



АНЕМИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Чиж К.А.,

кандидат медицинских наук доцент

Резюме

Анемия является распространенным осложнением хронической болезни почек, частота и тяжесть которого нарастает по мере снижения функционального состояния почек. Её основными клиническими симптомами признаны повышенная утомляемость и одышка. Патогенез анемии при хронической болезни почек сложен, однако центральным звеном служит относительный дефицит эритропоэтина. В последние годы появилась новая информация, проясняющая кардинальную роль системы распознавания гипоксии в регуляции синтеза и высвобождения эритропоэтина. Другим важным фактором развития анемии при хронической болезни почек является дефицит железа. Новое понимание динамики метаболизма железа прояснило роль хронического воспаления и гепсидина в качестве ключевых медиаторов нарушения утилизации железа. В статье кратко рассмотрены вопросы патогенеза, диагностики, клиники и лечения анемии при хронической болезни почек.

Ключевые слова: анемия, хроническая болезнь почек (ХБП), дефицит эритропоэтина, гемоглобин, эритропоэз

Введение

Развитие почечной недостаточности приводит к многочисленным изменениям в организме, нарушающим гомеостаз. Одним из важнейших последствий этого является снижение эритропоэза, приводящее к анемии – частому осложнению хронических заболеваний почек. Анемия, связанная с почечной недостаточностью, впервые описана сэром Робертом Кристисоном (Sir Robert Christison) в 1839 г., который заметил, что «наиболее примечательным свойством крови на поздней стадии болезни Брайта является постепенное и быстрое уменьшение ее окраски» и «никакое другое заболевание так не подобно кровотечению в связи с истощением красных кровяных частиц». Ричард Брайт также отмечал бледность кожи у пациентов с заболеванием почек: «через некоторое время здоровый цвет лица тускнеет».

С тех пор анемия остается у пациентов с заболеваниями почек серьезным осложнением, хотя и поддающимся лечению. Её распространенность зависит от методики определения, но, как правило, частота и тяжесть анемии возрастают

на более поздних стадиях ХБП. У пациентов с сахарным диабетом и ХБП анемия имеет тенденцию к более тяжелому течению и развитию на более ранних стадиях. Наиболее частой причиной анемии при ХБП является дефицит эритропоэтина, который более выражен у пациентов с сахарным диабетом [1].

Причины анемии при ХБП

Система эритропоэза поддерживает постоянство эритроцитов в крови с целью адекватной доставки кислорода тканям организма. Баланс достигается за счет замещения потерь эритроцитов вследствие старения и незначительных кровопотерь. Давно известна способность гипоксии стимулировать выработку новых эритроцитов. Гипоксия может вызываться хроническими заболеваниями легких, снижением перфузии тканей или проживанием в условиях высокогорья. Поиск циркулирующего в крови фактора, регулирующего эритропоэтический ответ, привёл к открытию эритропоэтина и клонированию в 1985 г. его гена. Вскоре после этого был идентифицирован механизм клеточного реагирования на гипоксию и определена центральная роль транскрипционного фактора, индуцируемого гипоксией (гипоксия-индуцируемый фактор 1 (hypoxia inducible factor 1 – HIF-1).

Доступность кислорода в тканях постоянно определяется на клеточном уровне. При обнаружении гипоксии срабатывает многогранный ответ. Важным компонентом ответа является повышение выработки гликопротеинового гормона – эритропоэтина. Эта молекула массой 30,4 кДа является ключевой для образования эритроцитов у млекопитающих. Он действует как настоящий гормон, поскольку вырабатывается почками, циркулирует в кровяном русле и действует на тканевые рецепторы всего организма, особенно в костном мозге. Эритропоэтин связывается с рецепторами на поверхности клеток костного мозга, стимулируя эритропоэз.

Ответ на гипоксию: система HIF. Ощущение тканевой гипоксии и, следовательно, распознавание анемии происходит с помощью системы HIF. Центральное место в этой функции занимают 2 белка – HIF- α и HIF- β . HIF- α продуцируется постоянно, однако при наличии достаточного количества кислорода он быстро «маркируется» (гидроксилируется) и подвергается разрушению ферментами – HIF-пролилгидроксилазами. Пролгидроксилазы работают как кислородные сенсоры, поскольку кислород необходим им в качестве вспомогательного субстрата. После гидроксилирования HIF- α распознается белком фон Хиппеля-Линдау, полиубиквитинируется и разрушается. HIF- β экспрессируется конститутивно, однако не чувствителен к гипоксии. При развитии тканевой гипоксии происходит накопление HIF- α , его перемещение в ядро с образованием гетеродимера с HIF- β и связыванием с элементами ответа на гипоксию большого числа чувствительных к кислороду генов. Один из них – ген эритропоэтина – приводит к увеличению выработки эритропоэтина. Также стимулируются многие другие гены, в том числе кодирующие ферменты и транспортеры, участвующие в метаболизме железа, ангиогенезе и образовании митохондрий.

В настоящее время идентифицированы 3 формы HIF- α : HIF-1 α , HIF-2 α и HIF-3 α . Пока остается неясным, насколько дифференцированным является

транскрипционный ответ на эти формы. Для HIF-1 и HIF-2 существует множество общих мишеней, однако ответ определенных генов на них может существенно различаться. HIF-2, по-видимому, играет большую роль в регуляции выработки эритропоэтина и активации генов метаболизма железа. Этот дифференцированный эффект дает потенциальную возможность рассматривать ту или иную молекулу HIF в качестве терапевтической мишени. В настоящее время для потенциального лечения анемии у пациентов с ХБП изучаются низкомолекулярные ингибиторы пролилгидроксилаз, фактически стабилизирующие уровни HIF- α . Стимуляция продукции эритропоэтина и белков, регулирующих метаболизм железа, может способствовать достижению определенного эффекта в лечении анемии [2].

Эритропоэтин. Эритропоэтин представляет собой высокогликозилированную молекулу, состоящую из 165 аминокислот. Аминокислотная последовательность важна для связывания рецептора, в то время как 4 углеводные цепи влияют на метаболизм молекулы. Согласно данным по обнаружению транскриптов матричной РНК, кодирующих эритропоэтин, его продукция у взрослых людей происходит в основном в интерстициальных клетках коркового слоя ткани почек. Другим, менее значимым, источником эритропоэтина является печень. Интересно, что при отсутствии почек продукция печеночного эритропоэтина может значительно возрастать.

После синтеза эритропоэтин секретируется непосредственно в кровоток. В клетках, где он вырабатывается не происходит его накопления. В кровотоке объем распределения эритропоэтина приближается к объему плазмы. Период полувыведения из кровотока рекомбинантного эритропоэтина (как, вероятно, и нативного) составляет приблизительно от 5 до 12 часов.

Количество эритропоэтина традиционно выражается в единицах, где 1 единица представляет эритропоэтический эффект стимуляции 5 мкмоль хлорида кобальта. В обычном состоянии концентрация эритропоэтина в сыворотке стабильна и представлена низкими уровнями (10-30 Ед/л). При анемии эритропоэтин в сыворотке крови может резко увеличиваться до концентраций, иногда превышающих 1000 Ед/л. Следует отметить, что концентрации эритропоэтина варьируются в зависимости от используемого метода измерения. Раньше нормальная концентрация эритропоэтина составляла от 10 до 30 Ед/л. Результаты последних исследований указывают на значения 2-4 Ед/л в качестве нижнего предела и 12-18 Ед/л для верхних границ нормы.

Эффект эритропоэтина проявляется после его взаимодействия с рецептором, присутствующим в наибольших количествах на мембранах клеток-предшественников эритроидного ростка костного мозга. Рецепторы выглядят как димеры, однако после связывания лиганда эритропоэтина происходит конформационное изменение их гомодимерной структуры. Это активированное взаимодействие эритропоэтина с рецептором приводит к критическому каскаду передачи сигнала. В результате увеличивается деление клеток и выживаемость предшественников красных кровяных телец. Это особенно верно для предшественников эритроидного ряда (взрывообразующей единицы эритроидного ряда и колониеобразующей единицы эритроидного ряда), ко-

которые экспрессируют на клеточной поверхности высокие концентрации рецепторов к эритропоэтину. Примечательно, что после связывания со своим рецептором эритропоэтин быстро исчезает из кровотока, что указывает на роль интернализации клеток в качестве одного из механизмов подавления эритропоэтина (и эритропоэза) [3].

Железо и гепсидин. Эффективный эритропоэз зависит от адекватной доступности как эритропоэтина, так и железа. Дефицит железа часто встречается у пациентов с ХБП, составляя более 50% на поздних стадиях, и особенно у лиц, находящихся на почечно-заместительной терапии (гемодиализ, перитонеальный диализ). К причинам дефицита железа относят скрытую кровопотерю, инфекцию, системные воспалительные заболевания, хирургические процедуры, венепункцию, нарушение абсорбции, вызванное повышенными концентрациями гепсидина, и скопление крови в системе при проведении сеанса гемодиализа. При сочетании этих факторов пациенты, находящиеся на гемодиализе, могут терять за год более 2000 мг железа. Величина потери железа на додиализных стадиях ХБП остается неясной.

Дефицит железа, доступного для эритропоэза при ХБП, часто усугубляется относительным нарушением всасывания железа из кишечника и сниженным высвобождением железа из макрофагов и печени. Такое нарушение поступления опосредуется главным регулятором гомеостаза железа – продуцируемым печенью циркулирующим белком гепсидином. Повышенные концентрации гепсидина вызывают интернализацию клеточного транспортера железа ферропортина в клетки. В результате железо не попадает в кровоток через энтероциты или из запасующих тканей. Концентрация гепсидина повышается в ответ на увеличение запасов железа в организме и снижается при наличии его дефицита. Вторичной, но важной, причиной повышения концентрации гепсидина является воспаление, при котором ограничивается доступность железа для микроорганизмов во время инфекции. У пациентов с ХБП это часто связано с дезадаптивным ответом. Скрытое воспаление увеличивает концентрацию гепсидина и блокирует железо, доступное для эритропоэза. Иногда это можно распознать по довольно частому обнаружению у гемодиализных пациентов пониженного насыщения трансферрина (коэффициент насыщения трансферрина железом – НТЖ; снижение элементарного железа крови), происходящего в то же время, когда концентрация ферритина в сыворотке резко увеличивается (повышенные запасы железа). Частое наличие воспаления при ХБП вследствие эффектов гепсидина ведет к ограниченному эритропоэзу. При этом не исключается также истинный дефицит железа [4,5].

Эритропоэз при ХБП. Среди пациентов с ХБП наблюдается относительный дефицит продукции эритропоэтина, являющегося основной причиной развития анемии. Другими факторами, способствующими этому, являются дефицит железа, кровопотеря, воспаление, гемолиз и дефицит питательных веществ (табл.1). Однако центральная роль дефицита эритропоэтина хорошо изучена и лучше всего демонстрируется последовательным и устойчивым улучшением концентраций гемоглобина после лечения рекомбинантным эритропоэтином человека (рчЭПО). Удивительно, но концентрация

эритропоэтина в сыворотке крови при ХБП часто не снижается, завися лишь от степени имеющейся анемии. Однако по мере прогрессирования почечной недостаточности дефицит эритропоэтина становится все более выраженным, и снижение концентрации в сыворотке крови происходит параллельно потере азотовыделительной функции почек. Помимо снижения продукции эритроцитов, у пациентов с ХБП может также наблюдаться снижение продолжительности жизни эритроцитов. Причина этого остается не до конца понятной, однако одним из факторов, способствующих этому, является кровопотеря в результате процедуры гемодиализа [6].

Таблица 1 – Причины анемии при ХБП

Относительный дефицит эритропоэтина
Дефицит железа
Кровопотеря
Уменьшение продолжительности жизни эритроцитов
Воспаление
Инфекционные заболевания
Заболевание крови
Гиперпаратиреоз (у лиц, находящихся на диализе)
Гемолиз
Дефицит питательных веществ

Симптомы и осложнения, связанные с анемией при ХБП

Анемия приводит к снижению доставки кислорода к органам и тканям организма, сопровождаясь, как правило, такими симптомами, как усталость, одышка, бессонница, головные боли, снижение остроты зрения и т.д. Следует отметить, что эти симптомы неспецифичны и также могут быть связаны с уремией и другими причинами. Утомляемость может развиваться медленно по мере прогрессирования анемии, и пациенты не всегда полностью осознают, как это отражается на их повседневной жизни. Тщательный опрос позволяет выявить ограничение физической активности, как ответ на снижение функциональных возможностей.

Симптомы, связанные с анемией, в целом влияют на качество жизни пациентов. Неудивительно, что у пациентов, получающих диализотерапию, часто значительно ухудшается качество жизни, связанное с имеющимися сопутствующими заболеваниями и/или самой процедурой диализа. До появления лечения рчЭПО среди пациентов, получавших диализ, часто наблюдалась достаточно выраженная анемия с уровнями гемоглобина в пределах 60-90 г/л [7]. Нефрологи, лечившие пациентов в эпоху до появления рчЭПО, когда тяжелая анемия была обычным явлением, заметили, что анемия значительно ухудшает качество жизни многих пациентов. Однако в то время исследований фактического влияния анемии было крайне мало.

Логичным кажется предположение, что у пациентов с ХБП, имеющих сопутствующую сердечно-сосудистую патологию, снижение доставки кислорода к тканям может способствовать риску смерти. Исследования неизменно демонстрируют тесную связь между более низкими концентрациями гемоглобина у

диализных пациентов и повышенным риском летального исхода. Однако работы, связанные с применением рчЭПО не смогли доказать связь нормализации уровня гемоглобина с улучшением выживаемости. Более того, повышение гемоглобина выше 130 г/л коррелировало с повышенным риском смертности и развития сердечно-сосудистых осложнений. Этот факт оставляет нерешенным вопрос о причинно-следственной связи анемии с повышенным риском смертности [8].

У пациентов с ХБП часто наблюдаются сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания. Вероятно, анемия, увеличивая работу сердца и снижая доставку кислорода тканям, может усугублять повреждение сердечной мышцы. Наиболее определенная взаимосвязь между анемией и заболеванием сердца – это развитие гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ). Так Foley et al. обнаружили наличие ГЛЖ у 73,9% пациентов, начавших лечение диализом. Этот факт является важным, поскольку ГЛЖ напрямую и независимо связана с повышенным риском смертности. Кроме того, гипертрофированный левый желудочек функционально чувствителен к изменениям объема крови. Это приводит к повышенному риску у диализных пациентов как отека легких, так и гипотензии во время сеанса гемодиализа, в зависимости от водного статуса. Ранние небольшие исследования с применением рчЭПО предполагали возможность регресса ГЛЖ. Однако позднее более крупные рандомизированные контролируемые исследования не обнаружили преимуществ коррекции анемии с помощью рчЭПО в плане улучшения или замедления прогрессирования ГЛЖ.

Вопрос о влиянии анемии на прогрессирование заболевания почек в связи с гипоксией почечной ткани, а также положительных эффектах рчЭПО в качестве ренопротективного средства, остается дискуссионным. Проведенные многочисленные исследования (RENAAL, TREAT и другие) не дают однозначного ответа. Поэтому вопрос ускоряет ли анемия снижение функции почек или анемия просто становится более частой с ухудшением функционального состояния почек пока остается нерешенным.

Диагностика

Всемирная организация здравоохранения определяет анемию как снижение концентрации гемоглобина менее 120 г/л у женщин и менее 130 г/л у мужчин. Ряд исследователей считают, что нефролог должен активно подключаться к лечению пациента с ХБП, не нуждающегося в почечно-заместительной терапии, при снижении концентрации гемоглобина ниже 120 г/л. Диагноз анемии не предполагает обязательного лечения рчЭПО, а требует динамического наблюдения с постоянным мониторингом анализов крови.

Первоначальная оценка анемии при ХБП включает целенаправленное клиническое обследование. Хотя в развитии анемии относительный дефицит эритропоэтина обычно является наиболее важным элементом, следует учитывать и другие факторы. Необходимо провести целенаправленный сбор анамнеза, физикальное обследование и лабораторный анализ (табл. 2). Цель аналогична оценке анемии у пациентов без заболевания почек: широкий поиск признаков снижения продукции эритроцитов, гемолиза, секвестрации и кровотечения. У пациентов с ХБП особое внимание следует уделять тестам на дефицит железа и скрытую кровопотерю, поскольку они часто встречаются в этой популяции.

Таблица 2 – Оценка анемии при ХБП

Целенаправленный анамнез и физикальное обследование
Анализ крови
— Биохимический
— Полный подсчет кровяных телец (включая индексы эритроцитов)
— Подсчет ретикулоцитов
— Ферритин сыворотки
— Коэффициент насыщения трансферрина железом
— Фолиевая кислота
— Витамин В ₁₂

Анализ крови должен включать полный подсчет кровяных телец с индексами эритроцитов. Аномальное количество лейкоцитов или тромбоцитов возможно указывает на более серьезное поражение костного мозга. Микроили макроцитоз эритроцитов может свидетельствовать о наличии других факторов, помимо дефицита эритропоэтина, способствующих развитию анемии. Подсчет ретикулоцитов позволяет лучше понять адекватность реакции костного мозга на анемию. Единственный тест, который не рекомендуется проводить при оценке анемии, – это измерение сывороточного эритропоэтина. Поскольку его дефицит относительный, результаты тестов редко помогают в оценке или последующем лечении.

Во время обследования могут выявиться и другие причины анемии. Жалобы пациента на боли в костях и признаки электролитного дисбаланса могут указывать на вероятность диспротеинемического состояния. Обильное менструальное кровотечение может предполагать наличие гинекологической патологии, например, фибромиомы матки. Диета с низким содержанием листовых овощей или обнаружение эритроцитов с высоким средним объемом может указывать на дефицит фолиевой кислоты. Прогрессивная потеря веса является поводом для проведения онкопоиска. Выявленная при физикальном обследовании спленомегалия может оказаться признаком первичного гематологического заболевания.

Из-за частоты дефицита железа в этой популяции, показатели сывороточного железа следует оценивать у всех пациентов с ХБП и анемией. Наиболее часто используемыми тестами являются определение ферритина сыворотки и НТЖ. Первый отражает главным образом запасы железа в организме. У пациентов с ХБП концентрация ферритина в сыворотке часто повышается независимо от статуса железа в связи с наличием воспаления, что требует более целостного подхода к диагностике. НТЖ служит для измерения количества железа, циркулирующего в кровотоке. Общее количество железа в плазме, связанное с трансферрином, колеблется от 2 до 4 мг, тогда как суточная потребность в железе в костном мозге намного выше, что требует быстрого поступления железа из тканевых хранилищ в костный мозг [9].

В общей популяции концентрация ферритина в сыворотке ниже 30 нг/мл или НТЖ менее 15% указывает на явный дефицит железа. Однако оба этих теста, как правило, неточны для диагностики дефицита железа у пациентов с ХБП. Результаты обоих тестов отражают не только метаболизм железа, но и другие факторы, ограничивающие возможности измерения.

Лечение анемии при ХБП

Краеугольным камнем лечения анемии при ХБП является применение рчЭПО. Однако кроме рчЭПО в настоящее время разрабатываются новые лекарственные средства для стимуляции эритропоэза, не являющиеся аналогами эритропоэтина. Более широким термином, охватывающим все эти препараты, является – средства, стимулирующие эритропоэз (ССЭ).

В идеале лечение ССЭ не следует начинать до завершения предварительной оценки анемии. Лечение этими препаратами малоэффективно у пациента с дефицитом железа или скрытым кровотечением. Если пациенту с активным кровотечением или быстрым снижением концентрации гемоглобина требуется экстренное лечение анемии, необходимо рассмотреть возможность переливания крови.

Лечение препаратами железа. До начала лечения ССЭ необходимо оценить баланс железа в организме, как описано выше. Лечение препаратами железа может потребоваться до, во время или периодически вместо терапии ССЭ. Рекомендации инициативной группы по Улучшению Глобальных Исходов Заболеваний Почек – KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) о том, когда следует начинать лечение препаратами железа при ХБП, перечислены в таблице 3 [10].

Таблица 3 – Рекомендации KDIGO по лечению препаратами железа пациентов с ХБП

2.1.2: Взрослым пациентам с ХБП с анемией, не получающим препараты железа или терапию ССЭ, рекомендуется внутривенное введение железа (или у пациентов с ХБП, не получающих лечение диализом, альтернативно 1-3 месяца прием препаратов железа внутрь), если (2C): — желательно повышение концентрации гемоглобина без начала лечения ССЭ* и — НТЖ составляет $\leq 30\%$, а ферритин ≤ 500 нг/мл (500 мкг/л)
2.1.3: Взрослым пациентам с ХБП, получающим лечение ССЭ и не принимающих дополнительно препараты железа, рекомендуется внутривенное введение железа (или у пациентов с ХБП, не получающих лечение диализом, альтернативно 1-3 месяца прием препаратов железа внутрь), если (2C): — желательно повышение концентрации гемоглобина** или уменьшение дозы ССЭ*** и — НТЖ составляет $\leq 30\%$, а ферритин ≤ 500 нг/мл (500 мкг/л)
* На основании симптомов пациента и общих клинических целей, включая недопущение переливания крови, улучшение симптомов, связанных с анемией, и после исключения активной инфекции. ** В соответствии с Рекомендациями № 3.4.2 и 3.4.3. *** На основе симптомов пациента и общих клинических целей, включая предотвращение переливания крови и улучшение симптомов, связанных с анемией, а также после исключения активной инфекции и других причин гипореактивности ССЭ.

Для лечения доступен широкий выбор как пероральных, так и внутривенных препаратов железа. Лекарственные средства для приема внутрь

обычно неэффективны для пациентов, находящихся на гемодиализе, и лишь умеренно эффективны при у лиц на додиализных стадиях ХБП. Единственным исключением является цитрат железа, связывающий фосфаты, который является очень эффективным в качестве добавки железа для обеих групп пациентов. Неясно, почему это лекарственное средство способно доставлять железо в большей степени, чем другие формы перорального железа с меньшим количеством побочных эффектов. У диализных пациентов при приеме этой формы происходит значительное увеличение показателей железа и потенциально улучшается ответ на ССЭ.

В отличие от пероральных форм железа, внутривенное введение железа обычно очень эффективно. Это стандартное лечение пациентов, находящихся на гемодиализе. Среди этих пациентов наиболее часто используемым средством в Соединенных Штатах является сахарат железа, который обычно вводят в дозе 50-100 мг/неделю по мере необходимости. Существуют и другие формы внутривенного железа, такие как декстран железа, глюконат железа, ферумокситол, карбоксимальтоза железа и изомальтозид железа. Все эти средства эффективны и, вероятно, несут в себе незначительный риск развития гипотонии или реакций гиперчувствительности [11].

При гемодиализе доступ к кровообращению прост, а доступные лекарства хорошо переносятся. У этих пациентов существует 3 стратегии внутривенного введения железа. Первая стратегия – это подход к восполнению. Тестирование на дефицит железа проводится каждые 1-3 месяца. При обнаружении дефицита железа назначают короткий курс внутривенного введения железа. Типичный курс лечения – 1000 мг сахарата или глюконата железа в течение 10-12 процедур диализа. Второй подход можно назвать поддерживающей терапией. При подозрении на кровопотерю вводят еженедельную дозу железа внутривенно. Третий метод, предусматривающий введение большого количества железа в разовой дозе, не получил широкого распространения у пациентов, находящихся на гемодиализе. Убедительных доказательств в пользу одного метода внутривенного введения железа по сравнению с другим не существует.

У пациентов с ХБП, не получающих лечение гемодиализом или получающих перитонеальный диализ, внутривенное введение железа осложняется необходимостью сосудистого доступа. Из-за этого пациенты могут лечиться препаратами железа для приема внутрь. При назначении им внутривенного железа, необходимо соответствующее наблюдение на предмет развития гипотензии или реакций гиперчувствительности. Кроме того, в обеих группах пациентов следует проявлять осторожность, чтобы сохранить вены, которые впоследствии могут потребоваться для создания сосудистого доступа с целью проведения сеансов гемодиализа.

Внутривенное введение железа очень эффективно, однако его безопасность остается до конца не изученной. В результате клиницисты не могут полностью учитывать баланс пользы и риска при принятии решения о лечении. Рекомендации KDIGO помогают обеспечить эффективное лечение, избегая при этом потенциальных рисков (табл. 3). Одной из проблем безопасности является вероятность того, что внутривенное введение железа может

сделать его более доступным для бактерий и других микроорганизмов. По этой причине не рекомендуется внутривенное введение железа во время острых инфекций, особенно при наличии бактериемии. Лечение дефицита железа всегда можно безопасно отложить до полного излечения инфекции.

Лечение ССЭ. Лечение ССЭ является отличительной чертой терапии анемии при ХБП. На сегодняшний день все доступные ССЭ являются аналогами эритропоэтина (табл.4).

Таблица 4 – Период полувыведения аналогов эритропоэтина из плазмы

	Период полувыведения, час	
	Внутривенное введение	Подкожное введение
Эпоэтин альфа	6,8	19,4
Дарбэпоэтин альфа	25,3	48,8
Метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета	130	133

Первым из них был эпоэтин альфа, одобренный Управлением по контролю за качеством продуктов и лекарственных средств США (FDA) в 1989 году (всего через 5 лет после клонирования гена эритропоэтина). Эпоэтин альфа похож на нативный эритропоэтин и производится с помощью технологии рекомбинантной ДНК в массивных культурах клеток. Вторым разработанным ССЭ был дарбэпоэтин альфа, который отличается от нативного эритропоэтина 5 аминокислотами и дополнительным содержанием углеводов, которые изменяют фармакокинетику, что приводит к увеличению периода полувыведения из сыворотки (примерно в 2-3 раза дольше, чем эпоэтин альфа). Третий ССЭ – это метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета, имеющий существенно больший период полувыведения из сыворотки. Ожидаемым преимуществом ССЭ с более длительным периодом полувыведения является более редкое его назначение. Хотя это преимущество наиболее очевидно у пациентов с анемией, связанной с ХБП, не требующей применения методов почечно-заместительной терапии, оно может иметь преимущества в диализном учреждении, особенно в том, что касается освобождения медсестер, чтобы они могли уделять больше времени оценке и обучению пациентов. Однако период полувыведения ССЭ из сыворотки не всегда может коррелировать с необходимой частотой назначения. В недавнем Кокрановском обзоре 14 рандомизированных контролируемых исследований сделан вывод о том, что ССЭ короткого действия у пациентов с ХБП, не требующей лечения диализом, назначавшиеся в более высоких дозах в течение длительных интервалов (через 2 или 4 недели), не уступают более частым назначениям в достижении и поддержании концентраций гемоглобина [12].

Рекомендации по началу и поддерживающей терапии ССЭ из руководства KDIGO представлены в таблице 5. Предлагаемые стартовые дозы перечислены в таблице 6. Эти дозы могут не точно коррелировать с инструкциями по назначению FDA, они отражают мнение ряда исследователей. До начала лечения следует оптимизировать уровень железа в организме и контролировать артериальное давление.

Таблица 5 – Рекомендации руководства KDIGO по начальному и поддерживающему лечению ССЭ

- 3.1: Устранить, по возможности, причины анемии (в том числе дефицит железа и воспалительные состояния) до начала терапии ССЭ. (Не оценивалось)
- 3.2: В начале и при продолжении терапии ССЭ рекомендуется взвесить потенциальные преимущества уменьшения количества переливаний крови и симптомов, связанных с анемией, с рисками причинения вреда отдельным пациентам (например, развитие инсульта, потеря сосудистого доступа, артериальная гипертензия). (1B)
- 3.3: Рекомендуется применение терапии ССЭ с большой осторожностью (если она вообще используется) у пациентов с ХБП с активным злокачественным новообразованием, особенно потенциально курабельным (1B), инсультом в анамнезе (1B) или злокачественными новообразованиями в анамнезе. (2C)
- 3.4.1: Взрослым пациентам с ХБП, не получающих диализотерапию, с концентрацией гемоглобина ≥ 100 г/л рекомендуется не начинать лечение ССЭ. (2D)
- 3.4.2: Для взрослых пациентов с ХБП, не получающих диализотерапию, с концентрацией гемоглобина < 100 г/л рекомендуется подходить к вопросу о начале лечения ССЭ индивидуально, исходя из скорости падения концентрации гемоглобина, предшествующей реакции на лечение препаратами железа, риска необходимости гемотрансфузий, риска, связанного с терапией ССЭ, и наличием симптомов, связанных с анемией. (2C)
- 3.4.3: Для взрослых пациентов с ХБП 5Д рекомендуется лечение ССЭ, чтобы избежать падения концентрации гемоглобина ниже 90 г/л, начиная терапию при уровне гемоглобина 90-100 г/л. (2B)
- 3.4.4. Необходим индивидуальный подход к лечению, поскольку у некоторых пациентов качество жизни может улучшиться при более высокой концентрации гемоглобина, а терапия ССЭ может начинаться при гемоглобине выше 100 г/л. (Не оценивалось)
- 3.4.5: Для всех педиатрических пациентов с ХБП рекомендуется, чтобы выбор концентрации гемоглобина, при которой начинается терапия ССЭ у отдельного пациента, включал рассмотрение потенциальных преимуществ (например, улучшение качества жизни, посещаемости / успеваемости в школе и недопущение гемотрансфузий) и возможного вреда от лечения. (2D)
- Поддерживающая терапия ССЭ**
- 3.5.1. В целом не рекомендуется применять ССЭ у взрослых пациентов с ХБП для поддержания концентрации гемоглобина выше 115 г/л. (2C)
- 3.5.2. Может потребоваться индивидуализация терапии, поскольку у некоторых пациентов может улучшиться качество жизни при концентрации гемоглобина выше 115 г/л, и они будут готовы принять риски. (Не оценивалось)
- 3.6: Всем взрослым пациентам не рекомендуется применение ССЭ для повышения концентрации гемоглобина выше 130 г/л. (1A)
- 3.7. У всех педиатрических пациентов с ХБП, получающих лечение ССЭ, рекомендуется поддержание концентрации гемоглобина в пределах 110-120 г/л. (2D)

Таблица 6 – Рекомендуемая начальная доза для ССЭ

	Гемодиализ	ХБП без диализотерапии
Эпоэтин альфа	50-100 Ед/кг, 3 раза в неделю	50-100 Ед/кг, каждые 1-2 недели
Дарбэпоэтин альфа	0,45 мкг/кг, каждую неделю	0,45 мкг/кг, каждые 2-4 недели
Метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета	0,6 мкг/кг, каждые 2 недели	0,6 мкг/кг, каждые 2-4 недели

После начала лечения ССЭ следует еженедельно измерять концентрацию гемоглобина до стабильного достижения его целевых уровней. Приемлемым считается повышение концентрации гемоглобина на 10 г/л в течение первого месяца лечения. Если повышение концентрации гемоглобина является чрезмерным (более 10 г/л в течение 2 недель), дозу ССЭ следует уменьшить на 25-50%. По мере увеличения концентрации гемоглобина необходимо контролировать уровень артериального давления, поскольку у некоторых пациентов во время лечения повышается артериальное давление. Рекомендуется ежемесячно проверять показатели метаболизма железа после начала лечения ССЭ. По мере увеличения концентрации гемоглобина большое количество железа переносится из запасных тканей в развивающийся эритроцит, и часто возникает дефицит железа. Это может ограничить эффективность применения ССЭ.

Целевая концентрация гемоглобина во время лечения ССЭ спорна. Цель должна отражать баланс преимуществ и рисков применительно к отдельному пациенту. Преимущества лечения ССЭ очевидны – отказ от гемотрансфузий и улучшение симптомов, связанных с анемией. До появления ССЭ пациентам на диализе часто требовалось переливание крови. До появления ССЭ концентрация гемоглобина у гемодиализных пациентов часто была ниже 80 г/л. Хотя запасы крови в 2017 г. в целом считаются безопасными, все же существуют определенные риски, связанные с гемотрансфузиями. Кроме того, развивающаяся иммунная сенсibilизация может ограничить возможность трансплантации почки.

Симптомы анемии могут заметно улучшиться при лечении ССЭ. В отличие от частичной коррекции тяжелой анемии, менее ясно, приводит ли лечение ССЭ до полной нормализации концентрации гемоглобина к дальнейшему повышению качества жизни. Что еще более важно, стали очевидными риски сердечно-сосудистой и тромбозмболической безопасности. Имеются 4 базовых исследования, которые помогли окончательно продемонстрировать общее отсутствие пользы и повышенный риск при полной нормализации концентрации гемоглобина [13].

Причины повышенного риска при лечении ССЭ до нормального уровня гемоглобина неясны. Повышенная вязкость крови при более высо-

ких концентрациях гемоглобина может способствовать увеличению нагрузки на стенки эндотелия сосудов. Напротив, возможно, что риск связан не с самой высокой достигнутой концентрацией гемоглобина, а с очень высокими дозами ССЭ, необходимыми для нормализации концентраций гемоглобина. Возможно, что эти супрафизиологические концентрации эритропоэтина могут иметь пагубные побочные эффекты. В соответствии с этим анализ целевых исследований с более высоким уровнем гемоглобина неизменно приводит к любопытным открытиям. Хотя имелся повышенный риск в группах с более высоким уровнем гемоглобина, как это ни парадоксально, пациенты, достигшие более высоких концентраций гемоглобина в исследованиях, имели лучшие результаты. Более высокие дозы ССЭ наиболее сильно коррелировали с неблагоприятными исходами. Это предполагает, но не доказывает, что высокие дозы ССЭ могут оказаться токсичными. FDA рекомендует использовать самую низкую дозу ССЭ, необходимую для достижения терапевтического эффекта.

В совокупности все полученные знания о лечении ССЭ у пациентов с ХБП указывают на очевидные преимущества для пациентов с исходной концентрацией гемоглобина меньше 100 г/л и умеренными целями лечения. Напротив, риски присутствуют при расширенном лечении до целевого уровня гемоглобина выше 130 г/л. Менее ясен относительный баланс пользы и риска у пациентов, с целевым уровнем гемоглобина от 100 до 130 г/л (рис.1). Вероятно, действительно, при превышении концентрации гемоглобина 110 г/л и приближении её к 130 г/л потенциальные преимущества лечения уменьшаются, а риски возрастают.

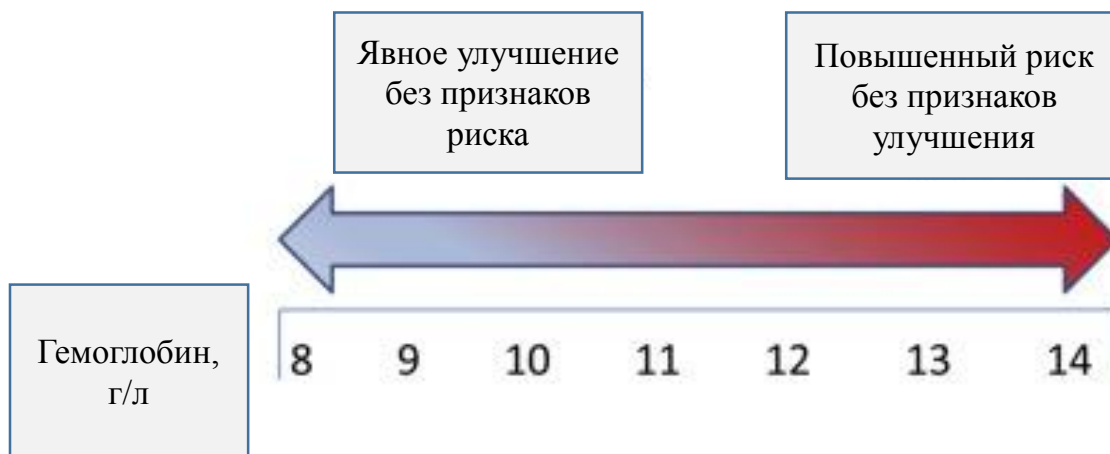


Рисунок 1 – Целевая концентрация гемоглобина во время лечения средствами, стимулирующими эритропоэз, является важным фактором, определяющим баланс пользы и риска. При более низких целевых показателях имеются явные преимущества при небольшом количестве признаков риска; при более высоких целевых показателях гемоглобина повышается риск без сопутствующей пользы

Рекомендуется достижение концентрации гемоглобина от 100 до 115 г/л, стремясь предоставить пациентам преимущества терапии при од-

новременном снижении потенциальных рисков. Как и при любом лечении, требуется клиническая оценка. Индивидуализацию целевого уровня гемоглобина следует рассматривать с учетом клинических особенностей пациента. Например, если у пациента отсутствует симптоматики и он ведет активный образ жизни, а концентрация гемоглобина после лечения ССЭ составляет 100 г/л, нет особых причин для дальнейшего повышения концентрации гемоглобина. Напротив, для более молодого активного пациента, испытывающего постоянную усталость с концентрацией гемоглобина 105 г/л, можно попробовать лечение до более высокой концентрации гемоглобина.

Литература

1. El-Achkar TM, Ohmit SE, McCullough PA, et al. Higher prevalence of anemia with diabetes mellitus in moderate kidney insufficiency: the Kidney Early Evaluation Program. *Kidney Int.* 2005;67:1483-88.
2. Fandrey J. Oxygen-dependent and tissue-specific regulation of erythropoietin gene expression. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2004;286(6):R977-R988.
3. Jelkmann W. Molecular biology of erythropoietin. *Intern Med.* 2004;43(8):649-59.
4. Ma J, Dou Y, Zhang H, et al. Correlation between inflammatory biomarkers and red blood cell life span in chronic hemodialysis patients. *Blood Purif.* 2017;43(1-3):200-205.
5. Ganz T. Hcpidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood.* 2003;102(3):783-88.
6. Sato Y, Mizuguchi T, Shigenaga S, et al: Shortened red blood cell lifespan is related to the dose of erythropoiesis-stimulating agents requirement in patients on hemodialysis. *Ther Apher Dial.* 2012;16:522-28.
7. Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N, et al; CREATE Investigators. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med.* 2006;355(20):2071-84.
8. Elliott S, Tomita D, Endre Z. Erythropoiesis stimulating agents and reno-protection: a meta-analysis. *BMC Nephrol.* 2017;18(1):14.
9. Stancu S, Stanciu A, Zugravu A, et al. Bone marrow iron, iron indices, and the response to intravenous iron in patients with non-dialysis-dependent CKD. *Am J Kidney Dis.* 2010;55(4):639-47.
10. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney inter., Suppl.* 2012;2:279-335.
11. Auerbach M, Macdougall I. The available intravenous iron formulations: history, efficacy, and toxicology. *Hemodial Int.* 2017;21(suppl 1):S83-S92.
12. Hahn D, Esezobor CI, Elserafy N et al. Short-acting erythropoiesis-stimulating agents for anemia in predialysis patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;1:CD011690.
13. Fishbane S., Spinowitz B. Update on Anemia in ESRD and Earlier Stages of CKD: Core Curriculum 2018. *Am J Kidney Dis.* 2018;71(3):423-35.