препаратом (аллергическая реакция, неуправляемая артериальная гипертензия, тромбозы).

Статистическую обработку полученных результатов выполняли с использованием прикладных программ Microsoft Windows (Microsoft Excel 2003) и «Statistica 5.0». Статистически значимыми считали значения  $p < 0,05$ .

Положительный ответ на терапию рЭПО в течение 6–16 нед зарегистрирован у 30 из 48 больных, получавших эпоэтин альфа (62,5%,  $p < 0,05$ ). При этом у пациентов достоверно возросли показатели красной крови (табл. 1). Ежемесячный рост концентрации гемоглобина составил  $19,1 \pm 14,4$  г/л, в то время как у больных, не ответивших на терапию рЭПО, —  $2,1 \pm 4,3$  г/л. В контрольной группе пациентов, не получавших препараты рЭПО, ежемесячный прирост гемоглобина составил  $2,0 \pm 4,4$  г/л, что также, как в группе не ответивших на рЭПО, существенно ниже ( $p < 0,01$ ), чем у больных с положительным ответом. В контрольной группе увеличение содержания гемоглобина  $\geq 20$  г/л в течение 20 нед отмечено лишь у 5 (23,4%) из 21 пациента. Кроме того, на 2–3-й неделе лечения эпоэтином альфа констатировали достоверное повышение числа ретикулоцитов с  $33,2 \pm 23,7 \times 10^9$ /л до  $85,6 \pm 59,2 \times 10^9$ /л ( $p < 0,01$ ), в то время как в контрольной группе разницы не выявлено ( $31,0 \pm 14,8 \times 10^9$ /л и  $29,9 \pm 19,1 \times 10^9$ /л соответственно,  $p > 0,05$ ).

На фоне терапии препаратами рЭПО улучшилось общее состояние больных, сократилось количество жалоб, связанных непосредственно с анемией (табл. 2).

С целью выяснения прогностической значимости содержания ЭЭ в сыворотке крови у больных ЛПЗ был изучен его исходный уровень. У больных ЛПЗ с анемией была отмечена значительная его вариабельность (от 2,8 до 1810,0 мМЕ/мл при норме 5–30 мМЕ/мл) [2, 4]. У пациентов с ЛПЗ содержание ЭЭ было в целом ниже должностного при соответствующей тяжести анемии (табл. 3). Так, сниженное количество эритропоэтина в сыворотке крови зарегистрировано у 28 (58,3%) больных, а повышенное и соответствующее выраженности анемии — у 20 (41,7%). Нами также была установлена обратная корреляция между положительным ответом на терапию рЭПО и исходным уровнем ЭЭ ( $r = -0,36$ ,  $n = 48$ ,  $p < 0,05$ ), поэтому и положительный ответ на эпоэтин альфа возникал значительно чаще у больных с низким количеством сывороточного эритропоэтина [из 28 ответили 22 (78,6%) больных,  $p < 0,01$ ], чем у пациентов с высоким уровнем ЭЭ [из 20 ответили на лечение лишь 8 (40%) больных,  $p > 0,05$ ].

Для удобства оценки такого прогностического фактора, как содержание ЭЭ, всех больных разделили на три группы и сравнили результаты терапии (табл. 4). В первую группу вошли пациенты с низким уровнем ЭЭ ( $< 130$  мМЕ/мл), во вторую — с промежуточным (130–500 мМЕ/мл), в третью — с высоким ( $> 500$  мМЕ/мл).

Таблица 4

**Терапевтический ответ на лечение эпоэтином альфа у больных в зависимости от исходного количества эндогенного эритропоэтина (ЭЭ)**

Группы больных в зависимости от содержания ЭЭ	Содержание ЭЭ, мМЕ/мл	Количество больных с положительным ответом, % (абс.)
Первая группа (n=25): ЭЭ <130 мМЕ/мл	39,3±37,6 (2,8-129)	80,0* (20 из 25)
Вторая группа (n=11): ЭЭ 130-500 мМЕ/мл	265±107 (131-428)	63,6 (7 из 11)
Третья группа (n=12): ЭЭ >500 мМЕ/мл	1016±561 (510-1810)	25,0 (3 из 12)
Все группы (n=48)	323±479 (2,8-1810)	62,5 (30 из 48)

Примечание: \*статистически значимо (p <0,01).

Как видно из табл. 4, положительный ответ на терапию, стимулирующую эритропоэз, у больных с низким уровнем ЭЭ (<130 мМЕ/мл) развивался достоверно чаще, чем у пациентов с высоким количеством ЭЭ (>500 мМЕ/мл): 80 и 25% соответственно (p <0,01). Больные с высоким уровнем сывороточного эритропоэтина имели результативность, аналогичную контрольной группе пациентов (25 и 23,8% соответственно, p >0,5). При концентрации сывороточного эритропоэтина 130-500 мМЕ/мл положительный ответ констатирован аналогично общей группе больных (63,6 и 62,5% соответственно). Удвоение дозы эпоэтина альфа при отсутствии эффекта от рЭПО (со 150 до 300 МЕ/кг 3 раза в неделю) у пациентов с количеством ЭЭ более 500 мМЕ/мл в нашем исследовании к существенному улучшению не привело: из 6 лишь 1 (16,7%) больной ответил на повышение дозы препарата.

В целом переносимость препаратов рЭПО была удовлетворительной. У 11 (36,7%) из 30 пациентов с положительным ответом по мере восстановления содержания гемоглобина произошло увеличение артериального давления более чем на 20 мм рт.ст., что потребовало дополнительного назначения гипотензивных препаратов. У 4 больных в течение первых 4 нед без трансфузий эритроцитов уровень гемоглобина повысился более чем на 20 г/л, что потребовало редуцировать дозу эпоэтина альфа на треть, и она составила 150 МЕ/кг 2 раза в неделю.

Лишь у 1 пациентки с фолликулярной лимфомой IVA стадии с сопутствующей гипертонической болезнью II степени на фоне быстрого (в течение 4 нед) повышения уровня гемоглобина (с 88 до 112 г/л) и повышения артериального давления (со 130/80 до 170/100 мм рт.ст.) произошло преходящее нарушение мозгового кровообращения (заторможенность, расстройство речи, парез левой верхней конечности). Эпоэтин альфа был отменён, усилена гипотензивная терапия, что позволило в течение 2 ч купировать основную неврологическую симптоматику. В последующие сутки проводилось лечение, назначенное неврологом, в результате которого все двигательные и речевые функции восстановились. Больная в течение 3 мес находилась под наблюдением, не получая ни ХТ, ни препараты рЭПО. За этот период у пациентки концентрация гемоглобина снизилась до 91 г/л. Лечение эпоэтином альфа под контролем артериального давления с постоянным приёмом гипотензивных препаратов было возобновлено в дозе 10 000 МЕ 2 раза в неделю с положительным результатом.

В зависимости от тяжести анемического синдрома у пациентов со злокачественными заболеваниями лимфатической ткани это нарушение корригируют переливаниями эритроцитарной массы и назначением препаратов рЭПО [4]. Последние существенно уменьшают объём трансфузионной терапии и риск осложнений, сопряжённых с переливаниями эритроцитов [1, 4]. Кроме того, препараты рЭПО высокоэффективны, редко вызывают осложнения, их можно применять в амбулаторных условиях [4, 8]. Однако эффективность препаратов рЭПО у пациентов со злокачественными заболеваниями лимфатической ткани составляет 60-75% [4], что подтвердили результаты нашего исследования (положительный ответ, то есть ежемесячное повышение содержания гемоглобина на 10-20 г/л, констатирован в 62,5% случаев). Для выявления групп пациентов, чувствительных и не чувствительных к терапии, стимулирующей эритропоэз, мы исследовали исходный уровень сывороточного эритропоэтина и сопоставили его с результативностью терапии эпоэтином альфа. Целесообразность использования такого фактора прогноза, как исходная концентрация ЭЭ, для предсказания ответа на терапию, стимулирующую эритропоэз,

основана на его роли в патогенезе анемии у больных ЛПЗ [2]. У пациентов с ЛПЗ, несмотря на анемию, часто выявляют не соответствующее степени выраженности анемии образование ЭЭ. Низкий уровень эритропоэтина у этих больных связан с подавлением его синтеза провоспалительными цитокинами, которые при опухолевых заболеваниях секретируются клетками иммунной системы в несколько раз интенсивнее, чем в норме [3]. Аналогично и в нашем исследовании у большинства больных было выявлено низкое содержание ЭЭ по сравнению с гипотетическим (при соответствующей степени тяжести анемии). Следовательно, пациенты, имеющие низкий уровень ЭЭ, в основном отвечают на препараты рЭПО в отличие от больных с высокой концентрацией ЭЭ. По этой причине рядом исследователей было предложено использовать исходное количество ЭЭ в качестве фактора прогнозирования ответа на терапию, стимулирующую эритропоэз [6, 14].

Отмечено, что низкий уровень сывороточного эритропоэтина, не соответствующий тяжести анемии больного, ассоциируется с большей эффективностью препаратов рЭПО. Соотношение фактического к гипотетическому (предполагаемому при данной степени тяжести анемии) уровню ЭЭ  $< 0,9$  существенно чаще ассоциируется с положительным ответом [4]. В ходе нашего исследования у пациентов с ЛПЗ и анемией обнаружена широкая вариабельность исходного содержания ЭЭ. Однако высокий уровень эритропоэтина ( $> 500$  мМЕ/мл) выявлен лишь у 25% больных. В этой группе положительный ответ зарегистрирован у 25%, что сопоставимо с группой пациентов, не получавших рЭПО (23,8%). Положительный ответ у больных контрольной группы и с высоким количеством ЭЭ (23,8 и 25% соответственно) получен не за счёт стимулирующего эффекта эритропоэтина, а в результате редукции объёма опухолевых клеток ХТ-лечением с восстановлением эритроидного ростка костного мозга. Также восстановление концентрации гемоглобина могло быть обусловлено и снижением синтеза провоспалительных цитокинов в ходе противоопухолевого лечения в ответ на уменьшение опухолевой массы. В свете этого больным, имеющим содержание ЭЭ более 500 мМЕ/мл, не следует использовать для коррекции анемии препараты рЭПО. Иная ситуация наблюдалась в группе больных с низким уровнем сывороточного эрит-

ропозтина (менее 130 мМЕ/мл). Такие показатели эритропоэтина соответствуют анемии с концентрацией гемоглобина 90–100 г/л, что для большинства пациентов является низким. Следовательно, этой группе больных показано назначение препаратов рЭПО, так как вероятность положительного ответа у них высока. Данное предположение было подтверждено в нашем исследовании: у 80% больных, имевших уровень ЭЭ от 2,8 до 129 мМЕ/мл, достигнут отчётливый положительный ответ.

Наиболее сложным оказался подбор терапии для промежуточной группы пациентов, имеющей концентрацию сывороточного эритропоэтина 130–500 мМЕ/мл. Среди этих больных положительный ответ на рЭПО отмечен в 63,6% случаев, поэтому, на наш взгляд, при таком содержании ЭЭ назначение препаратов рЭПО оправдано.

Отметим, что при отсутствии эффекта терапии, стимулирующей эритропоэз, в стандартной дозе повышение её в 2 раза (со 150 до 300 МЕ/кг 3 раза в неделю) в нашем исследовании к существенному улучшению результативности не привело: из 6 лишь 1 (16,7%) больной ответил на удвоение дозы рЭПО. Возможно, положительный ответ у данного больного связан не с повышением дозы препарата, а с более продолжительным (16 нед) временем назначения эпоэтина альфа, постепенным уменьшением объёма опухолевых клеток и восстановлением эритроидного ростка костного мозга под действием противоопухолевой ХТ. Отсутствие положительного ответа на терапию, стимулирующую эритропоэз, у пациентов, в том числе получивших удвоенную дозу рЭПО, связано с иным механизмом развития анемии, который обусловлен не сниженным синтезом ЭЭ, а низкой чувствительностью рецепторов, воспринимающих эритропоэтин, что наблюдают при выраженной их супрессии провоспалительными цитокинами [4, 11]. У такой категории больных часто отмечают адекватное повышение количества ЭЭ в ответ на снижение уровня гемоглобина и отсутствие эффекта от препаратов рЭПО.

## ВЫВОДЫ

1. В представленном исследовании показана прогностическая значимость исходного содержания сывороточного эритропоэтина у пациентов с ЛПЗ и анемией, получающих рЭПО.

2. Низкий уровень ЭЭ предполагает положительный ответ на препараты рЭПО, поэтому может быть использован в качестве одного из предикторов ответа. При высоком содержании ЭЭ, превышающем 500 мМЕ/мл, ответ возникает крайне редко. При промежуточных значениях сывороточного эритропоэтина (130–500 мМЕ/мл) ответ на рЭПО несколько хуже, чем при низкой концентрации ЭЭ (<130 мМЕ/мл), но гораздо лучше, чем при высоком уровне ЭЭ, что также может быть основанием для назначения рЭПО.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бессмельцев С.С., Романенко Н.А., Абдулкадыров К.М. Современные подходы к лечению анемии у больных с онкогематологическими заболеваниями // *Соврем. онкол.* — 2010. — Т. 12, №1. — С. 70–75.
2. Павлов А.Д., Морицакова Е.Ф., Румянцев А.Г. Эритропоз, эритропозин, железо. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 304 с.
3. Поспелова Т.И., Лямкина А.С. Уровень цитокинов (интерлейкина-1 $\beta$ , фактора некроза опухолей  $\alpha$ , интерферона  $\gamma$ , интерлейкина-6) у больных лимфопролиферативными заболеваниями с анемическим синдромом. — Новосибирск: НГМУ, 2008. — С. 97–114.
4. Романенко Н.А., Абдулкадыров К.М. Патогенетическая коррекция анемии эритропозстимулирующими препаратами у больных лимфопролиферативными заболеваниями // *Онкогематология.* — 2011. — №3. — С. 39–49.
5. Цветаева Н.В., Левина А.А., Мамукова Ю.И. Основы регуляции обмена железа // *Клин. онкогематол.* — 2010. — Т. 3, №3. — С. 278–283.
6. Han B., Shi Y.K., Zhu J. et al. Study on serum erythropoietin levels in patients with hematologic malignancies // *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi.* — 2006. — Vol. 27, N 8. —

P. 543–545.

7. Henry D.H. Guidelines and recommendations for the management of anemia in patients with lymphoid malignancies // *Drugs.* — 2007. — Vol. 67, N 2. — P. 175–194.
8. Mittelman M. The implications of anemia in multiple myeloma // *Clin. Lymphoma.* — 2003. — Vol. 4, suppl. 1. — P. 23–29.
9. Moullet I., Salles G., Ketterer N. et al. Frequency and significance of anemia in non-Hodgkin's lymphoma patients // *Ann. Oncol.* — 1998. — Vol. 9. — P. 1109–1115.
10. Osterborg A., Boogaerts M.A., Cimino R. et al. Recombinant human erythropoietin in transfusion-dependent anemic patients with multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma — a randomized multicenter study. The European Study Group of Erythropoietin (Epoetin Beta). Treatment in multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma // *Blood.* — 1996. — Vol. 87, N 7. — P. 2675–2682.
11. Pierce C.N., Larson D.F. Inflammatory cytokine inhibition of erythropoiesis in patients implanted with a mechanical circulatory assist device // *Perfusion.* — 2005. — Vol. 20, N 2. — P. 83–90.
12. Steurer M., Wagner H., Gastel G. Prevalence and management of anaemia in haematologic cancer patients receiving cyclic nonplatinum chemotherapy: results of a prospective national chart survey // *Wien Klin. Wochenschr.* — 2004. — Vol. 116, N 11–12. — P. 367–372.
13. Truong P.T., Parhar T., Hart J. et al. Population-based analysis of the frequency of anemia and its management before and during chemotherapy in patients with malignant lymphoma // *Am. J. Clin. Oncol.* — 2010. — Vol. 33, N 5. — P. 465–468.
14. Tsopra O.A., Ziros P.G., Lagadinou E.D. et al. Disease-related anemia in chronic lymphocytic leukemia is not due to intrinsic defects of erythroid precursors: a possible pathogenetic role for tumor necrosis factor- $\alpha$  // *Acta Haematol.* — 2009. — Vol. 121, N 4. — P. 187–195.
15. Vardiman J.W. The World Health Organization (WHO) classification of tumors of the hematopoietic and lymphoid tissues: an overview with emphasis on the myeloid neoplasms // *Chem. Biol. Interact.* — 2010. — Vol. 184, N 1–2. — P. 16–20.

УДК 617.7-007.681-072.1: 615.82

Т07

## ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМОЙ С ПОМОЩЬЮ МИОТЕРАПИИ

Артём Николаевич Коробицин\*

Казанская государственная медицинская академия,

Республиканская клиническая офтальмологическая больница, г. Казань

### Реферат

**Цель.** Оценка эффективности миотерапии, проводимой для стабилизации глаукомной оптической невропатии у больных первичной открытоугольной глаукомой.

**Методы.** Лечение с применением миотерапии проведено у 50 больных (94 глаза) открытоугольной глаукомой I–II стадии с декомпенсацией внутриглазного давления б-с в возрасте от 45 до 67 лет. Контрольную группу составили 50 пациентов (100 глаз) с аналогичными стадиями глаукомы в возрасте от 47 до 60 лет, которых лечили сосудистыми препаратами.

Комплексное офтальмологическое обследование включало визометрию, авторефрактокератометрию, биомикроскопию, гониоскопию, прямую офтальмоскопию с медикаментозным мидриазом, гейдельбергскую ретинальную томографию диска зрительного нерва, компьютерную статическую периметрию, суточную тонометрию, тонографию, ультразвуковую доплерографию. Повторное комплексное обследование всех пациентов проводили через 6–12 мес после проведённого лечения.

**Результаты.** В первой группе стабилизация зрительных функций и морфологических показателей диска зрительного нерва зарегистрирована в 19,1% случаев (18 глаз), положительная динамика — в 74,4% случаев (70 глаз).

Адрес для переписки: korobicin@yandex.ru