

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ КОРРЕКЦИИ АНЕМИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

А. М. Лялюев, А. Ю. Николаев, Р. Р. Беков

Кафедра урологии, нефрологии и трансплантологии ВолГМУ

Анемия является частым осложнением хронической болезни почек (ХБП), что связано с утратой почками способности секретировать достаточное для стимуляции кроветворения количество эритропоэтина. Она может развиваться у больных ХБП еще задолго до терминальной стадии и затем становится более выраженной по мере прогрессирования почечной недостаточности. В России, согласно регистру Российского диализного общества, не более трети больных, поступивших на регулярный гемодиализ (ГД), имели нормальную концентрацию гемоглобина (Hb) [6]. Степень анемии особенно выражена у больных в терминальной стадии почечной недостаточности к началу заместительной почечной терапии. Анемия почечного генеза широко распространена при всех видах заместительной почечной терапии, однако наибольшее число больных с анемией наблюдается на программном гемодиализе (ГД): при отсутствии лечения уровень гемоглобина < 100 г/л обычно наблюдается более чем у 90 % больных [1, 7].

ОПРЕДЕЛЕНИЕ АНЕМИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Хроническая болезнь почек в соответствии с Рекомендациями по оптимизации качества диализной терапии (KDOQI) включает состояния, нарушающие функцию почек, способствующие прогрессированию этих нарушений, и осложнения вследствие потери почечной функции [1, 10].

Классификация ХБП представлена в таблице 1.

Анемия определяется как состояние, при котором число эритроцитов ниже нормы. Основным параметром оценки степени анемии

служит гемоглобин (Hb), поскольку он может измеряться прямыми методами, имеет международный стандарт и его уровень не зависит от методики оценки [1]. В общей популяции концентрация гемоглобина здоровых людей зависит от пола, возраста, запасов железа в организме. Кроме того, уровень Hb зависит от расы, места жительства (пациенты, живущие на высоте более 1000 м над уровнем моря, имеют более высокий уровень Hb, и для них оптимальные значения Hb могут быть выше), от привычки курения табака (курение увеличивает уровень Hb до 150 г/л без улучшения кислородной емкости, и может ухудшать течение сосудистых заболеваний) [1].

Анемия – раннее осложнение хронической болезни почек. Статистически значимое снижение Hb, как правило, выявляется задолго до развития почечной недостаточности, при снижении клиренса креатинина ниже 70 мл/мин у мужчин и 50 мл/мин у женщин. Таким образом, анемия развивается у больных уже во 2–3-й стадии хронической болезни почек [1].

В настоящее время существуют различные критерии диагностики анемии у больных с патологией почек. Современные критерии диагностики анемии, рекомендованные в различных руководствах EBPG (*Revised European Best Practice Guidelines for the management of anemia in patients with chronic renal failure*, 2004) и NKF – K/DOQI (*K/DOQI clinical practice guide-lines and clinical practice recommendations for anemia of chronic kidney disease*) (табл.2), близки к определению анемии, принятому ВОЗ [1].

В 2006 году были одобрены и приняты российские национальные рекомендации по диагностике

Таблица 1

Классификация хронической болезни почек

Стадии	Описание	СКФ мл/мин/1,73 м ²
0	Риск развития ХБП	≥ 90
1	Заболевание почек с нормальной или увеличенной СКФ	≥ 90
2	Незначительное снижение СКФ	60–89
3	Умеренное снижение СКФ	30–59
4	Выраженное снижение СКФ	15–29
5	Почечная недостаточность	< 15 или диализ

и лечению анемии при хронических заболеваниях почек, которые практически соответствуют европейским рекомендациям (табл. 3) [6, 10, 13].

Критерии диагностики анемии по рекомендациям ВОЗ в общей популяции населения (1968 г.): Hb < 13,0 g/dl – у мужчин и Hb < 12,0 g/dl – у женщин.

В соответствии с положениями Европейских рекомендаций по лечению анемии (EBPG) пациентам с ХПН диагноз анемии ставят при снижении уровня гемоглобина ниже среднего значения на 2 стандартных отклонения, т. е. ниже 95 % от уровня Hb с учетом пола и возраста (табл. 3) [1].

Таким образом, анемией у пациентов с хронической болезнью почек следует считать снижение гемоглобина: Hb < 115 g/l – у взрослых женщин, Hb < 135 g/l – у взрослых мужчин, Hb < 120 g/l – у взрослых мужчин старше 70 лет.

ВЛИЯНИЕ АНЕМИИ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ И ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ХБП

В условиях анемии недостаточное снабжение кислородом тканей ведет к перераспределению внутрисердечного кровотока с уменьшением субэндокардиального кровоснабжения. Гипоксическая вазодилатация повышает активность симпатической нервной системы, вызывает тахикардию, увеличивает венозный возврат с повышением сердечного выброса. Последнему также способствует и хроническая гипергидратация у больных хроническими заболеваниями почек III–V стадии. При этом на фоне гиперкинетического типа кровообращения формируется эксцентрическая гипертрофия левого желудочка, частота которой коррелирует со степенью выраженности анемии. У 75–80 % боль-

ных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (ХПН) развивается дилатационная кардиомиопатия с высоким риском развития хронической сердечной недостаточности, острого коронарного синдрома, нарушений сердечного ритма. При выраженной гипертрофии левого желудочка смертность увеличивается в 4 раза [4, 5]. При длительном наблюдении за больными с хронической болезнью почек установлено, что чем ниже исходный уровень гемоглобина, тем выше оказывается риск развития терминальной почечной недостаточности. В связи с вышесказанным очевидна актуальность проблемы коррекции нефрогенной анемии.

ПАТОГЕНЕЗ НЕФРОГЕННОЙ АНЕМИИ

Снижение продукции почками эритропоэтина имеет основное значение в развитии анемии при ХБП. Гормон эритропоэтин представляет собой гликопротеин с молекулярной массой 30 400 Да, состоящий из 165 аминокислот и 4 углеводных цепей (рис. 1).

Основным патогенетическим звеном почечной анемии является нарушение существующей в норме обратной зависимости между уровнем гематокрита и продукцией эритропоэтина, благодаря которой снижение гематокрита сопровождается увеличением продукции эритропоэтина. При снижении уровня Hb вследствие падения парциального давления кислорода включаются механизмы ауторегуляции, направленные на усиление димеризации индуцируемого гипоксией фактора HIF1. Образовавшийся активный комплекс HIF1 активирует транскрипцию гена эритропоэтина, повышая выработку последнего [4, 5, 7].

Установлено, что HIF1- α не только является маркером ишемии тканей, но и активно

Рекомендации, принятые в США (NKF – K/DOQI)

Таблица 2

<i>NKF – K/DOQI Anemia Guidelines (2000)</i>	<i>NKF – K/DOQI Anemia Guidelines (2006)</i>
Hb < 12,0 g/dl – у мужчин и у женщин в постменопаузе (> 50 лет) Hb < 11,0g/dl – у женщин в пременопаузе (\leq 50 лет) и у больных препубертатного возраста	Hb < 13,5 g/dl – у мужчин Hb < 12,0g/dl – у женщин

Европейские и российские рекомендации

Таблица 3

<i>Европейские рекомендации – EBPG Anemia Guidelines (2004)</i>	<i>Российские национальные рекомендации (2006)</i>
Hb < 13,0 g/dl – у мужчин Hb < 12,0 g/dl – у мужчин старше 70 лет Hb < 11,5g/dl – у женщин	Hb < 13,0 g/dl – у мужчин Hb < 12,0 g/dl – у мужчин старше 70 лет Hb < 11,5g/dl – у женщин

влияет на экспрессию генов медиаторов, участвующих в адаптации тканей всего организма к дефициту кислорода: регуляторов образования эритроцитов и обмена железа (эритропоэтин, трансферрин и его рецепторы, церулоплазмин), сосудистого тонуса и состояния эндотелия (эндотелин-1, индуцибельная NO-синтаза, PAI-1), энергетического обмена (транспортёры глюкозы, альболазы, гексокиназы, лактатдегидрогеназы, пируваткиназа М и др.), факторов ангиогенеза (VEGF и его рецепторы), а также некоторых регуляторов клеточной пролиферации и дифференцировки [4, 5, 7].

У больных хронической болезнью почек III–V стадий этот слаженный механизм защиты от ишемического повреждения тубулоинтерстиция, в наибольшей степени подверженного ишемии, не реализуется из-за нарушения взаимодействия почечных интерстициальных фибробластов, капилляров и клеток тубулярного эпителия. Когда развивается тяжелая почечная недостаточность (хроническая болезнь почек IV–V стадий), в результате тубулоинтерстициального фиброза канальцевая продукция HIF1- α снижается и закономерно развивается анемия [4, 5, 7].

В патогенезе анемии при ХБП играет роль и антипролиферативное действие уремических токсинов на костномозговые эритроидные предшественники. У большинства больных хронической болезнью почек IV–V стадий средняя продолжительность жизни эритроцитов в периферической крови укорачивается более чем на треть [1, 2]. Наряду с этим уремические токсины подавляют экспрессию гена эритропоэтина. Поэтому содержание эритропоэтина в крови больных хронической болезнью почек значительно ниже, чем у больных с такой же тяжестью анемии другой этиологии. При наличии хронического воспаления и инфекции на тяжесть и характер анемии у больных почечной недостаточностью могут оказывать влияние провоспалительные цитокины (TNF- α , ИЛ-1), которые подавляют секрецию эритропоэтина и пролиферацию клеток эритроидного ростка, а также препятствуют поступлению железа к ним из макрофагов [4, 5].

У больных хронической болезнью почек, получающих лечение регулярным гемодиализом, может возникать хроническая иммунная активация при контакте клеток крови (лейкоцитов) с диализной мембранной и вследствие

частых эпизодов инфекции. При длительном существовании нефротического синдрома возможны развитие дефицита железа из-за потери трансферрина с мочой, недостаточности фолиевой кислоты и витамина B₁₂ из-за нарушения всасывания в желудочно-кишечном тракте [1, 4]. Существующая анемия усиливает гипоксию, что отрицательно влияет на ответ к эритропоэтину и состояние сердечно-сосудистой системы (рис. 1).

Дефицит железа. Для реализации пролиферативных возможностей эритроидного ростка необходимо, чтобы содержание железа в организме соответствовало уровню эритропоэтина. При недостаточном поступлении железа в костный мозг снижается продукция эритроцитов, а при глубоком дефиците железа нарушается синтез Hb и формируется железодефицитное кроветворение [3–5].

При снижении запасов железа его всасывание увеличивается. С пищей в организм железо может поступать в виде ферро- (Fe²⁺) и преимущественно ферри-иона (Fe³⁺) – всего за сутки 15–20 мг железа, а всасывается лишь 0,5–1,0 мг у мужчин и 1,0–2,0 мг у женщин детородного возраста [1, 3]. В норме для эритропоэза используется главным образом железо, высвобождающееся при разрушении отживших эритроцитов в макрофагах, откуда оно экспортируется обратно в плазму крови или хранится в связи с ферритином – внутриклеточно (рис. 2) [1, 3, 4].

У здоровых людей запасы железа составляют от 600 до 1000 мг. Сывороточная концентрация железа отражает содержание железа, связанного с трансферрином. Общая железосвязывающая способность сыворотки отражает количество свободного трансфер-

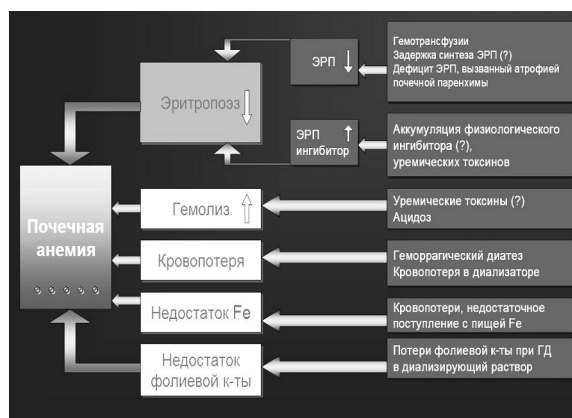


Рис. 1. Патогенез почечной анемии



Рис. 2. Обмен железа в организме

рина. В норме сывороточная концентрация железа – 9–27 мкмоль/л (50–150 мкг/дл), а общая железосвязывающая способность сыворотки – 54–64 мкмоль/л (300–360 мкг/дл). Рассчитывают также коэффициент насыщения трансферрина железом (КНТ, %) – отношение связанного с трансферрином железа к общей железосвязывающей способности сыворотки. В норме КНТ составляет 30–50 %, при дефиците железа < 20 %, а клинически значимая перегрузка железом определяется при КНТ > 50–60 % [1, 3, 4].

Железо депонируется в виде ферритина и гемосидерина. В макрофагах ферритин может быть превращен в гемосидерин. Железо ферритина при необходимости быстро используется для синтеза гема, в то время как железо гемосидерина гораздо медленнее включается в метаболизм. Нормальные значения сывороточной концентрации ферритина у мужчин – 50–150 мкг/л, у женщин – 15–50 мкг/л. Уровень ферритина < 15 мкг/л указывает на истощение запасов железа. При этом снижается и синтез апоферритина [1, 3, 4].

ДИАГНОСТИКА НЕФРОГЕННОЙ АНЕМИИ

Базовое клинико-лабораторное обследование призвано дать информацию о степени и типе анемии, активности эритропоэза, о наличии функционально активного железа, доступного для эритропоэза, и его запасах. В целом диагноз почечной анемии устанавливается после исключения анемии другого происхождения [4, 5].

Концентрацию гемоглобина наиболее правильно определять в периферической венозной крови. Для пациентов на гемодиализе время взятия пробы для лабораторного анализа — важный фактор, и определять уровень гемоглобина следует только в пробах, полученных

до начала процедуры гемодиализа. Рекомендуется до назначения средств, стимулирующих эритропоэз, провести первичное клинико-лабораторное обследование для выявления иных возможных причин анемии, усугубляющих относительный дефицит эритропоэтина. Диагноз почечной анемии должен рассматриваться, если имеется значительное нарушение функции почек, а по результатам проведения диагностических исследований не было установлено иных причин возникновения анемии, кроме ХБП. Базовое первичное клинико-лабораторное обследование должно включать определение следующих показателей [1, 4]:

- концентрация Hb — для определения степени анемии;
- эритроцитарные индексы (средний корпускулярный объем [MCV] и среднее содержание Hb [MCH]) — для выявления типа анемии;
- количество ретикулоцитов (абсолютное) — для оценки активности эритропоэза;
- концентрация ферритина в плазме (сыворотке) — для определения запасов железа.

Количество железа, доступного для эритропоэза, оценивают путем измерения следующих параметров: насыщение трансферрина (% TSAT) в плазме или сыворотке; процентное соотношение гипохромных эритроцитов (HRC); концентрация С-реактивного белка в плазме или сыворотке — для выявления воспалительной реакции.

В случае недостаточной информативности данных, полученных на начальном этапе, следует провести развернутое клиническое обследование, которое может включать:

- выявление кровопотери через ЖКТ (тест на скрытую кровь);
- исследование концентрации в плазме витамина B₁₂ и содержания фолиевой кислоты;
- концентрацию в плазме или сыворотке интактного паратиреоидного гормона (iPTH);
- расчет лейкоцитарной формулы крови и определение количества тромбоцитов;
- гемолитические тесты;
- в отдельных случаях — электрофорез Hb и исследование костного мозга.

ЛЕЧЕНИЕ НЕФРОГЕННОЙ АНЕМИИ

Главная задача лечения анемии состоит в коррекции основных факторов, вызывающих данное заболевание, а конкретная лечебная тактика зависит от причины развития анемии.

Раннее начало лечения анемии у больных с ХБП до развития терминальной стадии заболевания приводит к снижению риска сердечно-сосудистых заболеваний, снижению вероятности госпитализации и стоимости лечения, а также снижению риска смерти.

Цель лечения – повышение уровня гемоглобина в пределах диапазона, указанного в лечебных рекомендациях, и поддержание концентрации Hb на этом уровне. По этому показателю Европейские практические рекомендации (EBPG, 2004) и рекомендации Инициативной группы по надлежащему лечению болезней почек Национального фонда исследования почек (KDQOI, 2006) совпадают: следует поддерживать Hb на уровне выше 110 г/л. Однако для больных с выраженной сопутствующей патологией, целевые концентрации Hb могут отличаться, рекомендуется тщательно проанализировать оптимальный целевой уровень Hb для таких больных [10, 12, 13].

Основные компоненты лечения нефрогенной анемии: применение эритропоэзстимулирующих препаратов, применение препаратов железа, адекватный диализ, гемотрансфузии.

Классификация эритропоэзстимулирующих препаратов [1, 11]:

I. Эритропоэзстимулирующие препараты на белковой основе:

- Эритропоэтины (альфа, бета, дельта, омега)
- Биологически сходные эритропоэтины
- Дарбопэтин альфа
- С.Е.Р.А.
- Синтетический эритропоэтический белок (SEF)
 - Рекомбинантные синтезированные белковые эритропоэтины
 - ЭПО-ЭПО
 - GM-CSF-ЭПО
 - Fc-ЭПО
 - STNO 528 синтетический белок ЭПО-миметического действия

II. Низкомолекулярные эритропоэзстимулирующие вещества:

- На пептидной основе (*Hematide*)
- На непептидной основе (ЭПО-миметики)

III. Другие варианты стимуляции эритропоэза:

- Ингибиторы пролилгидроксилазы (стабилизаторы HIF-индуцированного гипоксией транскрипционного фактора).
- Ингибиторы GATA (семейство транскрип-

ционных факторов).

- Ингибиторы клеточной гемопоэтической фосфатазы (HPC).

- Терапия генами эритропоэтина.

Алгоритм терапии анемии у больных на диализе [1]:

- обеспечение адекватного диализа;
- проведение обследования больного (Hb, ферритин, % насыщения трансферрина, СРБ);
- при наличии анемии назначение курса препаратов железа и эритропоэзстимулирующих препаратов с контролем лабораторных параметров 1 раз в месяц;
- больным на перитонеальном диализе можно применять препараты железа внутрь, при неэффективности или непереносимости – перевод на препараты парентерального железа;
- при недостаточном (прирост Hb < 10 г/л/мес.) или слишком быстром (прирост Hb > 20 г/л) приросте гемоглобина – изменение дозы эритропоэзстимулирующих препаратов;
- при недостаточных запасах железа – увеличение дозы внутривенного препарата железа;
- при избыточных запасах железа и скорригированной анемии – отмена препаратов железа;
- при некорригированной анемии и функциональном дефиците железа – продолжение терапии препаратами железа;
- при резистентности к терапии – поиск и коррекция причин (доза диализа, скрытые кровопотери, дефицит железа, фолатов, вит. В₁₂, воспаление, гиперпаратиреоз, гемолиз).

При резистентности к проводимой терапии: обеспечение ультрачистой воды для диализа, применение диализаторов с высокосовместимой синтетической мембраной, увеличение диализного времени, перевод больного на гемодиализацию *on-line*, перевод больных на Дарбэпэтин [1].

ЛЕЧЕНИЕ ПОЧЕЧНОЙ АНЕМИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СРЕДСТВ, СТИМУЛИРУЮЩИХ ЭРИТРОПОЭЗ

Этот метод нашел широкое применение в клинической практике. Наиболее часто для этой цели используют препараты рекомбинантного эритропоэтина (рчЭПО). Средства, стимулирующие эритропоэз (ССЭ) эффективно купируют симптомы анемии, снижают частоту ее осложнений и улучшают показатели качества жизни больных [2]. Применение ССЭ позволяет устранить анемический синдром и снизить необходимость в гемотрансфузии у пациентов как на

преддиализной стадии, так и на диализе [1]. Профилактика и коррекция анемии при помощи ССЭ предотвращает и/или способствует обратному развитию гипертрофии миокарда левого желудочка, а также снижает резко увеличенный вследствие анемии сердечный выброс [1, 2, 4].

Согласно большинству имеющихся рекомендаций, целью лечения является повышение уровня Hb > 110 г/л, и это в равной степени относится к больным как в преддиализных стадиях хронической болезни почек, так и больным на диализе и после аллотрансплантации почки [1, 4, 6, 10, 13]. Нижняя граница целевого уровня гемоглобина должна быть достигнута не более чем через 4 месяца от начала терапии. Ограничения верхней границы уровня гемоглобина установлены для лиц пожилого возраста, больных сахарным диабетом и пациентов с высоким кардиоваскулярным риском, больных с осложненным сосудистым доступом (сосудистыми протезами) [1, 4]. У больных на гемодиализе не рекомендуется превышать преддиализный уровень Hb > 140 г/л из-за рисков постдиализной гемоконцентрации вследствие ультрафильтрации в ходе диализа [1, 4].

ДОЗА И СПОСОБ ВВЕДЕНИЯ ССЭ

Лечение анемии ССЭ обычно проводят в два этапа: фаза коррекции, в ходе которой необходимо достичь нижней границы целевого уровня гемоглобина не более чем за 4 месяца, и фаза поддерживающей терапии.

В фазу коррекции применяют так называемые стартовые дозы рчЭПО, которые обычно на 30 % (20–50 %) выше поддерживающих доз. Диапазон стартовых доз в нашей стране при подкожном введении обычно составляет 50–100 ед/кг веса в неделю или в среднем 6000 ед/нед на одного пациента. При внутривенном способе введения пациентам, находящимся на гемодиализе, эпоэтин-альфа или эпоэтин-бета назначаются с частотой 3 раза в неделю как на стадии коррекции, так и при поддерживающей терапии. Однако при подкожном введении частота введения эпоэтина-альфа или эпоэтина-бета может быть снижена до 1 или 2 раз в неделю. Учитывая индивидуальную чувствительность больных к действию ССЭ, необходимо тщательно следить за уровнем Hb, особенно в фазу коррекции. Доза ССЭ должна титроваться в соответствии с уровнем гемоглобина. Мониторинг уровня Hb в на-

чальной фазе терапии следует проводить каждые 2 нед, в поддерживающей — 1 раз в месяц. Скорость повышения концентрации Hb на начальном этапе терапии должна составлять 1–2 г/дл/мес. Изменение уровня Hb менее чем на 1 г/дл или более чем на 2 г/л указывает на необходимость поэтапной еженедельной коррекции дозы ССЭ на 25 % в большую или меньшую сторону. Скорость увеличения концентрации Hb > 2 г/дл в месяц нежелательна. В этом случае необходимо снижение общей недельной дозы ССЭ на 25–50 %. На протяжении фазы поддерживающей терапии при стабилизации уровня Hb, концентрация Hb должна определяться каждый месяц; у пациентов с хронической болезнью почек, не получающих диализ, вероятно, возможно и более редкое измерение уровня Hb.

Способ введения ССЭ определяется категорией пациентов, а также зависит от типа используемого препарата. Подкожный способ введения рчЭПО предпочтителен, так как позволяет существенно экономить расход дорогостоящих препаратов рчЭПО: средняя недельная доза вводимого подкожно рчЭПО, необходимая в период поддерживающей терапии, примерно на 30 % меньше дозировки при внутривенном способе введения. Фармакокинетические исследования подтверждают, что при подкожном введении период полувыведения препаратов рчЭПО (эпоэтина-альфа и эпоэтина-бета) значительно возрастает. Хотя больным на гемодиализе и удобно вводить препараты рчЭПО внутривенно, по экономическим соображениям их следует вводить подкожно, за редким исключением плохой переносимости подкожных инъекций. Поэтому, исходя из экономических и практических соображений, пациентам с хронической болезнью почек, не получающим диализ, а также больным на постоянном амбулаторном перитонеальном диализе и после трансплантации почки, рчЭПО рекомендуется вводить подкожно [4, 5].

Согласно общепринятому определению, под резистентностью к ССЭ подразумевают потребность в использовании более 20000 МЕ/нед (300 МЕ/кг/нед п/к или 450 МЕ/кг/нед в/в) эпоэтина-альфа или эпоэтина-бета или более 1,5 мкг/кг (около 100 мкг/нед) дарбепоетина-альфа. Это более чем в 2,5 раза превышает среднюю эффективную дозу ССЭ. Наиболее частыми причинами резистентности к ССЭ являются дефицит железа (абсолютный либо функцио-

нальный) и воспалительные заболевания [1, 4, 5].

ЛЕЧЕНИЕ АНЕМИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРЕПАРАТОВ ЖЕЛЕЗА

Дефицит железа — важный фактор развития почечной анемии. Следует различать относительный и абсолютный дефицит железа. Абсолютный дефицит железа — это общее снижение запасов железа в организме, определяемое при снижении ферритина сыворотки ниже 100 мкг/л. Функциональный дефицит железа (ферритин > 100 мкг/л, при этом насыщение трансферрина < 20 %) проявляется неспособностью обеспечить необходимым количеством железа пролиферирующие эритробласты, несмотря на достаточные запасы железа в организме [4, 5]. Показатели обмена железа необходимо определять не реже 1 раз в 3 месяца (ферритин сыворотки, процент насыщения трансферрина и/или процент гипохромных эритроцитов). В отсутствие причин для явных нарушений всасывания железа в желудочно-кишечном тракте следует использовать пероральные препараты железа. Приемлемо применение любых препаратов железа для приема внутрь. Суточная доза элементарного железа должна составлять как минимум 200 мг. При наличии нарушений желудочно-кишечного тракта или других причин ухудшения всасывания железа (включая прогрессирование уремии) следует использовать препараты железа для парентерального применения. Развитие дефицита железа на фоне лечения эритропоэз-стимулирующими препаратами требует быстрой его коррекции, которая возможна только при парентеральном введении препаратов железа [1, 2, 4, 6, 13].

Оптимальные и допустимые уровни показателей обмена железа:

- ферритин — оптимально 200–500 мкг/л, допустимо 100–800 мкг/л;
- насыщение трансферрина — оптимально 30–40 %, допустимо 20–50 %;
- число гипохромных эритроцитов — оптимально < 2,5%, допустимо < 10 %.

Важнейшей причиной развития дефицита железа на программном гемодиализе являются хронические потери крови, составляющие 3–4 л в год, что эквивалентно 2 граммам железа. Потенциальные потери крови включают остатки крови в экстракорпоральном контуре (диализатор, магистраль), кровопотери из мест

пункции, рутинные лабораторные исследования, потери крови при использовании катетеров и, наконец, скрытые кровопотери из желудочно-кишечного тракта [1, 4]. С целью компенсации неизбежных кровопотерь у подавляющего большинства пациентов, находящихся на гемодиализе, внутривенное введение препаратов железа является обязательной мерой профилактики дефицита железа. Пероральные формы препаратов железа часто бывают неэффективны вследствие низкой биодоступности и сниженной кишечной абсорбции. Оценку запасов железа в организме следует провести еще до начала терапии рчЭПО и далее не реже 1 раза в 3 месяца определять сывороточную концентрацию ферритина, процент насыщения трансферрина и число гипохромных эритроцитов [1, 4, 6, 10]. При выявлении абсолютного дефицита железа общепризнанной тактикой является введение в/в 1000 мг железа за 6–10 недель. Обычно вводят по 100 мг железа 1–2 раза в неделю до достижения целевого гемоглобина. Далее поддерживающие дозы железа вводятся 1 раз в 2–4 недели под обязательным лабораторным контролем. Следует иметь в виду, что для повышения уровня Hb на 10 г/л необходимо не менее 150 мг железа.

Рекомендации [1, 4, 6, 10, 13]:

- состояние обмена железа следует исследовать до начала терапии эпоэтинами;
- внутривенный — оптимальный способ введения препаратов железа для пациентов с хронической болезнью почек;
- применение препаратов железа внутрь допустимо у больных на ранних стадиях хронической болезни почек; при их низкой эффективности следует вводить железо внутривенно;
- при выявлении абсолютного дефицита железа следует вводить 1000 мг в/в железа в дни гемодиализа в течение 6–10 недель.

В России единственным зарегистрированным препаратом в/в железа является сахарат железа, обладающий к тому же наилучшим профилем безопасности [1, 4, 6].

ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕНИЯ АНЕМИИ БОЛЬНЫХ С ХПН

В последние годы в России зарегистрированы новые генерические препараты эпоэтина-альфа и эпоэтина-бета. В ближайшие годы, вероятно, эта тенденция сохранится. Наряду с отдельными преимуществами появления

генериков (низкая цена, доступность) медицинских работников не могут не беспокоить вопросы безопасности их применения. Проблема в том, что биотехнологические препараты крайне сложно воспроизвести полностью биоэквивалентными. Неизбежные различия в технологии их производства, нарушения в транспортировке и хранении могут изменить иммуногенность препаратов эпоэтина, что чревато развитием серьезных побочных эффектов и осложнений, в том числе полной аплазии красного костного мозга (PRCA) [5].

С целью разработки более удобных для больных схем введения препаратов созданы и продолжают создаваться новые средства, стимулирующие эритропоэз, позволяющие вводить их реже существующих препаратов рчЭПО. Одним из таких препаратов является препарат эпоэтина второго поколения – Аранесп (непатентованное название дарбопоэтин-альфа). Молекула дарбопоэтина альфа содержит 2 дополнительные N-связанные карбогидратные цепочки, которые придают его молекуле большую метаболическую стабильность. Фармакокинетика препарата позволяет вводить его 1 раз в 2 недели больным как на заместительной почечной терапии, так и в преддиализный период. Еще более перспективно применение средств, стимулирующих эритропоэз третьего поколения — препарата CERA — пролонгированного активатора рецепторов

эритропоэтина. CERA имеет большую полимерную цепочку в структуре своей молекулы, что обуславливает различия в фармакокинетике и ее взаимодействии с рецепторами ЭПО. К преимуществам CERA относится не только больший период полувыведения, многократно превышающий период полувыведения всех имеющихся на сегодняшний день средств, стимулирующих эритропоэз, что позволяет вводить препарат не чаще 1 раза в месяц, но и стабильность гемопоэтического эффекта, что, в свою очередь, дает возможность значительно реже корректировать его дозу как в фазе коррекции, так и при поддерживающей терапии [1, 7, 8, 9, 11, 12]. К новому классу средств, стимулирующих эритропоэз, относятся ЭПО-миметики, химически синтезированные пептиды, обладающие способностью стимулировать эритроидные рецепторы. Один из первых препаратов этого класса, Гематид, успешно прошел III фазу клинических исследований. Проводятся клинические испытания стабилизатора молекулы HIF в виде препарата для приема внутрь. Механизм его действия заключается в ингибировании фермента пролил-гидралазы, расщепляющего молекулу данного фактора, что в конечном итоге ведет к активации экспрессии гена эпоэтина.

Таким образом, в ближайшем будущем ожидается появление стимуляторов эритропоэза нового поколения, обладающих еще большими удобствами применения для больных и медицинского персонала.

Литература

1. Гуревич К. Я., Гуревич А. К. Анемия при хронической болезни почек. – М.: МДВ, 2010.
2. Ермоленко В. М., Козловская Л. В., Милованов Ю. С. Анемия при хронической болезни почек. Нефрология: национальное руководство / Под ред. Н. А. Мухина. – М.: ГЭОТАР-Медиа – 2009. – С. 191–203.
3. Ермоленко В. М., Хасабов Н. Н., Михайлова Н. А. Рекомендации по применению препаратов железа у больных с хронической почечной недостаточностью // Анемия. – 2005. – № 2. – С. 9–25.
4. Милованов Ю. С., Милованова Л. Ю., Козловская Л. В., Нефрогенная анемия: патогенез, прогностическое значение, принципы лечения // Клиническая нефрология. – 2010; 6: 7–18.
5. Милованова Л. Ю., Николаев А. Ю., Козлова Т. А. и др. Прогностическое значение ранней коррекции анемии у больных хронической почечной недостаточностью // Нефрол. и диал. – 2004; 1: 54–57.
6. Российские национальные рекомендации по диагностике и лечению анемии при хронической болезни почек. Анемия. – 2006; 3: 3–18.
7. Румянцев А. Г., Морщакова Е. Ф., Павлов А. Д. Эритропоэтин в диагностике, профилактике и лечении анемий. – М, 2003; 2: 2–8.
8. Шило В. Ю. Мирцера – новая эра в лечении ЭПО-дефицитной анемии. Нефрол. и диал. 2008; (3–4): 192–198.
9. Aranesp Summary of Product Characteristics. Shire Pharmaceuticals Ltd. July. 2006.
10. http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_ckd/toc.htm
11. Macdougall I. C., Novel Erythropoiesis-Stimulating Agents: A New Era in Anemia Management. Clin J Am Soc Nephrol 3: 200–207, 2008.
12. MIRCERA Summary of Product Characteristics. Roche Products Ltd. July. 2007.
13. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease: update. Am. J. Kidney Dis. 2001; 37 (suppl. 1): 182–238.

