

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

© САРАЕВА Н.О. – 2006

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РЕКОМБИНАНТНОГО ЭРИТРОПОЭТИНА В ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Н.О. Сараева

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра госпитальной терапии, зав. — д.м.н., проф. Г.М. Орлова)

Резюме. Представлен обзор литературы по современным подходам к лечению анемии рекомбинантным эритропоэтином в гематологической практике.**Ключевые слова.** Рекомбинантный эритропоэтин, анемия, лечение.

Еще до недавнего времени практически единственным способом коррекции анемии при гемобластозах были гемотрансфузии. Переливание эритроцитов дает эффект на короткий срок, вследствие усиленного их разрушения в кровеносном русле больных [33] и приводит к не контролируемым отрицательным воздействиям. Показано, что гемотрансфузии могут приводить к иммуносупрессии, которая способствует присоединению интеркуррентной инфекции [49]. Переливание эритроцитов ведет к иммунизации больного отсутствующими у него антигенами с труднопредсказуемыми последствиями и ингибирует регенерационную активность эритроидного ростка, что проявляется в уменьшении колониеобразования *in vitro* [36]. От 10 до 20% больных, которым хотя бы один раз переливали кровь или её компоненты, заболевают вирусным гепатитом В или С [2]. Гемотрансфузии могут усилить подавление продукции эндогенного эритропоэтина (э-ЭПО) и привести к дальнейшему угнетению эритропоэза [55]. Повторные переливания эритроцитарной массы ассоциируются с крайне нестабильным уровнем гемоглобина, часто с периодами выраженной анемической симптоматики. Колебания гематокрита могут оказывать негативное влияние на такие физиологические компенсаторные механизмы как повышение сердечного выброса. Трансфузии эритроцитов дают немедленный эффект, но они очень мало влияют на качество жизни больных [7].

Именно оценка качества жизни может сыграть роль решающего интегрального показателя при рассмотрении вопроса о целесообразности коррекции уровня гемоглобина, причем коррекции способами патогенетическими, а не симптоматическими, каким является в чистом виде трансфузия эритроцитов, ведущая к столь большому количеству негативных последствий, что они превышают пользу от некоторого временного улучшения самочувствия больных. Изучение качества жизни больного, несмотря на известную субъективность этого показателя, представляется тем критерием, который определяет полезность и достаточность симптоматической и синдромальной терапии — «малой» терапии гематологических больных [1]. Поскольку симптомы анемии имеют неблагоприятное влияние на физическую активность, эмоциональное самочувствие и, вероятно, также на финальный исход болезни и поскольку анемия может препятствовать терапии опухолевого процесса, важно, чтобы все больные с анемией подвергались

лечению их анемического состояния.

Большим успехом в коррекции анемического синдрома у онкогематологических больных явилась рациональная терапия рекомбинантным эритропоэтином (р-ЭПО), имеющая целый ряд преимуществ перед трансфузионной политикой, как-то: физиологическое лечение, значительное улучшение качества жизни, возможно амбулаторное лечение, отличная переносимость [21]. Сравнительный анализ терапии р-ЭПО и переливаний эритроцитарной массы показал преимущество р-ЭПО как по повышению уровня гемоглобина, так и по улучшению качества жизни. При определении лечебного эффекта по повышению уровня гемоглобина экономическая эффективность р-ЭПО на 20-25% выше по сравнению с переливанием эритроцитарной массы [4].

Большое число работ посвящено эффективности р-ЭПО при миелодиспластическом синдроме (МДС). Результаты, полученные при лечении р-ЭПО анемии, связанной с МДС, противоречивы. По мнению одних, лечение р-ЭПО не дало эффекта ни в одном случае [48]. По мнению других — имеется достоверное повышение уровня гемоглобина и снижение потребности в гемотрансфузиях. При проведении лечения р-ЭПО больных с различными вариантами МДС было установлено, что величина реакции была лучше у больных с рефрактерной анемией (21,8%) или рефрактерной анемией с избытком бластов (22,7%) по сравнению с рефрактерной анемией с кольцевыми сидеробластами (7,5%); повышение концентрации гемоглобина наблюдалось у 20% больных и уменьшение потребности в трансфузиях эритроцитов — у 24% [35]. Дозировка р-ЭПО при лечении анемии, обусловленной МДС, значительно варьировала от 10000 МЕ 2 раза в неделю [27] до 300 МЕ/кг 3 раза в неделю [38]. Несмотря на такие высокие дозы, величины реакции не отличались в значительной степени от более низких доз, в частности при использовании р-ЭПО в дозе 80 МЕ/кг 3 раза в неделю в течение минимум трех месяцев [24].

Относительно низкая ответная реакция, полученная у больных с МДС, использующих только р-ЭПО, привела к исследованию возможного синергического повышения эритропоэза путём комбинации р-ЭПО с другими гемопоэтическими факторами роста и цитокинами. В исследованиях F. Nagler и соавт. [45] и R.S. Negrin и соавт. [46] рекомбинантный гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (р-Г-КСФ) вводили ежед-

невно подкожно в дозе от 0,2 до 5 мкг/кг. В исследовании М. Imamura и соавт. [34] р-Г-КСФ был использован при более высоких дозах внутривенно, в то время как р-ЭПО вводился подкожно в дозе 60–400 МЕ/кг; период лечения составил не менее трех месяцев. Положительная ответная реакция на лечение р-ЭПО (эритропоэтическая реакция) в исследованиях [45,46] была высокой в процентном отношении — 41%. В третьем исследовании [34] эффект не был достигнут, возможно, вследствие более высокой дозы р-Г-КСФ, которая могла индуцировать продукцию ингибирующих эритропоэз цитокинов, таких как фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), активированными макрофагами. При использовании рекомбинантного гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (р-ГМ-КСФ) с р-ЭПО у больных МДС, положительная эритропоэтическая реакция наблюдалась в 46% случаев и в 25% необходимость в трансфузиях уменьшалась [13]. Исследователи [13] использовали ступенчатый протокол лечения: вначале больные получали р-ЭПО 10000 МЕ подкожно 3 раза в неделю в течение шести недель. Те из них, которые не давали эритропоэтическую реакцию, то есть уровень гемоглобина не повышался более чем на 15 г/л, во вторую фазу получали р-ГМ-КСФ (200 мкг/день подкожно 1–6 недель) в комбинации с р-ЭПО (10000 МЕ подкожно 3 раза в неделю в течение 6–14 недель). У 23% первоначально резистентных к р-ЭПО больных в комбинации р-ГМ-КСФ и р-ЭПО была отмечена положительная эритропоэтическая реакция. Авторы исследования полагают, что ступенчатый протокол лечения МДС, начиная с одного р-ЭПО и резервируя комбинацию для рефрактерных случаев, имеет значительные преимущества, принимая во внимание как медицинский, так и социально-экономический аспекты.

A.L. List и соавт. [39] использовали комбинированное лечение больных с МДС р-ЭПО с другими цитокинами и антиоксидантами. В одной группе больные с МДС получали интерлейкин-3 (ИЛ-3) (3 мкг/кг в день) в течение четырех недель с последующим добавлением р-ЭПО (150 МЕ/кг 3 раза в неделю) в течение следующих двенадцати недель; затем дважды увеличивали дозу р-ЭПО до 225 МЕ/кг и до 300 МЕ/кг с интервалом в четыре недели. Эритропоэтическая реакция достоверно не отличалась от таковой, полученной от одного р-ЭПО. В другой группе лечение проводилось комбинацией в виде «ретиноевая кислота/р-Г-КСФ/р-ЭПО/ α -токоферол». Оно хорошо переносилось и привело к повышению эритроцитов, тромбоцитов и нормализации числа нейтрофилов у большинства больных с МДС.

Таким образом, терапия р-ЭПО может корректировать анемию, связанную с МДС, примерно у 10–20% больных [10].

Хороший эффект получен при лечении р-ЭПО анемии, ассоциированной с лимфопролиферативными заболеваниями: множественной миеломой (ММ), неходжкинскими лимфомами (НХЛ), хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) [11,42,52]. Так, исследования трансфузионно-зависимых больных ММ показали, что использование у них р-ЭПО может исключить необходимость в трансфузиях [19]. В других исследованиях [43] 70,6% больных ММ реагировали на терапию р-ЭПО увеличением уровня гемоглобина со средней величины 94 г/л до 125 г/л. У 50% трансфузионно-зависимых больных с

ММ после завершения курса терапии р-ЭПО полностью прекратились трансфузии эритроцитов, а у остальных — их количество значительно сократилось. Кроме того, у всех больных, получавших р-ЭПО, улучшилось качество жизни. Интересные исследования были проведены у 37 больных с выраженной, трансфузионно-зависимой, химиорезистентной ММ [44]. В этих исследованиях больные получали фиксированную дозу р-ЭПО 10000 МЕ подкожно 3 раза в неделю в течение двух месяцев. У 35,1% больных после проведенного лечения был достигнут значительный благоприятный эффект в виде полного исключения трансфузий эритроцитов. В исследованиях F. Dammacco и соавт. [20] лечение у такой же группы больных проводили в течение шести месяцев р-ЭПО в дозе 150 МЕ/кг с повышением до 300 МЕ/кг. Эффект наблюдался у 75% больных со снижением или полным отказом от гемотрансфузий. В своей работе F. Silvestris и соавт. [51] регистрировали объективный эффект (повышение концентрации гемоглобина на 20 г/л и более) у 78% больных ММ, получавших р-ЭПО. Мультицентровые исследования показали [17], что приблизительно 3/4 больных с ММ обнаруживают уровни э-ЭПО, неадекватно низкие относительно анемии и реагируют на р-ЭПО, тогда как 1/4 больных имеет уровни э-ЭПО, соответствующие степени анемии. Дозы р-ЭПО 150–200 МЕ/кг 3 раза в неделю были эффективными у 70–80% больных с ММ, сохраняющих костномозговую функцию (как это показывает число тромбоцитов более $150 \times 10^9/\text{л}$), тогда как требуется 500 МЕ/кг для достижения реакции у больных с гипопролиферативным костным мозгом [16]. H. Ludwig и соавт. [40] в своей работе показали повышение концентрации гемоглобина на 20 г/л и более у 11 из 13 больных ММ, которые получали р-ЭПО в дозе 150–300 МЕ/кг. Эти данные были подтверждены результатами исследования V. Barlogie, T. Beck [12], в котором терапевтический эффект с повышением уровня гемоглобина был зарегистрирован у 21 из 28 больных ММ. В этих исследованиях основное заболевание у больных было стабилизировано в результате химиотерапии цитостатиками. Таким образом, повышение уровня гемоглобина было обусловлено именно применением р-ЭПО, а не снижением инфильтрации костного мозга клетками миеломы или изменением интенсивности доз противоопухолевой химиотерапии. Другие считают, что доза 6000 МЕ в день наиболее эффективна при лечении анемии, ассоциированной с ММ и низким уровнем э-ЭПО [56].

В исследовании A. Osterborg и соавт. [47] принимал участие 121 больной с анемией, в том числе 65 больных ММ и 56 — с низкоккачественной НХЛ, которым постоянно требовались переливания эритроцитов. Больных рандомизировали по трём группам: 1 — для получения р-ЭПО по 10000 МЕ в сутки ежедневно; 2 — р-ЭПО по 2000 МЕ в сутки восемь недель с последующей постепенной эскалацией дозы р-ЭПО у больных, пролеченных без эффекта; 3 — больные, не получающие лечение р-ЭПО. Общая продолжительность лечения составила двадцать четыре недели, объективный эффект определяли как возможность отказа от гемотрансфузий и повышение уровня гемоглобина на 20 г/л и более. Результаты этого исследования показали, что в начале лечения существует период не менее четырех недель, когда эффект терапии р-ЭПО не определяется,

и это первый дозовый уровень (2000 МЕ в сутки) был явно недостаточным (эффект был получен у 14% больных). При повышении дозы р-ЭПО до 5000 МЕ в сутки и 10000 МЕ в сутки общая эффективность повысилась до 42% и 60% соответственно. Эффект лечения был более выраженным в группе больных ММ, чем у больных НХЛ, а также у больных, получавших химиотерапию, по сравнению с больными, не получавшими цитостатики. М. Cazzola и соавт. [16] провели рандомизированное исследование в целях определения адекватной дозы р-ЭПО у больных ММ и НХЛ с анемией, но без трансфузионной зависимости. В исследовании сравнивали эффективность четырех дозовых режимов р-ЭПО: 1000 МЕ в сутки; 2000 МЕ в сутки; 5000 МЕ в сутки и 10000 МЕ в сутки в течение восьми недель, с показателями в группе контроля без лечения. Объективный эффект определяли как повышение уровня гемоглобина на 20 г/л и более. Объективный эффект был достоверно выше у больных, получавших дозы 5000 МЕ в сутки (61%) и 10000 МЕ в сутки (62%), чем у больных получавших 2000 МЕ в сутки (31%). Однако у больных с нормальным содержанием тромбоцитов приемлемая эффективность (50%) была отмечена и при дозе 2000 МЕ в сутки. Доза 1000 МЕ в сутки была явно недостаточной, и результаты лечения в группе больных, получавших эту дозу, не отличались от результатов в контроле. И в этом исследовании эффект лечения был более выраженным у больных ММ, чем у больных НХЛ. По мнению других исследователей [19], результаты, полученные с использованием р-ЭПО в лечении анемии, связанной с НХЛ, сравнимы с таковыми, полученными при ММ. Больные с НХЛ дают положительную ответную реакцию на терапию р-ЭПО в 50% [16], 60% случаев [50] — с использованием дозы р-ЭПО 5000 МЕ в день или 150 МЕ/кг 3 раза в неделю. Для больных с низкокачественной НХЛ или ММ продолжительность лечения р-ЭПО может достигать нескольких лет [3].

Л. Heinz и соавт. [29] использовали более высокие дозы р-ЭПО при лечении анемии, связанной с ММ и ХЛЛ. Больные получали р-ЭПО 10000 МЕ 3 раза в неделю или 40000 МЕ 1 раз в неделю. Больные, у которых через четыре недели уровень гемоглобина увеличился менее чем на 10 г/л, получали р-ЭПО 20000 МЕ 3 раза в неделю или 60000 МЕ 1 раз в неделю. Терапия р-ЭПО прекращалась при отсутствии эффекта от высоких доз или при гемоглобине более 140 г/л.

Применение р-ЭПО улучшает показатели красной крови у больных хроническим миеломоноцитарным лейкозом [57], хроническим миелолейкозом [14], при парциальнокрасноклеточной аплазии на фоне миелопролиферативных заболеваний [60].

Терапия р-ЭПО эффективна и при лимфогранулематозе (ЛГМ). У больных с ЛГМ, леченных химиопрепаратами и отказавшихся от гемотрансфузий, при введении р-ЭПО в дозе 150 МЕ/кг подкожно через день наблюдалось полное восстановление уровня гемоглобина [28]. Авторы делают вывод, что р-ЭПО эффективен как при опухолевой анемии, так и при анемии, вызванной лечением цитостатиками [53].

Таким образом, применение р-ЭПО при лечении анемии, ассоциированной с гемобластомами, весьма перспективное направление. Большим преимуществом терапии р-ЭПО является полная безопасность, в част-

ности отсутствие риска инфекции, иммуносупрессии или перегрузки железом. Однако терапия р-ЭПО требует недель, месяцев, а иногда и лет постоянного введения р-ЭПО для достижения и поддержания терапевтического эффекта. В связи с этим необходим рациональный подход и решение целого ряда проблем, связанных с терапией этим цитокином. Прежде всего, когда следует начинать и заканчивать лечение р-ЭПО. В клинической практике большинство врачей начинают лечение при уровне гемоглобина ниже 100–110 г/л и заканчивают его при уровне гемоглобина выше 130 г/л. В случае повторного снижения гемоглобина до уровня ниже 120 г/л лечение р-ЭПО продолжают до окончания химиотерапии, снизив дозу препарата на 75%. В случае неэффективности лечения (повышение уровня гемоглобина менее 10 г/л) через четыре недели дозу препарата повышают. Если лечение не дает эффекта через восемь недель, препарат отменяют [8]. Другие авторы считают, что лечение р-ЭПО может продолжаться двенадцать–шестнадцать и более недель [20]. Существуют и другие рекомендации по лечению р-ЭПО. Так, D.H. Henry [31] считает, что симптомы анемии при злокачественных новообразованиях появляются при уровне гемоглобина 80 г/л. Поэтому если уровень гемоглобина меньше 80 г/л всегда требуется лечение р-ЭПО. Другие авторы [1] предлагают назначать р-ЭПО при снижении уровня гемоглобина ниже 70 г/л, а гематокрита — меньше 25%, наличии явных признаков анемического синдрома, ухудшающих качество жизни больных, и появлении показаний для гемотрансфузий. Лечение, по их мнению, должно проводиться минимальными дозами (20–40 МЕ/кг 2–3 раза в неделю) с постепенным повышением уровня гемоглобина до 80–90 г/л и гематокрита до 30%. C.S. Cleeland и соавт. [18] утверждают, что р-ЭПО рекомендуется назначать во всех случаях, когда анемия влияет на качество жизни больного, и продолжать терапию до достижения уровня гемоглобина 120 г/л. Есть мнение, что назначать р-ЭПО необходимо при нормальном уровне гемоглобина [5]. Это позволит предупредить развитие анемии в результате химиотерапии и не допустить снижения качества жизни больных. Главными критериями достаточности лечения являются удовлетворительный уровень жизни и полный отказ от гемотрансфузий. Вопрос о повышении доз в ходе лечения решают в индивидуальном порядке с учетом того, что концентрацию гемоглобина необходимо поддерживать на уровне 120 г/л [18].

Другой не менее важный вопрос, требующий своего решения — это определение оптимальной дозы р-ЭПО для получения эффекта. По мнению А.Г. Румянцев и соавт. [7], если э-ЭПО у больных МДС меньше, чем 500 мМЕ/мл, то может быть оправдано введение 150 МЕ/кг 3 раза в неделю в течение четырех недель. Если реакция не наблюдается после первых четырех недель, следует ступенчато увеличить дозу до 300 МЕ/кг в течение дополнительных четырех–восьми недель. Если уровень э-ЭПО выше 500 мМЕ/мл или больной не дает реакции на предшествующий режим, терапия р-ЭПО не оправдана. Используются самые различные режимы терапии р-ЭПО, чаще 150 МЕ/кг 3 раза в неделю с последующим повышением до 300 МЕ/кг в течение четырех–шести–восьми и более недель [54], однако использовались как более низкие — до 5000 МЕ/сутки [16], так

и более высокие дозы ЭПО до 40000-60000 МЕ 1 раз в неделю [29].

Выявление прогностических факторов, определяющих ответную реакцию на р-ЭПО — важное звено в обосновании назначения р-ЭПО. Наиболее ценный прогностический фактор потенциальной реакции на терапию р-ЭПО при МДС является измеренный до начала лечения уровень э-ЭПО с предполагаемыми пограничными уровнями между 200 и 500 мМЕ/мл [30]. Повышение числа ретикулоцитов или трансферриновых рецепторов в течение первых недель терапии р-ЭПО также являются прогностическими факторами ранней ответной реакции на р-ЭПО [25]. При ММ предложены достоверные прогностические факторы относительно эритропоэтической реакции костного мозга: снижение э-ЭПО до 100-200 мМЕ/мл, низкие уровни в сыворотке ингибиторных цитокинов ФНО- α и интерлейкина-1 [44], повышение числа ретикулоцитов в первые недели лечения р-ЭПО с одновременным повышением уровня гемоглобина на 10 г/л и более [32], если содержание э-ЭПО не известно, можно использовать комбинированный показатель, включающий: повышение концентрации гемоглобина на раннем этапе лечения и исходный уровень ферритина сыворотки ниже 400 нг/мл [41], а также уровень тромбоцитов, поскольку известно, что у больных с низким числом тромбоцитов отмечается более слабая реакция на введение р-ЭПО [47].

Важно оценить роль сопутствующих факторов, влияющих на терапию р-ЭПО, таких как химиотерапия (ХТ), осложнения ХТ, недостаток железа. Для больных, леченных ХТ, не отмечено заметной разницы между теми, кто получил протоколы, основанные на препаратах платины [15], и теми, кто получал другие формы химиотерапии [47]. Эффект р-ЭПО не отличается среди больных, получающих или не получающих химиотерапию, хотя, как показано в культурах клеток гепатомы, супрессия синтеза эритропоэтина (ЭПО) может быть усилена некоторыми антиопухолевыми лекарствами [37]. Это относится к препаратам, блокирующим синтез РНК (даунорубин, циклофосфамид, ифосфамид) или секрецию белка (винкристин), но не касаются препаратов действующих, главным образом, на синтетическую фазу ДНК в клеточном цикле (метотрексат, цитозин арабинозид). В других более полных опубликованных данных [9] показано, что больные, получавшие ХТ, основанную на препаратах платины, реагиро-

вали более быстро, чем больные, получавшие другие комбинации ХТ, но общий процент ответных реакций был сходным в этих группах. По мнению А.Г. Румянцев и соавт. [7], вероятно, более интенсивные режимы ХТ должны быть связаны с более низким процентом больных с ответной реакцией на терапию р-ЭПО. Осложнения ХТ, такие как воспаление, инфекции, недостаточность питания или кровопотери, могут иметь отрицательное влияние на ответную реакцию при лечении р-ЭПО [22]. Функциональная недостаточность железа также является одним из факторов, ограничивающим эффективность терапии р-ЭПО [58]. Назначать препараты железа рекомендуется при абсолютном дефиците железа, то есть когда ферритин сыворотки определяется ниже величины 12 мкг/л. В других случаях добавки препаратов железа могут быть назначены, когда процент гипохромных эритроцитов выше 10% [26].

Можно сказать, что р-ЭПО является мощным средством, стимулирующим эритропоэз у большинства больных МДС, лимфомами и лейкозами. Данных о том, что р-ЭПО стимулирует рост злокачественных клеток, не имеется [3]. По мнению А. Urabe и соавт. [56], не наблюдалось неблагоприятных эффектов при использовании р-ЭПО у больных ММ. Резистентность наблюдается только у части больных и преодолевается назначением препаратов железа при наличии железодефицита, а также повышением дозы р-ЭПО.

Однако выявились и отрицательные стороны терапии р-ЭПО. Такие как, развитие или усиление гиперкоагуляционного и гипертензионного синдрома [1]. Указывается на развитие парциальнокрасноклеточной аплазии у больных, получавших р-ЭПО по поводу анемии, связанной с хронической почечной недостаточностью (ХПН) [6]. Данное состояние связывают с обнаружением антител к ЭПО. Авторы считают, что нельзя исключить наличие антител, нейтрализующих ЭПО, у больных, получающих р-ЭПО по другой причине (не связанной с ХПН). Правда, в своей работе P.V. Voulgaris и соавт. [59] показали, что у больных МДС, леченных р-ЭПО, не было обнаружено антител к ЭПО. Высокая стоимость лечения также ограничивает использование р-ЭПО [23]. Все это заставляет с большой осторожностью относиться к применению р-ЭПО и тщательно проводить отбор больных, нуждающихся в его назначении.

THE USE OF RECOMBINATION OF ERYTHROPOIETIN IN HAEMATOLOGICAL PRACTICE

N.O. Saraeva

(Irkutsk State Medical University)

The review of the literature on modern approaches to the treatment of anemia with recombination of erythropoietin in haematological practice is presented.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белошевский В.А., Минаков Э.В. Анемия при хронических заболеваниях. — Воронеж: Изд-во Воронежского университета, 1995. — 94 с.
2. Идельсон Л.И. Гипохромные анемии. — М.: Медицина, 1981. — 190 с.
3. Каццола М. Патофизиология и лечение анемии у онкологических больных // Анемия у онкологических больных. — 2002. — Т. 1, вып. 1. — С.11-13.
4. Кремью П.-И., Финкельштейн С.Н., Берндт Е.Р. Применение рекомбинантного человеческого эритропоэтина для лечения анемии у онкологических больных: экономическая эффективность, время дожития с учетом качества жизни и поддерживающая терапия // Анемия у онкологических больных. — 2002. — Т. 1, вып. 1. — С.23-24.
5. Моннерат С., Лейврац С. Применение рекомбинантного человеческого эритропоэтина (rh-ЕРО) для лечения анемии у онкологических больных: наступило время профилактики? // Анемия у онкологических больных. — 2002. — Т. 1, вып. 1. — С.17-19.
6. Пасхина О.Е., Румянцева Ю.В. Чистая красноклеточная

- аплазия у пациентов, получавших рекомбинантный эритропоэтин (обзор литературы) // Гематол. и трансфузиол. — 2003. — № 3. — С. 47-48.
7. Румянцев А.Г., Морщакова Е.Ф., Павлов А.Д. Эритропоэтин. — М.: Гэотар-мед., 2002. — 398 с.
 8. Села Д., Брон Д. Влияние эпоэтина альфа на качество жизни онкологических больных с анемией // Анемия у онкологических больных. — 2002. — Т. 1, вып. 1. — С. 22.
 9. Abels R.J. Use of recombinant human erythropoietin in the treatment of anemia in patients who have cancer // Semin. Oncol. — 1992. — № 19. — P.29-35.
 10. Adam Z. Erythropoietin in oncology. II. Evaluation of the effectiveness of erythropoietin in hematologic and oncologic diseases // Vnitr. Lek. — 1996. — Vol. 42, № 5. — P.351-358.
 11. Avisiati G., Petrucci M.T., Mandelli F. The role of biotherapies (interleukins, interferons and erythropoietin) in multiple myeloma // Clin. Haematol. — 1995. — Vol. 8, № 4. — P.815-829.
 12. Barlogie B., Beck T. Recombinant human erythropoietin and the anemia of multiple myeloma // Stem Cells. — 1993. — Vol. 11. — P.88-94.
 13. Bernell P., Stenke L., Wallvik J. et al. A sequential erythropoietin and GM-CSF schedule offers clinical benefits in the treatment of anaemia in myelodysplastic syndromes // Leuk. Res. — 1996. — Vol. 20. — P.693-699.
 14. Bourantas K.L., Tsiara S., Makis A. et al. Recombinant human erythropoietin for the treatment of anemia in chronic myelogenous leukemia // Eur. J. of Haematol. — 1997. — Vol. 59, № 4. — P.263-265.
 15. Cascinu S., Fedeli A., Del Ferro E. et al. Recombinant human erythropoietin treatment in cisplatin associated anemia: a randomized, double-blind trial with placebo // J. Clin. Oncol. — 1994. — Vol. 12. — P.1058-1062.
 16. Cazzola M., Messinger D., Battistel V. et al. Recombinant human erythropoietin in the anemia associated with multiple myeloma or non-Hodgkin's lymphoma: dose finding and identification of predictors of response // Blood. — 1995. — Vol. 86. — P.4446-4453.
 17. Cazzola M., Mercuriali F., Brugnara C. Use of recombinant human erythropoietin outside the setting of uremia // Blood. — 1997. — Vol. 89. — P.4248-4267.
 18. Cleeland C.S., Demetri G.D., Glaspy J. et al. Identifying hemoglobin level for optimal quality of life: results of an incremental analysis // J. Clin. Oncol. — 1999. — Vol. 18. — P.574.
 19. Cysterborg A., Boogaerts M.A., Cimino R. et al. Recombinant human erythropoietin in transfusion-dependent anemia patients with multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma — a randomized multicenter study // Ibid. — 1996. — Vol. 87. — P.2675-2682.
 20. Dammacco F., Silvestris F., Castoldi G.L. et al. The effectiveness and tolerability of epoetin alfa in patients with multiple myeloma refractory to chemotherapy // Int. J. Clin. Lab. Res. — 1998. — Vol. 28, № 2. — P.127-134.
 21. Dammacco F., Castoldi G., Rodier S. Efficacy of epoetin alfa in the treatment of anaemia of multiple myeloma // Br. J. Haematol. — 2001. — Vol. 113, № 1. — P.172-179.
 22. Danielson B. R-huepo hyporesponsiveness — who and why? // Nephrol. Dial. Transplant. — 1995. — Vol. 10, № 2. — P.69-73.
 23. Egerer G., Harter C., Karthaus M. et al. Use of erythropoietin in patients with multiple myeloma // Onkologie. — 2003. — Vol. 26, № 1. — P.80-84.
 24. Galeza-Obrepalska B., Dwilewicz-Trojaczek J., Paszkowska M. et al. Preliminary results of erythropoietin treatment of anemia in myelodysplastic syndromes and chronic lymphocytic leukemia // Polski tygodnik lekarski. — 1996. — Vol. 51, № 19-22. — P.285-288.
 25. Ghio R., Balleari E., Ballestrero A. et al. Subcutaneous recombinant human erythropoietin for the treatment of anemia in myelodysplastic syndromes // Acta Haematol. — 1993. — Vol. 90. — P.58-64.
 26. Glapy J. Role of iron in optimizing responses of anemic cancer patients to erythropoietin // Oncology. — 1999. — Vol. 13. — P.461-473.
 27. Goy A., Belanger C., Casadevall N. et al. High doses of recombinant erythropoietin for the treatment of anaemia of myelodysplastic syndromes // Br. J. Haematol. — 1993. — Vol. 84. — P.232-237.
 28. Heinz R., Reisner M., Puttermann E. Erythropoietin for chemotherapy patient refusing blood transfusion // Lancet. — 1990. — Vol. 335. — P.542-543.
 29. Heinz L., Kanti R., Joan B. et al. Management of disease-related anemia in patients with multiple myeloma or chronic lymphocytic leukemia: epoetin treatment recommendations // Hematol. J. — 2002. — Vol. 3, № 3. — P.121-130.
 30. Hellstrom-Lindberg E., Nergin R., Stein R. et al. Erythroid response to treatment with G-CSF plus erythropoietin for the anemia of patients with myelodysplastic syndromes: proposal for a predictive model // Br. J. Haematol. — 1997. — Vol. 99. — P.344-351.
 31. Henry D.H. Clinical application of recombinant erythropoietin in anemic cancer patients // Hematol. Oncol. Clin. North Am. — 1994. — Vol. 8. — P.961-974.
 32. Henry D., Abels R., Larholt K. Prediction of response to recombinant human erythropoietin (rh-EPO/epoetin-alpha) therapy in cancer patients // Blood. — 1995. — Vol. 85. — P.1676-1678.
 33. Hyman G.A. Anemia in malignant neoplastic disease? // J. Chronic Dis. — 1963. — Vol. 16, № 7. — P.645-666.
 34. Imamura M., Kobayashi M., Kobayashi S. et al. Failure of combination therapy with recombinant granulocyte colony-stimulating factor and erythropoietin in myelodysplastic syndromes // Ann. Hematol. — 1994. — Vol. 68. — P.163-166.
 35. Isnard F., Najman A., Jaar B. et al. Efficacy of recombinant human erythropoietin in the treatment of refractory anemias without excess of blasts in myelodysplastic syndromes // Leukemia and Lymphoma. — 1994. — Vol. 12. — P.307-314.
 36. Jaar B., Baillok C., Viron B. et al. Long-term effects of recombinant human erythropoietin in bone marrow progenitor cells // Nephrol. Dial. Transplant. — 1993. — Vol. 8, № 7. — P.614-620.
 37. Jelkmann W., Wolff M., Fandrey J. Inhibition of erythropoietin production by cytokines and chemotherapy may contribute to the anemia in malignant diseases // Oxygen Transport to Tissue / Eds P. Waupel et al. — N.Y.: Plenum Press, 1994. — P.525-530.
 38. Laporte J.P.N., Isnard F., Fenaux P. Recombinant human erythropoietin at high dose is effective for the treatment of the anemia of myelodysplastic syndromes // Contrib. Nephrol. — 1991. — Vol. 88. — P.271-272.
 39. List A.L., Noyes W., Power J. et al. Combined treatment of myelodysplastic syndromes with recombinant interleukin-3 and erythropoietin // Blood. — 1993. — Vol. 82. — P.337.
 40. Ludwig H., Leitgeb C., Fritz E. et al. Erythropoietin treatment of chronic anemia of cancer // Eur. J. Cancer. — 1993. — Vol. 29, № 2. — P.8-12.
 41. Ludwig H., Fritz E., Leitgeb C. et al. Prediction of response to erythropoietin treatment in chronic anemia of cancer // Blood. — 1994. — Vol. 84. — P.1056-1063.
 42. Marmont A.M. Erythropoietin: biochemical characteristics, biologic effects, indications and results of use in hematology // Tumori. — 1997. — Vol. 83, № 2. — P.3-15.
 43. Mittelman M., Zeidman A., Fradin Z. et al. Recombinant human erythropoietin in the treatment of multiple myeloma-associated anemia // Acta Haematol. — 1997. — Vol. 98, № 4. — P.204-210.
 44. Musto P., Falcone A., D'Arena G. et al. Clinical results of recombinant erythropoietin in transfusion-dependent patients with refractory multiple myeloma: role of cytokines and monitoring of erythropoiesis // Eur. J. Haematol. — 1997. — Vol. 58, № 5. — P.314-319.
 45. Nagler F., Biner C., Mackichan M.L. et al. Impact of marrow cytogenetics and morphology on in vitro hematopoiesis in the myelodysplastic syndromes: comparison between recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (CSF) and granulocyte-monocyte-CSF // Ibid. — 1990. — Vol. 76. — P.1299-1307.
 46. Negrin R.S., Stein R., Vardiman J. et al. Treatment of the anemia of myelodysplastic syndromes using recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in combination with erythropoietin // Ibid. — 1993. — Vol. 82. — P.737-743.
 47. Osterborg A., Boogaerts M.A., Cimino R. et al. Recombinant human erythropoietin in transfusion-dependent anemia patients with multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma. A randomized multicenter study // Blood. — 1996. — Vol. 87. — P.2675-2682.
 48. Qiao Z.H. Erythropoietin treatment of anemia associated with multiple myeloma (MM) and myelodysplastic syndrome (MDS) // Zhonghua Zhong Liu Za Zhi. — 1993. — Vol. 15, № 2. — P.122-124.
 49. Ruedin P., Bertschi B., Chapais W. et al. Safety and efficacy of recombinant human erythropoietin treatment of anaemia associated with multiple myeloma in haemodialysed patients // Nephrol. Dial. Transplant. — 1993. — Vol. 8, № 4. — P.315-318.
 50. San Miguel J.F., Garcia-San R. Recombinant human erythropoietin in the anaemia of multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma // Med. Oncol. — 1998. — Vol. 15, № 1. — P.29-34.
 51. Silvestris F., Romito A., Fanelli P. et al. Long-term therapy with recombinant human erythropoietin (rh-EPO) in progressing multiple myeloma // Ann. Hematol. — 1995. — Vol. 70, № 6. — P.313-318.
 52. Spaeth D., Marchal C., Bataillard A. et al. Updating 1999 of Standards, Options and Recommendations (SOR) for the clinical use of erythropoietin in oncology // Bull. Cancer. — 1999. — Vol. 86, № 7-8. — P.631-639.
 53. Spicka I., Kleiner P., Lachmanova J. et al. Erythropoietin in the treatment of anemias // Vnitr. Lek. — 1996. — Vol. 42, № 3. — P.197-199.
 54. Spicka I., Haber J., Petruzella L. et al. Recombinant erythropoietin (r-HuEPO) in the treatment of anemia in multiple myeloma // Cas Lek Cesk. — 1996. — Vol. 135, № 14. —

- P.450-453.
55. Stockman J.A. Anemia of prematurity. Current concepts in the issue of when to transfuse // *Pediatr. Clin. North Am.* — 1986. — Vol. 33. — P.111-128.
56. Urabe A., Mizoguchi H., Takaku F. Phase II clinical study of recombinant human erythropoietin on the anemia associated with multiple myeloma // *Rinsho Ketsueki.* — 1993. — Vol. 34, № 8. — P.919-927.
57. Uziel L., Tabrizi Ir., M. Zighetti M. et al. A favourable effect of recombinant human erythropoietin in three cases of leukemic transformation from chronic myelomonocytic leukaemia // *Brit. J. Haematol.* — 1992. — Vol. 80, № 2. — P.260-262.
58. Verhoef G.E.G., Zachee P., Ferranl A. et al. Recombinant human erythropoietin for the treatment of anemia in the myelodysplastic syndromes: a clinical and erythrokinetic assessment // *Ann. Hematol.* — 1992. — Vol. 64. — P.16-21.
59. Voulgari P.V., Hatzimichael E.C., Tsiara S. et al. Investigation for the presence of anti-erythropoietin antibodies in patients with myelodysplastic syndromes // *Eur. J. Haematol.* — 2001. — Vol. 66, № 1. — P.31-36.
60. Zeiger Z.R., Rosenfeld C.S., Shadduck C. Resolution of transfusion dependence by recombinant human erythropoietin in acquired pure red cell aplasia associated with myeloid metaplasia // *Brit. J. Haematol.* — 1993. — Vol. 83, № 1. — P.28-29.

© ПЕТРОВ И.М., ГАГИНА Т.А., ТРОШИНА И.А., МЕДВЕДЕВА И.В. — 2006

СОВРЕМЕННЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПИТАНИЯ И ИММУННАЯ СИСТЕМА

И.М. Петров¹, Т.А. Гагина¹, И.А. Трошина¹, И.В. Медведева²

(Тюменская государственная академия Росздрава¹, ректор — д.м.н., проф. Э.А. Кашуба; Тюменский отдел ЮУНЦ РАМН², директор — И.В. Медведева)

Резюме. Обзор литературы по проблеме влияния качества питания на состояние иммунной системы человека.
Ключевые слова. Питание, иммунитет, человек.

Признание, что питательные вещества имеют способность взаимодействовать и модулировать молекулярные механизмы, лежащие в основе физиологических функций организма, в своё время, вызвало революцию в области питания [38]. В настоящее время известно, что почти все питательные вещества играют критическую роль в поддержании «оптимального» иммунного ответа, недостаточное или чрезмерное потребление питательных веществ может иметь отрицательные последствия на иммунном статусе и восприимчивости к разнообразным патогенным агентам [6]. Современный образ жизни внес большие коррективы в характер питания во всем мире. Значительно снизились энергозатраты, наблюдается устойчивая тенденция к увеличению потребления насыщенных жиров, рафинированных углеводов, соли и сахара. Одновременно регистрируется дефицит в рационе пищевых волокон, витаминов и минеральных веществ. В развитых странах мира, хронические болезни и проблемы здоровья частично или полностью зависящие от неправильного питания представляют, безусловно, самую серьезную проблему для здравоохранения, так в США 65% взрослых, в возрасте старше 20-ти лет имеют избыточную массу тела или ожирение [16]. Число смертей приписываемых тучности — 280184 в год. Рак — вторая по частоте причина смертности (25%), после заболеваний сердечно-сосудистой системы, и примерно одна треть всех смертных случаев рака происходит из-за пищевых факторов [4]. По данным Министерства Сельского Хозяйства США ежегодно расходы на лечение расстройств, вызванных исключительно неправильным питанием, составляют \$200 млрд. [26].

Общие неблагоприятные тенденции современного питания, безусловно, находят свое отражение и в рационе питания жителей России. Систематические эпидемиологические исследования, проводимые Институтом питания РАМН в различных регионах России в последние несколько лет, свидетельствуют о том, что структура питания населения в значительной степени дефек-

тна и пищевой статус имеет существенные отклонения от формулы сбалансированного питания, прежде всего, по уровню потребления микронутриентов — витаминов, минеральных веществ, в особенности микроэлементов, полиненасыщенных жирных кислот, многих органических соединений растительного происхождения, имеющих важнейшее значение в регуляции процессов обмена веществ и функции отдельных органов и систем. Взаимосвязь питания и ожирения является общепризнанной. Пристальное внимание к этой проблеме обусловлено несколькими причинами. Во-первых, наличием прямой или косвенной связи между различными аспектами питания и ожирением. Во-вторых, вытекающей отсюда возможностью целенаправленного использования питания для профилактики и лечения ожирения и связанных с ним состояний, включая субклиническое воспаление и нарушения иммунной системы [42].

Полноценное питание подразумевает поступление в организм оптимального количества белков, жиров, углеводов, пищевых волокон, минеральных солей и витаминов. Основная роль питания состоит в трофическом, пластическом и энергетическом поддержании функциональной активности организма и, в том числе, иммунной системы. Компоненты пищи могут обладать модифицирующими свойствами в отношении клеточного и гуморального, а также неспецифического и нативного иммунитета. Они могут рассматриваться в качестве антигенов, митогенов или пищевых аллергенов, способных влиять как на системный, так и локальный иммунный ответ. Влияние пищевых веществ на клетки иммунной системы реализуется на уровне рецепторов и их сигнальных путей, что в дальнейшем проявляется уже на уровне межклеточных взаимодействий и в целом на развитии иммунного ответа [15].

В литературе достаточно хорошо освещены нарушения в иммунной системе, связанные с дефицитом макро- и микроэлементов. Так, белки играют ключевую роль в функциональной активности иммунной систе-