

5. *Clavel R., Bousquet J., Andre C.* Clinical efficacy of sublingual-swallow immunotherapy: a double-blind, placebo-controlled trial of standardized in five-grass-pollen extract rhinitis. *Allergy*. 1998, v.53, p.493-498.
6. *Quirino T., Lemoli E., Siciliani E. et al.* Sublingual versus in-jective immunotherapy in grass pollen allergic patients: a double-blind (double-dummy) study. *Clin. Exp. Allergy*. 1996, v.26, p.1263-1251.
7. *Purello D., D'ambrosio F.P., Ricciardi L. et al.* Rush Sublingual immunotherapy in Parietaria allergic patients. *Allergol. Immunopathol. (Madr.)*. 1996, v.21, p.146-151.
8. *Fanta C., Bohle B., Hirt W. et al.* Systemic immunological changes induced by administration of grass pollen allergens via the oral mucosa during sublingual immunotherapy. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1999, v.120, p. 218-224.
9. *Vourdas D., Syrigou E., Potaminou P.* Double-blind, placebo-controlled evaluation of sublingual immunotherapy with standardized olive pollen extract in pediatric patients with allergic rhinoconjunctivitis and mild asthma due to olive pollen sensitization. *Allergy*. 1998, v.53, p.662-672.
10. *Passalacqua G., Albano M., Riccio A. et al.* Clinical and Immunological Effects a rush sublingual immunotherapy to Parietaria species: a double-blind, placebo-controlled trial. *J.Allergy.Clin. Immunol.* 1999, v.104, p.964-968.
11. *Di Rienzo V., Puccineli P., Frati F., Parmiani S.* Grass pollen specific sublingual swallow immunotherapy in children: open-controlled comparison among different treatment protocols. *Allergol. Immunopathol. (Madr.)*. 1999, v.27, p.145-151.
12. *Hordjik G.L., Antvelink J.B., Luwema R.A.* Sublingual immunotherapy with a standardized grass pollen extract: double-blind, placebo-controlled study. *Allergol. Immunopathol. (Madr.)*. 1998, v.26, p.234-240.
13. *Sabbah A., Hassoun S., Le Sellin J., Anndre C., Sicard H.* A double-blind, placebo-controlled trial by the sublingual route of immunotherapy with standardized grass pollen extract. *Allergy*. 1994, v.49, p. 309-313.
14. *Smith H., White P., Annila I. et al.* Randomized controlled trial of high-dose sublingual immunotherapy to treat seasonal allergic rhinitis. *J.Allergy.Clin. Immunol.* 2004, v.114, p.831-837.
15. *Prace ohlende odhadu incidence travni alergie v CR-NUTNO DOPLINT.*

УДК 616.155.194-085:612.017.1:616-008

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ АНЕМИИ ПРЕПАРАТОМ ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО РЕКОМБИНАНТНОГО ЭРИТРОПОЭТИНА-АЛЬФА У БОЛЬНЫХ С ИММУНОДЕФИЦИТАМИ

МАЛЬЦЕВ Д.В., КАЗМИРЧУК В.Е.

Институт иммунологии и алергологии НМУ имени А.А. Богомольца МЗ Украины

Вступление. Лечение анемии представляет собой трудную задачу, учитывая гетерогенность причин, вызывающих развитие этого широкого распространённого в человеческой популяции патологического состояния. Особое место занимает так называемая «анемия хронического заболевания», или «анемия хронического воспаления», характеризующаяся крайне сложным патогенезом, включающим компоненты различных видов анемий [1]. Классическим примером «анемии хронического заболевания» является анемия при иммунодефицитах. Различают первичные (наследственные или врождённые) и

вторичные (приобретенные) иммунодефициты [11]. Анемия является частым осложнением как первичных, так и вторичных иммунодефицитов. Однако терапия этих анемий нередко сопряжена со значительными трудностями, учитывая многогранность патогенеза такого патологического состояния. В таблице 1 мы постарались собрать все известные на сегодняшний день механизмы развития анемии у пациентов с иммунодефицитами, чтобы продемонстрировать всю сложность диагностики и лечения этого патологического состояния у иммуноскомпрометированных лиц [2, 6, 7, 8, 9, 10, 15].

Табл. 1.

Механізми розвитку анемії у пацієнтів з іммунодефіцитами

– затруднення усвоєння заліза і фолієвої кислоти в кишечнику при хронічному ентероколіті со спруподібним синдромом (дефіцитарна анемія);
– порушення харчування із-за дотримання жорсткої елімінаційної дієти при тяжкій полівалентній харчовій алергії, якою можуть ускладнюватися ряд іммунодефіцитних захворювань (дефіцитарна анемія);
– посилення продукції в печінці під впливом інтерлейкіна 6 (ІЛ-6) білка гепсидина, який блокує рецептори ферропортина – трансмембранного протеїна, транспортує залізо, адсорбоване ентероцитами, макрофагами і гепатоцитами, що угнетає як інтестинальну адсорбцію цього мікроелемента, так і його извлечение из тканевых депо;
– збільшення секреції лактоферрину фагоцитами, активованими інтерлейкіном 1-бета (ІЛ-1β), що приводить до посиленому зв'язуванню вільного заліза сыворотки крові і підвищеній доставці його тканинним макрофагам – процесам, ускладнюючим доступ цього мікроелемента до зріваючих кліткам еритроїдного ряду;
– зниження здатності макрофагів (сидерофагів) до передачі накопленого заліза еритроблестам із-за вовлечения этих фагоцитов в процесс иммунного ответа под влиянием ряда провоспалительных цитокинов, в частности – фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) и ІЛ-1β;
– зменшення продукції трансферрину, отрицательного острофазового реактанта, здійснюємого транспорту заліза в організмі, що приводить до аномальному перерозподіленню цього мікроелемента в організмі;
– посилення виробки альфа1-антитрипсину, положительного острофазового реактанта, блокуюємого захват заліза клітками еритроїдного росту;
– скорочення строку існування еритроцитів, опосередоване ефектами провоспалительного простагландину E ₂ , який викликає гіперполяризацію мембран і, відповідно, переміщення фосфатидилсерину на поверхню цих формених елементів; останній розпізнається макрофагами селезінки і печінки, що обуславлює посилену еритрофагію;
– посилення виробки в печінці під впливом ІЛ-6 острофазового протеїна – С-реактивного білка, який розпізнає вивільнені рештки фосфатидилсерину на мембранах циркулюючих еритроцитів і опосередує їх послідовний комплемент-залежний лизис или ускоренный захват резидентными макрофагами селезінки і печінки;
– скорочення строку існування еритроцитів із-за накоплення на їх поверхню іммуних комплексів, утворюючихся в надлишку при хронічному іммуному запаленні;
– розвиток аутоіммуних ускладнень ряду первичних іммунодефіцитів, наприклад аутоіммуної апластическої анемії; аутоіммуного гастриту, приводячого до порушення усвоєння заліза із-за гіпоацідного стану, так і вітаміну В ₁₂ в зв'язі з руйнуванням або дисфункцією кліток, вироблюючих внутрішній фактор Кастла; перніціозної анемії, обусловленої аномальною продукцією аутоантител до внутрішньому фактору Кастла; гемолітическої анемії, викликаній посиленою виробкою антиеритроцитарних аутоантител;
– мікроб-індуційовані гемолітическі анемії, наприклад викликані Епштейна-Барр вірусом (ЕБВ) гемолітическа анемія у пацієнтів з синдромом Дункана, представляючим собою по крайній мірі, 2 форми наследственного селективного іммунодефіциту до ЕБВ;
– угнетення продукції еритропоетину нирками під впливом провоспалительних цитокинів, в частности – макрофагального запалительного протеїна 1-альфа і ФНО-α, що приводить до розвитку картини апластическої анемії;
– зниження експресії і/или інактивація рецепторів до еритропоетину на клітках-предшественниках еритроцитів в кістковому мозку, а також інгібування трансдукційних механізмів (митогенне і тирозинкіназное фосфорилування), асоційованих з цими рецепторами, під впливом ряду провоспалительних цитокинів (апластическа анемія);
– мікроб-індуційована супресія кісткомозгового кровотворення, наприклад при реактивованій герпесвірусній інфекції, часто спостережуємої у іммунокомпрометированих пацієнтів (апластическа анемія);
– постгеморрагіческі анемії, обусловленні тромбоцитопенією і/или тромбоцитопатією, спостережуємої при різних первичних іммунодефіцитах (наприклад, синдроме Віскотта-Олдріча), аутоіммуною реакцією по відношенню до факторів зсвіртывання крові, як це часто має місце при системній червоної волчанці или ульцерацией слизистых оболонок при неспецифическом язвенном коліті, розвиваючесья у деяких пацієнтів з наследственным дефіцитом секреторного ІgА;
– побічні ефекти ряду медикаментів, існуютьох при іммунодефіцитах для подавлення індукційованого інфекційними агентами запалення, а також для лікування алергіческих, аутоіммуних і неопластических ускладнень цих захворювань (наприклад, апластическа анемія при використанні сульфасалазину і препаратів золота при ревматоїдному артриті; гемолітическа анемія, викликані сульфаниламидами, існуютьохими у пацієнтів з дефектами фагоцитоза; дефіцитарна анемія при використанні метотрексату, порушуючого обмін фолієвої кислоти і др.).

Из-за многокомпонентности патогенеза анемии у пациентов с иммунодефицитами терапия этого патологического состояния довольно громоздкая, неудобная для пациента, имеет плохой профиль безопасности из-за кумуляции побочных эффектов различных препаратов и зачастую – недостаточно эффективная. Так, например, даже несмотря на гипохромный и микроцитарный характер анемии у многих иммуноскомпрометированных пациентов, подразумевающий дефицит железа как ведущую причину имеющегося малокровия, при рутинном использовании пероральных препаратов железа у этой категории больных можно столкнуться с некоторыми неожиданными и непреодолимыми препятствиями. Во-первых, по данным различных авторов, такое лечение оказывается неэффективным в 24-74 % случаев из-за продолжающегося воспаления в кишечнике или воздействия гепсидина [12]. Во вторых, слишком часты побочные эффекты этих препаратов в виде гастроинтестинальных проявлений – тошноты, диареи, вздутия живота, абдоминальной боли. Встречаемость таких побочных эффектов может достигать 80 % случаев, что существенно снижает комплаенс лечения, причём каждому пятому пациенту приходится экстренно отменять терапию в связи с чрезвычайно выраженными нежелательными реакциями [1]. Парентеральное введение препаратов железа может повысить эффективность антианемического лечения у иммуноскомпрометированных больных, однако такая терапия также опосредует усиление процессов гемосидероза, что приводит к углублению необратимых дистрофических изменений во внутренних органах [12]. Очевидно, что для успешного купирования «анемии хронической болезни» необходимо использование универсального препарата, воздействующего на различные звенья патогенеза этого гематологического расстройства, а не только на один из многих механизмов развития анемии у конкретного пациента [14]. В идеале, такой препарат должен обладать и некоторой иммуномодулирующей активностью, опосредующей уменьшение глубины имеющейся иммунной недостаточности, что позволило бы в значительной степени рационализировать проводимые терапевтические вмешательства пациентам с иммунодефицитами.

Для поиска такого лекарственного средства целесообразно обратиться к естественным механизмам регуляции эритропоэза в организме человека при воздействии различных неблагоприятных факторов. Благодаря достижениям фундаментальной физиологии стало известным, что эритропоэтин – гликопротеин с молекулярной массой 30 тыс. Да, усиленно продуцирующийся перитубулярными фибробластами

коркового слоя почек и некоторыми клетками печени при сниженной оксигенации или во время стресса – является универсальным регулятором эритропоэза в человеческом организме как в норме, так и при патологии [5].

Этот цитокин усиливает пролиферацию и созревание клеток-предшественников эритроцитов в костном мозге, параллельно усилився их устойчивость к апоптозу, интенсифицирует синтез гемоглобина и способствует увеличению насыщения форменных элементов этим железо-содержащим белком. Весьма важным является научное открытие, согласно которому эритропоэтин снижает синтез гепсидина, что улучшает ферропортин-опосредованное усвоение железа в кишечнике, а также изъятие этого микроэлемента из тканевых депо [9]. Результаты фундаментальных исследований демонстрируют, что эритропоэтин наделён также иммуномодулирующей активностью, что может оказаться весьма ценным биологическим свойством для пациентов с иммунодефицитами. В частности эритропоэтин способен потенцировать эффекты интерлейкина-3, продукта активированных Т-лимфоцитов, а также гранулоцитарного и гранулоцитарно-моноцитарного колониестимулирующих факторов, вырабатываемых фагоцитами. Как-известно, интерлейкины – это иммунные медиаторы, при помощи которых происходит обмен информацией между иммунокомпетентными клетками в процессе иммунного ответа, а также между клетками иммунной, нервной и эндокринной систем в рамках интегральной нейро-иммуно-эндокринной системы регуляции гомеостаза. Поэтому не удивительно, что результаты некоторых последних исследований демонстрируют нейропротекторное воздействие эритропоэтина, опосредованное увеличением содержания нейроглобина в нервных клетках [13]. Нейропротекторный эффект также может оказаться весьма полезным у пациентов с анемиями, так как позволит быстро купировать такие симптомы как головокружение, когнитивные расстройства, сонливость, слабость, которые напрямую связаны с воздействием гипоксии на клетки ЦНС.

На сегодняшний день получены препараты человеческого рекомбинантного эритропоэтина альфа для клинического применения. Эти лекарственные средства официально рекомендованы для лечения тяжёлых анемий у пациентов с почечной недостаточностью, онкологических больных и реципиентов органов и тканей после прохождения цитостатической или лучевой терапии, а также пациентов со СПИДом, принимающих зидовудин [5]. Уже достаточно сообщений о высокой эффективности лечения эритропоэтином хирургических больных, которым проводятся полостные операции, так как такой

терапевтический подход существенно уменьшает потребность в препаратах крови в послеоперационном периоде. Существует исследование, результаты которого свидетельствуют о целесообразности применения эритропоэтина у пациентов с шизофренией [4].

В исследовании, проведенном Dijas R. с соав. (2005), показана высокая эффективность терапии при помощи препарата человеческого рекомбинантного эритропоэтина в дозе 150 ЕД/кг дважды в неделю у пациентов с ревматоидным артритом [3], результаты которого, без сомнения, не отвечают на все вопросы, касающиеся эффективности и безопасности такого лечения анемий у иммунокомпрометированных лиц. Внедрение этой многообещающей терапевтической стратегии потенциально может обеспечить существенное улучшение качества жизни большого контингента иммунокомпрометированных больных за счёт купирования клинико-лабораторных симптомов анемии, а также, возможно, путём осуществления определённого иммуномодулирующего и нейропротекторного воздействия. Поэтому инициирование и проведение научных исследований, посвящённых изучению клинической эффективности терапии эритропоэтином анемий у пациентов с иммунодефицитными заболеваниями, представляется нам весьма актуальной и важной задачей современной медицины.

Цель исследования: оценить клиническую эффективность и профиль безопасности лекарственного средства «Вепокс»® («Wockhardt Biotech»®), представляющего собой препарат человеческого рекомбинантного эритропоэтина альфа, при лечении анемии у пациентов с первичными и вторичными иммунодефицитами

Для достижения выбранной цели нами с сентября 2010 года по январь 2011 года на базе Института иммунологии и алергологии НМУ имени А.А. Богомольца проведено одноцентровое, проспективное, пилотное, неплацебоконтролируемое исследование. Исследуемая группа состояла из 30 пациентов возрастом 16-62 года с верифицированным диагнозом иммунодефицита (первичного или вторичного), у которых отмечалась анемия различной степени тяжести. Под анемией понимали сниженную концентрацию гемоглобина в сыворотке крови (менее 130 г/л для мужчин и 120 г/л для женщин) с соответствующей клинической симптоматикой (общая слабость, утомляемость, тахикардия, головокружение, одышка и др.). Контрольную группу с подобным половым и возрастным распределением участников составили 10 пациентов с вторичными иммунодефицитами, у которых также имела место анемия.

Объём иммунологических исследований включал общий анализ крови с лейкоцитарной

формулой, изучение показателей субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови (Е-РУК, ЕАК-РУК, проточная цитометрия), оценку фагоцитарной активности нейтрофилов (латекс-тест) с подсчётом фагоцитарного показателя, фагоцитарного числа, количества активных фагоцитов и фагоцитарной ёмкости крови, определение количества больших гранулярных лимфоцитов крови (цитологический метод) и измерение концентрации иммуноглобулинов различных классов в сыворотке крови (прямая радиальная иммунодиффузия по Манчини, ИФА), а также изучение данных НСТ-теста и активности миелопероксидазы нейтрофилов. Последние 2 теста осуществлялись в лаборатории нейроиммунологии Института нейрохирургии АМН Украины. В дальнейшем в исследовании принимали участие только те больные, у которых были обнаружены признаки первичного или вторичного иммунодефицита.

Иммунокомпрометированным пациентам исследуемой группы вводился препарат «Вепокс»® в дозе 10 000 МЕ подкожно 1 раз в неделю с контролем показателей общего анализа крови каждые 7 суток. Количество введений препарата определялось принципом разумной достаточности, т.е. достижением целевой концентрации гемоглобина в сыворотке крови уровня 120 г/л у женщин и 130 г/л у мужчин, однако не более 6-ти инъекций. Пациентам контрольной группы, которые не получали лечение имеющейся анемии, в т.ч. при помощи исследуемого препарата, проводился общий анализ крови дважды с интервалом в 7 суток. Полученные данные общего анализа крови пациентов контрольной группы использовались для сравнения с таковыми исследуемой с целью разграничения клинико-лабораторных эффектов апробируемого препарата и результатов спонтанной динамики изучаемых показателей гемопоза у иммунокомпрометированных пациентов.

Распределение пациентов ИГ по тяжести анемии приведено на рис. 1., а на рис. 2 продемонстрированы результаты структурного анализа ИГ по типу нарушений иммунитета, лежащих в основе иммунодефицитной болезни. Как видно из рис. 2, в 72 % случаев среди пациентов ИГ в основе имеющегося иммунодефицита лежала нейтропения или качественный дефект фагоцитоза. При этом ИГ составили 9 пациентов (30 %) с первичными иммунодефицитами (4 больных с дефицитом миелопероксидазы нейтрофилов, 2 – с селективным дефицитом IgA, и по 1 пациенту с общим вариабельным иммунодефицитом, АРЕСЕС и синдромом Вискотта-Олдрича) и 21 пациент (79%) с вторичными иммунодефицитами, а именно – 2 больных получавших цитостатическую химиотерапию, ещё 2 с иммунодефицитом, индуцированным приёмом антиконвуль-

сантов, 1 пациентка, прошедшая курс терапии препаратом радиоактивного фосфора по поводу метастазов аденокарциномы молочной железы в кости, а остальные 16 – с вторичными иммунодефицитами, вызванными основным заболеванием

(болезнью Гиршпрунга, идиопатическим миелодиспластическим синдромом, неспецифическим язвенным колитом, фибромиомой матки и др.). Контрольную группу составили пациенты только с вторичными иммунодефицитами.



Рис. 1. Распределение пациентов ИГ (n=30) по тяжести анемии

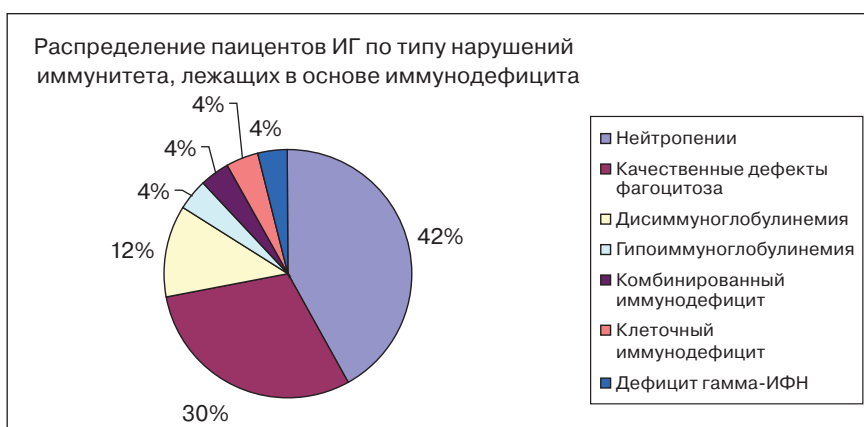


Рис. 2. Распределение пациентов ИГ (n=30) по типу нарушений иммунитета, лежащих в основе иммунодефицита

Статистический анализ. Для анализа полученных результатов использованы методы структурного и сравнительного анализа, а также определение параметрического критерия Стьюдента с расчётом показателя доверительной вероятности p , а также непараметрического критерия – числа знаков Z по Урбаху Ю.В. Отличия считали достоверными при $p < 0,05$ и $Z < Z_{0,05}$. При проведении статистической обработки информации пользовались программой Microsoft Excel.

Результаты исследования и их обсуждение. Достигнуть целевой концентрации гемоглобина в сыворотке крови удалось у 25 из 30 пациентов ИГ, что составило 83 % случаев и свидетельствует о высокой эффективности рекомбинантного человеческого эритропоэтина для лечения анемий у иммуноскомпрометированных пациентов с использованием предусмотренной протоколом исследования схемы терапии. Целевая концентрация гемоглобина не была достигнута только у 5 больных, а именно – у пациента с тяжёлым идиопатическим ми-

лодиспластическим синдромом, пациенток с болезнью Гиршпрунга и неспецифическим язвенным колитом, а также 2-х пациентов с опухолями, одна из которых прошла 2 курса цитостатической химиотерапии, а другая получила накануне исследования курс лечения радиоактивным фосфором. У всех этих пациентов отмечалась либо тяжёлая анемия, либо анемия средней степени тяжести. Несмотря на это, была обеспечена положительная динамика концентрации гемоглобина в сыворотке крови во всех случаях. Поэтому мы считаем, что увеличение кратности введения препарата или удлинение срока лечения позволили бы достигнуть целевой концентрации гемоглобина даже в резистентных случаях.

Большинству пациентов ИГ понадобилось всего 1-2 введения препарата для достижения целевой сывороточной концентрации гемоглобина (68 % случаев) и только 6 больным (20%) оказалось необходимым проведение всех 6 запланированных инъекций, что указывает на весьма удобный профиль терапевтического воздействия

препарата и обеспечивает высокий комплаенс терапии (рис. 3). При этом препарат был эффективнее у пациентов с лёгкой анемией, чем у пациентов с тяжёлой анемией и анемией средней степени тяжести, что продемонстрировано путём сравнительного анализа динамики нарастания концентрации гемоглобина после каждой инъек-

ции ($p < 0,05$). На сегодняшний день «Вепокс»®, как и другие препараты эритропоэтина, рекомендованы для клинического применения преимущественно у больных с тяжёлыми анемиями, однако, как показывают результаты этого исследования, существуют перспективы расширения показаний к использованию этого препарата.

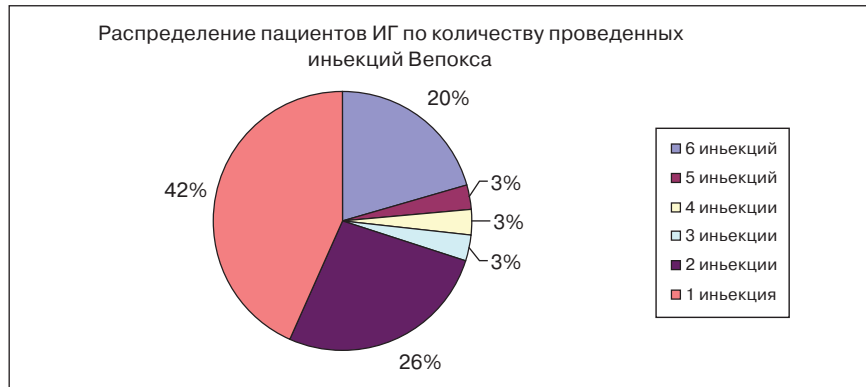


Рис. 3. Распределение пациентов ИГ (n=30) по количеству проведённых инъекций «Вепокса»®

Результаты расчёта средних величин изучаемых показателей общего анализа крови у пациентов ИГ и КГ в начале и в конце срока участия респондента в исследовании приведены в табл. 2. Как видно из данных табл. 2, в результате лечения рекомбинантным человеческим эритро-

поэтином была достигнута достоверная положительная динамика количества эритроцитов ($p < 0,05$, $Z < Z_{0,05}$), концентрации гемоглобина ($p < 0,01$, $Z < Z_{0,05}$), уровня цветного показателя ($p < 0,01$, $Z < Z_{0,05}$) и количества лимфоцитов ($p < 0,05$, $Z < Z_{0,05}$) в периферической крови (рис. 4, 5, 6).

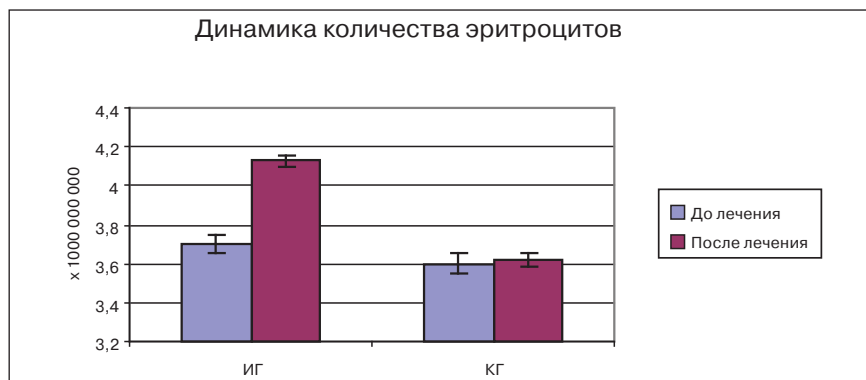


Рис. 4. Динамика количества эритроцитов в периферической крови у пациентов ИГ (n=30)

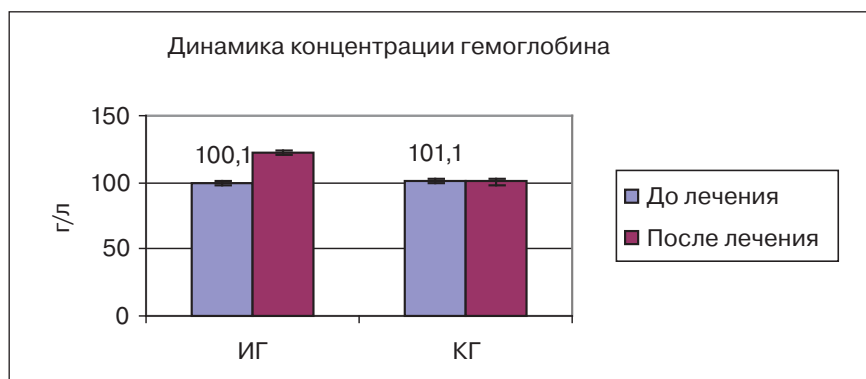


Рис. 5. Динамика сывороточной концентрации гемоглобина у пациентов ИГ (n=30)

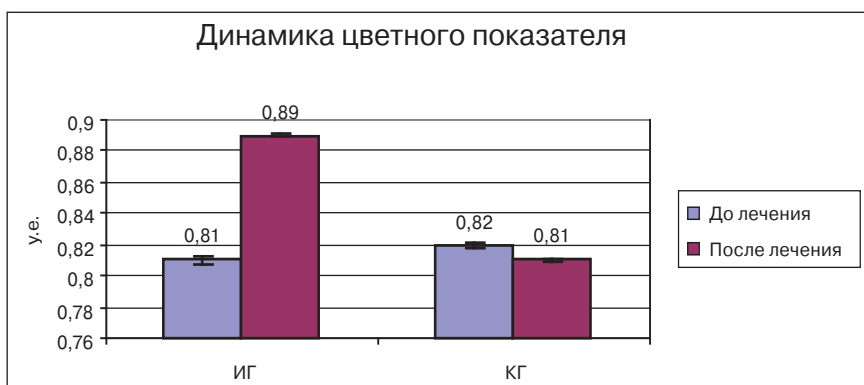


Рис. 6. Динамика уровня цветного показателя у пациентов ИГ (n=30)

Результаты сравнительного анализа величин коэффициента Стьюдента для исследуемых показателей эритропоза указывают (рис. 7), что основной точкой приложения действия препарата является именно концентрация гемоглобина, а не количество эритроцитов или уровень цветного показателя, хотя для этих показателей также выявлена достоверная положительная

динамика. При этом установлено, что целевой уровень концентрации гемоглобина при лечении исследуемым препаратом достигается различными путями в зависимости от текущих компенсаторных возможностей организма у конкретного пациента, что указывает на широкий диапазон пластичности и универсальный характер терапевтического воздействия «Вепокса»®.

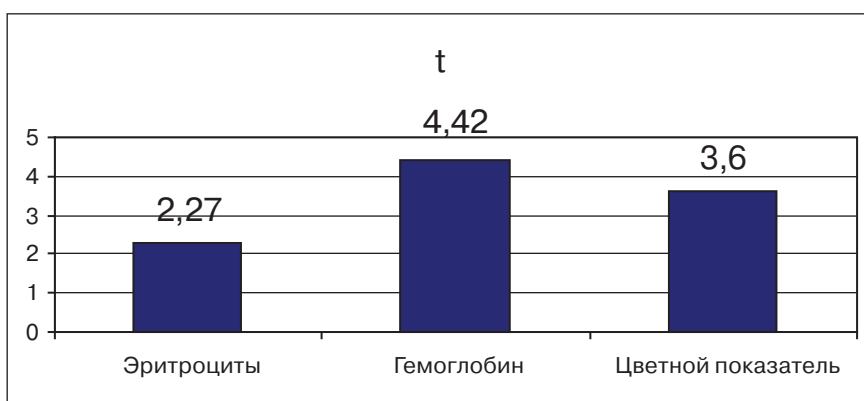


Рис. 7. Уровни коэффциента Стьюдента для изучаемых показателей эритропоза

При этом имели место, по крайней мере, 3 варианта развития событий, приводящих к нормализации содержания гемоглобина в периферической крови:

1. параллельное увеличение количества циркулирующих эритроцитов и уровня цветного показателя (15 человек, 50 % случаев), что зарегистрировано в наибольшем количестве наблюдений;
2. резкое увеличение количества эритроцитов при незначительной динамике уровня цветного показателя (7 пациентов, 23 % случаев), наблюдающееся преимущественно при затруднении доступа железа к клеткам эритроидного ряда как ведущем механизме развития анемии (микроцитарная гипохромная анемия);
3. резкое возрастание уровня цветного показателя при незначительной динамике количе-

ства эритроцитов (8 больных, 27% случаев), что отмечалось при выраженной супрессии костномозгового кроветворения (например, после длительного приёма цитостатиков или антиконвульсантов).

Достоверное возрастание количества лимфоцитов в периферической крови свидетельствует об иммуномодулирующем эффекте рекомбинантного человеческого эритропоэтина и является весьма ценным свойством именно для пациентов с иммунодефицитами, у которых отмечается та или иная степень иммунной недостаточности. Эти пациенты нуждаются в проведении специальных иммунотерапевтических вмешательств, а терапия анемии исследуемым препаратом способна рационализировать иммуностропное лечение таких больных (рис. 8).

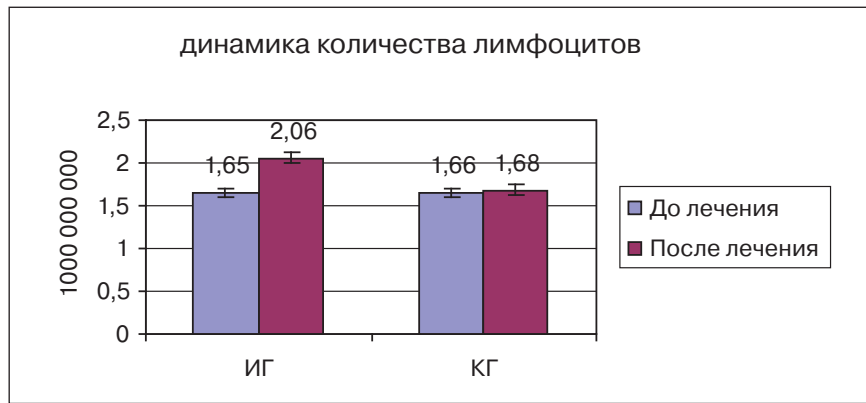


Рис. 8. Динамика количества лимфоцитов в периферической крови у пациентов ИГ (n=30)

Хотя достоверной положительной динамики количества лейкоцитов у пациентов ИГ в целом не было достигнуто, однако анализ изменения количества этих клеток у пациентов с исходной лейкопенией продемонстрировал убедительную положительную динамику, приём количество белых кровяных клеток возрастало как за счёт нейтрофилов, так и моноцитов ($p < 0,01$, $Z < Z_{0,05}$) (рис. 9). Аналогичные данные получены и относительно количества циркулирующих тромбоцитов – отсутствие достоверной положительной динамики в целом для ИГ и достоверное

возрастание количества этих форменных элементов у пациентов с исходной тромбоцитопенией ($p < 0,01$, $Z < Z_{0,05}$) (рис. 10). Эти эффекты можно объяснить непрямым воздействием эритропоэтина на другие ростки кроветворения, в частности – путём потенцирования биологических эффектов колониестимулирующих агентов, например гранулоцитарного и гранулоцитарно-моноцитарного колониестимулирующих факторов, продукция которых компенсаторно повышена у пациентов с лейкопенией.

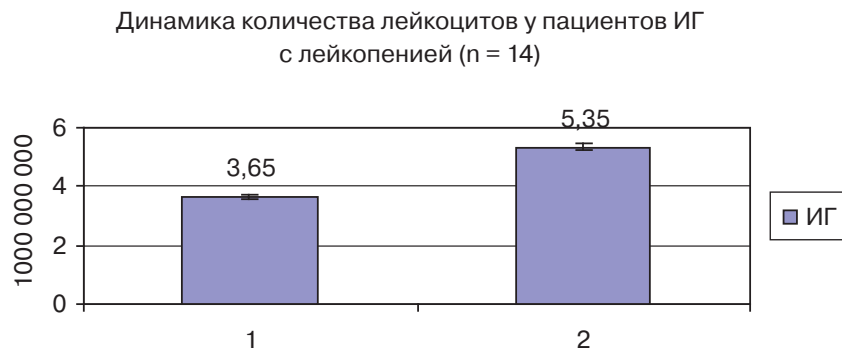


Рис. 9. Динамика количества лейкоцитов в периферической крови у пациентов ИГ (n=14) с исходной лейкопенией



Рис. 10. Динамика количества тромбоцитов у пациентов ИГ (n=12) с исходной тромбоцитопенией

Рекомбинантный человеческий эритропоэтин оказался одинаково эффективным для лечения анемии у пациентов с нарушениями гуморального и клеточного звена адаптивного иммунитета, а также с качественными нарушениями фагоцитоза, проявляющимися низкими значениями показателя фагоцитоза и/или фагоцитарного числа нейтрофилов, однако несколько менее эффективным у пациентов с нейтропениями ($Z < Z_{0,05}$). Мы объясняем эти слабо выраженные отличия в эффективности терапии тем фактом, что эффекты эритропоэтина во многом зависят от текущих компенсаторных возможностей костного мозга, а нейтропения как таковая является одним из индикаторов супрессии костномозгового кроветворения, сопровождающейся ограниченными компенсаторными резервами.

Рекомбинантный человеческий эритропоэтин показал более высокую эффективность у пациентов с первичными иммунодефицитами, нежели у пациентов с вторичными иммунодефицитами, однако такая особенность, по-видимому была связана со спецификой выборки и не может быть экстраполирована на общую популяцию пациентов с генетически детерминированными и приобретенными иммунодефицитными болезнями. Дело в том, что в данном исследовании принимали участие пациенты почти исключительно с минорными первичными иммунодефицитами и, одновременно, некоторые с больными с тяжёлыми формами вторичной иммуносупрессии, хотя в общей популяции первичные иммунодефициты являются безоговорочно более тяжёлыми заболеваниями.

Рекомбинантный человеческий эритропоэтин продемонстрировал удовлетворительный профиль безопасности. Серьёзных побочных эффектов, требующих отмены апробируемого препарата и назначения специального лечения, не было выявлено ни в одном случае. Обнаружено только два нежелательных воздействия. Первое из них – кратковременное жжение в месте подкожной инъекции препарата, не представляющее существенной опасности для здоровья пациента. Второе – транзитное снижение концентрации гемоглобина у пациентов с тяжёлыми анемиями или анемиями средней тяжести после первого введения рекомбинантного человеческого эритропоэтина (3 пациента, 10 % случаев в целом и 27% – в группе пациентов с исходной концентрацией гемоглобина менее 95 г/л). Это снижение не превышало 10 г/л и сопровождалось резким возрастанием концентрации гемоглобина после второй инъекции препарата выше исходного значения. Такие эффекты не представляли серьёзной опасности для здоровья,

однако требовали проведения определённой разъяснительной работы в связи с обеспокоенностью пациентов негативной динамикой концентрации гемоглобина. Мы объясняем транзитное снижение содержания гемоглобина некоторой отсроченностью терапевтического эффекта препарата у пациентов с низкими компенсаторными резервами кроветворения, что объясняет появление этого побочного эффекта только у больных с концентрацией гемоглобина менее 95 г/л, однако не у пациентов с лёгкой анемией.

В целом рекомбинантный человеческий эритропоэтин продемонстрировал себя как безопасный и высокоэффективный препарат с универсальным механизмом действия для лечения анемий разной степени тяжести и различного происхождения у пациентов как с первичными, так и вторичными иммунодефицитами. Более того, получены доказательства, что апробируемый препарат активирует все ростки кроветворения, а не только эритропоэз, хотя воздействие на созревание эритроцитов и синтез гемоглобина было наиболее выраженным. Иммуномодулирующий эффект, состоящий в увеличении количества лимфоцитов в периферической крови, может быть полезным для купирования персистирующей лимфопении, часто отмечающейся у иммуносупрессированных пациентов, что позволит в некоторой степени рационализировать базисное иммуотропное лечение таких больных.

ВЫВОДЫ

1. Рекомбинантный человеческий эритропоэтин продемонстрировал себя высокоэффективным средством лечения анемии различной степени тяжести у пациентов с иммунодефицитами, причём основной точкой приложения действия препарата является концентрация гемоглобина в сыворотке крови, нормализация которой достигается различными путями в зависимости от текущих компенсаторных возможностей организма, в частности – параллельным увеличением количества эритроцитов и их насыщенности гемоглобином (при кровопотерях), увеличением насыщенности гемоглобином при незначительной динамике количества эритроцитов (при супрессии костномозгового кроветворения) или резким увеличением количества эритроцитов при незначительном изменении уровня цветного показателя (при дефиците железа), что свидетельствует о широком диапазоне пластичности в достижении терапевтического эффекта и универсальном механизме действия этого лекарственного средства.

2. Рекомбинантнийчеловеческийэритропоэтин обладает иммуномодулирующей активностью, что подтверждается достоверной положительной динамикой количества лимфоцитов у пациентов, принимавших этот препарат, а также динамикой клинических и лабораторных признаков воспаления, что может быть полезным для пациентов с лимфопениями.
3. Рекомбинантнийчеловеческийэритропоэтин способствует нормализации количества лейкоцитов (нейтрофилов, моноцитов) и тромбоцитов у пациентов с исходной лейко- и тромбоцитопенией, что объясняется потенцирующим воздействием препарата на эффекты соотвествующих колониестимулирующих факторов.
4. Рекомбинантнийчеловеческийэритропоэтин продемонстрировал одинаково высокую эффективность у пациентов с клеточными и гуморальными дефектами адаптивного иммунитета, а также качественными дефектами фагоцитоза и несколько более низкую – у пациентов с нейтропениями, что, по-видимому, связано с более ограниченными компенсаторными возможностями у пациентов с супрессией костномозгового кроветворения, одним из проявлением которой является нейтропения.
5. Рекомбинантнийчеловеческийэритропоэтин характеризуется удовлетворительным профилем безопасности; выявлены такие побочные эффекты препарата: а) кратковременное жжение в месте подкожного введения б) транзиторное снижение содержания гемоглобина после первой инъекции у пациентов с тяжёлой анемией или анемией средней тяжести, не требующее отмены препарата (3 пациента, 10 % случаев).
4. *Ehrenreich H., Degner D., Meller J., et al.* Erythropoietin: a candidate compound for neuroprotection in schizophrenia // *Molecular psychiatry*. – 2004. – Vol. 9(1). – P. 42–54.
5. *Jelkmann W.* Erythropoietin after a century of research: younger than ever // *European journal of haematology*. – 2007. – Vol. 78(3). – P. 183–205.
6. *Knudson M.D., Oukka M., Koss L.M., et al.* Iron release from macrophages after erythrophagocytosis is up-regulated by ferroportin 1 overexpression and down-regulated by hepcidin // *Proc. Natl. Acad Sci USA*. – 2005. – Vol. 102. – P. 1324-1328.
7. *Kulichic W., Niksic F., Burmucic K.* Effects of the chemokine MIP-1alpha on anemia and inflammation in rheumatoid arthritis// *Z. Rheumatol*. – 2002. – Vol. 61. – P. 568-576.
8. *Lang F., Lang K.S., Lang P.A.* Mechanisms and significance of eryptosis // *Atioxid. Redox Signal*. – 2006. – Vol. 8. – P. 1183-1192.
9. *Macdougall I.C., Tucker B., Thompson J., et al.* A randomized controlled study of iron supplementation in patients treated with erythropoietin // *Kidney Int*. – 1996. – Vol. 50(5). – P. 1694–1699.
10. *Papadaki H.A., Kritikos H.D., Valatas V.* Anemia of chronic disease in rheumatoid arthritis is associated with increased apoptosis of bone marrow erythroid cells: improvement following anti-tumor necrosis factor alpha antibody therapy // *Blood*. – 2002. - № 100. – P. 474-482.
11. Primary immunodeficiency diseases. Report of a WHO scientific group // *Clin. Exp. Immunol*. – 1997. – Vol. 109(1). – P. 1–28.
12. *Reynoso-Gomez E., Salinas-Rojas V., Lazo-Langner A.* Safety and efficacy of total dose intravenous iron infusion in the treatment of iron-deficiency anemia in adult non-pregnant patients // *Rev. Invest. Clin*. – 2002. – Vol. 54. – P. 12-20.
13. *Siren A.L. et al.* Erythropoietin prevents neuronal apoptosis after cerebral ischemia and metabolic stress // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2001. – Vol. 98 (7). – P. 4044-4049.
14. *Weiss G., Goodnought L.T.* Anemia of chronic disease // *New Eng. J. Med*. – 2005. – Vol. 10. – P. 1011-1023.
15. *Zhu Y., Ye D., Huang Z.* The correlation of cytokines TNF alpha, IFN-gamma, Epo with anemia in rheumatoid arthritis // *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. – 2000. – Vol. 21. – P. 587-590.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Соломатина М.А., Альпидовский В.К.* Анемия при хронических заболеваниях // *Вестник Российского университета дружбы народов*. – 1999. – №1. – С. 36-38.
2. *Ashby D.R., Gale D.P., Busbridge M., et al.* Erythropoietin administration in humans causes a marked and prolonged reduction in circulating hepcidin // *Haematologica* – 2005. – Vol. 95(3). – P. 505–508.
3. *Dyjas R., Bulanowski M., Ficek R.* Influence of recombinant human erythropoietin (rHuEPO) on plasma levels of selected hormones in females with rheumatoid arthritis // *Pol. Arch. Med. Wewn*. – 2005. – Vol. 114. – P. 731-737.

РЕЗЮМЕ

ЕФЕКТИВНІСТЬ І БЕЗПЕЧНІСТЬ ЛІКУВАННЯ АНЕМІЇ ПРЕПАРАТОМ ЛЮДСЬКОГО РЕКОМБІНАНТНОГО ЕРИТРОПОЕТИНУ АЛЬФА У ПАЦІЄНТІВ З ІМУНОДЕФІЦИТАМИ

Мальцев Д.В., Казмірчук В.Є.

Інститут імунології та алергології НМУ імені О.О. Богомольця
МОЗ України

Мета дослідження: оцінити клінічну ефективність і профіль безпечності рекомбінантного еритропоетину альфа при лікуванні анемії у пацієнтів з первинними і вторинними імунодефіцитами.

Матеріали і методи. Досліджувану групу (ДГ) склали 30 імунокомпрометованих осіб віком від 16 до 62 років, що страждали на анемію різної тяжкості. До контрольної групи (КГ) аналогічного вікового і гендерного розподілу учасників увійшли 10 пацієнтів з вторинними імунодефіцитами, що страждали на анемію. Пацієнти ДГ отримували препарат еритропоетину п/шк в дозі 10 000 МО 1 раз на тиждень №1-6 залежно від терміну досягнення цільової концентрації гемоглобіну (130 г/л у чоловіків і 120 г/л у жінок).

Результати і їх обговорення. Досягнути цільової концентрації гемоглобіну вдалося у 25 із 30 хворих ДГ (83 % випадків). Препарат призвів до вірогідної позитивної динаміки кількості циркулюючих еритроцитів ($p < 0,05$; $Z < Z_{0,05}$), сироваткової концентрації гемоглобіну ($p < 0,01$; $Z < Z_{0,05}$), рівня кольорового показника ($p < 0,01$; $Z < Z_{0,05}$) та кількості лімфоцитів у периферичній крові ($p < 0,05$; $Z < Z_{0,05}$), однак найбільш виразною була дія саме на концентрацію гемоглобіну.

Висновки. Препарат рекомбінантного еритропоетину альфа людини продемонстрував себе як високоефективний і безпечний антианемічний засіб з імуномодулюючою активністю, що здатен активувати всі паростки кровотворення у імунокомпрометованих хворих з найбільш виразною дією на еритропоез, а саме – на рівень концентрації гемоглобіну в сироватці крові.

Ключові слова: анемія, імунодефіцит, рекомбінантний еритропоетин.

SUMMARY

EFFICACY AND SAFETY OF ANEMIA TREATMENT WITH RECOMBINANT HUMAN ERYTHROPOIETIN ALPHA AGENT IN PATIENTS WITH IMMUNODEFICIENCIES

Maltsev D.V., Kazmirchuk V.E.

Institute of Immunology and Allergology at O. Bohomolet's NMU,
Ministry of Health, Ukraine

Object of Study is to assess the clinical efficacy and safety profile of the recombinant human erythropoietin alpha when treating anemia in patients having primary and secondary immunodeficiencies.

Materials and methods. A study group (SG) was made of 30 immunocompromised individuals aged from 16 to 62, who suffered from anemia of various severity. A control group (CG), having a similar age and gender distribution of participants, included 10 patients with secondary immunodeficiencies, suffering from anemia. The SG patients took the recombinant erythropoietin drug subcutaneously in a dose of 10 000 IU weekly, № 1-6, depending upon the term of the target hemoglobin concentration to be obtained (130g/l in men and 120 g/l in women).

Results and Their Discussion. The target hemoglobin concentration was successfully obtained in 25 out of 30 patients of the SG (83% of cases). The drug lead to a confident positive dynamics in the number of circulating erythrocytes ($p < 0,05$; $Z < Z_{0,05}$), serum hemoglobin concentration ($p < 0,01$; $Z < Z_{0,05}$), color index level ($p < 0,01$; $Z < Z_{0,05}$) and the number of peripheral blood lymphocytes ($p < 0,05$; $Z < Z_{0,05}$), however, the most pronounced effect has been produced upon the hemoglobin concentration exactly.

Conclusion. The recombinant human erythropoietin alpha drug displayed itself as a highly efficient and safe antianemic agent having immunomodulating activity, being capable of activating all the hematopoietic lineages in immunocompromised patients and exercising the most profound effect upon erythropoiesis, namely, upon the level of blood serum hemoglobin concentration.

Keywords: anemia, immunodeficiency, recombinant erythropoietin

УДК: 615.361.018.46.014.41

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КРИОКОНСЕРВИРОВАННЫХ КЛЕТОК ПЛАЦЕНТЫ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ АУТОРЕАКТИВНОСТИ КЛЕТОК СЕЛЕЗЕНКИ ПРИ АДЪЮВАНТНОМ АРТРИТЕ

Е.Д.ЛУЦЕНКО

Інститут проблем криобіології і криомедицини НАН України, г.Харьков

В модельных экспериментах и клинических исследованиях по изучению патогенеза ревматоидного артрита (РА) установлено, что одной из основных причин его развития является дисбаланс иммунорегуляторного механизма и из-

менение функции иммунокомпетентных клеток (ИКК). Это выражается в формировании аутореактивных клонов ИКК и продукции антител против органо-тканевых субстратов собственного организма. Поэтому поиск терапевтических