

Ю.С.МИЛОВАНОВ, д.м.н., доцент, Л.В.ЛЫСЕНКО, С.Ю.МИЛОВАНОВА, И.А.ДОБРОСМЫСЛОВ,
кафедра нефрологии и гемодиализа ФППОВ, клиника нефрологии, внутренних
и профессиональных болезней им. Е.М.Тареева ММА им. И.М.Сеченова

Препараты эритропоэтина и железа в лечении анемии

У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК НА ПРЕДДИАЛИЗНЫХ СТАДИЯХ И ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПРОГРАММНОГО ГЕМОДИАЛИЗА

Одной из актуальных проблем нефрологии является улучшение качества жизни и общей «выживаемости» больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН), распространенность которой в мире неуклонно нарастает.

По данным эпидемиологических исследований больные со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин составляют 5% среди взрослого населения, показатель распространенности терминальной стадии почечной недостаточности (СКФ < 15 мл/мин/1,73 м²) в среднем по России увеличился с 81/млн в 2006 г. до 90/млн на конец 2007 г.

Несмотря на то что внедрение методов заместительной почечной терапии — ЗПТ (гемодиализа — ГД, постоянного амбулаторного перитонеального диализа — ПАПД, трансплантации почки) способствовало увеличению продолжительности жизни пациентов с ХПН, летальность на диализе остается высокой, а качество жизни хуже, чем у людей соответствующих возрастных групп в общей популяции. Также значительной остается частота сопутствующих заболеваний, среди которых ведущее значение приобретают сердечно-сосудистые осложнения, нередко развивающиеся у молодых и приводящие к фатальному исходу.

В рекомендациях, предложенных экспертами национального почечного фонда США NKF K/DOQI (Kidney Disease Outcome Quality Initiative 2002), введено понятие «хроническая болезнь почек» (ХБП), объединяющее все заболевания почек продолжительностью более 3 месяцев, которые могут прогрессировать с развитием терминальной ХПН. Концепция ХБП рекомендована к использованию в России на Съезде нефрологов России (Москва, 2005). Согласно новой концепции додиализный период ХПН включает III (СКФ 30—59 мл/мин/1,73 м²) и IV (СКФ 15—29 мл/мин/1,73 м²) стадии ХБП, V терминальная стадия (СКФ менее 15 мл/мин/1,73 м²) требует заместительной почечной терапии.

Анемия, которая развивается главным образом из-за утраты почками способности секретировать до-

статочное для стимуляции кроветворения количество эритропоэтина, является частым осложнением ХБП. Анемия может возникать при ХБП еще задолго до терминальной стадии ХБП (диализа) и затем усугубляться по мере ее прогрессирования, т.к. сморщивание почек ведет к падению синтеза эритропоэтина в перитубулярных клетках проксимальной части нефрона. Наиболее важной причиной развития анемии у больных ХБП с нарушением функции почек является снижение продукции эритропоэтина, другие факторы (укорочение жизни эритроцитов, тромбоцитарная дисфункция, обуславливающая кровоточивость, действие уремических токсинов на эритроциты, снижение уровня железа из-за неадекватного всасывания в кишечнике и связанных с ГД, удаление при гемодиализе фолиевой кислоты, индуцированный паратгормоном остеофиброз) имеют дополнительное значение. Свойственная здоровым людям обратная линейная зависимость между уровнем плазменного эритропоэтина и концентрацией гемоглобина нарушается при развитии почечной недостаточности. В результате синтез эритропоэтина не увеличивается пропорционально тяжести анемии [1—4].

Выраженность и длительность анемии при ХПН во многом определяет тяжесть астенического синдрома у больных, степень переносимости ими физической нагрузки, снижение эффективности умственной деятельности, чувствительность к инфекциям и увеличивает опасность постгемотрансфузионного гемохроматоза [5, 6].

■ Выраженность и длительность анемии при ХПН во многом определяет тяжесть астенического синдрома у больных, степень переносимости ими физической нагрузки, снижение эффективности умственной деятельности, чувствительность к инфекциям и увеличивает опасность постгемотрансфузионного гемохроматоза.

Особенно велик «вклад» анемии в прогрессирующие эксцентрической формы гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), обнаруживаемой у 45–55% больных, поступающих на лечение программным ГД и ПАПД. При далеко зашедшей ГЛЖ летальность увеличивается в 4 раза, риск острого инфаркта миокарда в 3–6 раз, риск развития острой левожелудочковой недостаточности и тяжелых нарушений ритма в 4 раза [6–9].

В последнее время стало ясно, что раннее, на преддиализных стадиях ХБП, проведение коррекции анемии препаратами эритропоэтина и железа улучшает качество жизни и снижает риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений у больных с ХБП при последующем лечении программным ГД [1,2,10].

Обнаружен разносторонний стимулирующий эффект препаратов эпоэтина на пролиферацию эритроидных клеток, их созревание, скорость синтеза глобина, порфиринов, а также на утилизацию железа, скорость выхода ретикулоцитов из костного мозга в кровь и превращение их в зрелые эритроциты [8,9]. В России препараты эритропоэтина используются с 1989 г., а в клинике им. Е.М.Тареева накоплен большой опыт их применения у больных ХБП на преддиализном этапе почечной недостаточности.

■ ДИАГНОСТИКА АНЕМИИ У БОЛЬНЫХ С ХБП

Основной критерий диагностики анемии — снижение концентрации гемоглобина ниже среднего уровня на 2 стандартных отклонения (т. е. менее 95% уровня здоровых лиц) с учетом возраста и пола [1, 2]:

- < 11,5 г/дл у взрослых женщин,
- < 13,5 г/дл у взрослых мужчин,
- < 12,0 г/дл у пожилых мужчин (старше 70 лет).

В клинической практике редко встречаются ситуации, когда при диагностике почечной анемии необходимо определять в крови уровень эритропоэтина. Тем не менее при верификации нефрогенной анемии, в случае, когда концентрация гемоглобина снижена, а функция почек изменена незначительно

(СКФ 60–120 мл/мин), следует подтвердить уменьшение уровня эритропоэтина.

■ РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АНЕМИИ У БОЛЬНЫХ НА ПРЕДИАЛИЗНЫХ СТАДИЯХ ХБП

Анемия может развиваться уже на ранних стадиях ХБП. По результатам исследования NHANES III (the Third National Health and Nutrition Examination Survey) только у 1% испытуемых здоровых лиц с СКФ > 60 мл/мин была зарегистрирована анемия. В то же

время в группе пациентов с ХБП снижение уровня гемоглобина менее 12,0 г/дл было отмечено у 25% участников исследования с СКФ > 50 мл/мин. [1].

Несмотря на варьирование уровня гемоглобина у больных с ХБП, значительное снижение гемоглобина (менее 11,0 г/дл) закономерно отмечается на выраженной стадии почечной недостаточности, при СКФ 30 мл/мин ниже [8].

У больных ХБП на степень выраженности анемии также влияет характер и активность основного заболевания. Например, у больных с системными заболеваниями (системной красной волчанкой, системными васкулитами, ревматоидным артритом) анемия развивается еще при сохранной функции почек, и отмечается относительная резистентность к общепринятым схемам лечения. К тому же для пациентов, принимающих (или принимавших ранее) цитостатические препараты по поводу активности системного васкулита, гломерулонефрита может развиваться снижение чувствительности костного мозга к средствам, стимулирующим гемопоэз [11].

■ ВЛИЯНИЕ АНЕМИИ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИстую СИСТЕМУ. ЦЕЛЕВОЙ УРОВЕНЬ ГЕМОГЛОБИНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ АНЕМИИ

Результаты исследований, проводившихся среди пациентов с ХБП, свидетельствуют о регрессии ГЛЖ, улучшении показателей сердечной деятельности с признаками при повышении уровня гемоглобина с < 10,0 до > 10,0 г/дл [7, 8, 10].

Выявлено улучшение фракции выброса после повышения уровня гемоглобина с 10,5 до 13,0 г/дл среди больных с преддиализными стадиями ХБП как у страдающих сахарным диабетом, так и у пациентов без данной патологии [7, 10].

В ряде зарубежных, а также проведенных в нашей клинике исследований показано, что увеличение уровня гемоглобина с < 11,0 г/дл (гематокрит < 33%) до нормальных значений приводит к значительному увеличению показателей качества жизни пациентов с ХБП, при этом некоторые составляющие показателя качества жизни (утомляемость, склонность к депрессии, толерантность к физической нагрузке) улучшались у пациентов, у которых уровень гемоглобина был максимально приближен к норме по сравнению с группой больных, имевших концентрацию гемоглобина около 11,0 г/дл [1, 2, 6].

Согласно Российским национальным рекомендациям по оптимальной практике лечения анемии у больных с ХБП концентрация гемоглобина должна составлять > 11,0 г/дл (гематокрит > 33%), причем этого уровня следует достичь в течение 4 месяцев после начала противоанемического лечения независимо от возраста, пола и этнической принадлежности, и это в равной степени относится как к больным на

■ На сегодняшний день имеются данные, указывающие на отсутствие тесной связи между повышением уровня гемоглобина и выраженным изменением реологии крови. На практике величина АД при повышении уровня гемоглобина обычно не изменяется.

преддиализных стадиях ХБП, так и к больным на программном ГД [1]. 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). Такие же ограничения должны быть и для пациентов с онкологическими и гематологическими заболеваниями [1, 2].

На сегодняшний день имеются данные, указывающие на отсутствие тесной связи между повышением уровня гемоглобина и выраженным изменением реологии крови. На практике величина АД при повышении уровня гемоглобина обычно не изменяется [1].

ВЛИЯНИЕ УРОВНЯ ГЕМОГЛОБИНА НА ТЕМПЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

По нашим данным и согласно мнению ряда зарубежных авторов, у больных на преддиализных стадиях ХБП, при условии коррекции гипертонии (с полной нормализацией АД) и соблюдения малобелковой диеты (0,6 г/кг/сут), лечение эпоэтином в дозе 30–60 ЕД/кг/нед замедляет темпы снижения СКФ. Нефропротективный эффект эпоэтина связывают с уменьшением ишемии почечной паренхимы и с улучшением ее кровоснабжения (за счет нормализации сердечного выброса) [12].

КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕПАРАТОВ РЕКОМБИНАТНОГО ЭПОЭТИНА

Препараты эпоэтина — это высокоочищенные гликопротеиды с молекулярной массой около 30 000 дальтон, синтезируемые в клетках млекопитающих, содержащих встроенный ген эпоэтина человека. Состоят из полипептидных цепей (альфа- или бета-цепи) и карбогидратной части, на концах которой расположены сиаловые группы, предотвращающие инактивацию гормона. В Российской Федерации зарегистрированы препараты 2 групп эпоэтинов:

- эпоэтины-альфа: эральфон, эпрекс, эпокрин;
- эпоэтины-бета: рекормон, эритростим, эпостим, веро-эпоэтин.

Дарбэпоэтин альфа (АРАНЕСП) является новым стимулятором эритропоэза, который благодаря углеводному наполнителю с повышенным содержанием сиаловой кислоты имеет конечный период полураспада в 3 раза длиннее, чем эпоэтин альфа. Производится с использованием генной технологии в клетках яиц китайского хомька (СНО-К-1). Результаты рандомизированных исследований продемонстрировали, что дарбэпоэтин альфа способен эффективно купировать анемический синдром у пациентов с ХБП как при внутривенном, так и при подкожном однократном еженедельном введении в дозе 0,45 мкг/кг массы тела.

В Российской Федерации дарбэпоэтин альфа (аранесп) зарегистрирован в июле 2007 г.

В 10 клинических исследованиях II и III фазы, проводившихся в различных странах мира более чем у 2700 пациентов с ХБП, доказана эффективность и безопасность активатора рецепторов эритропоэтина длительного действия (continuous erythropoietin receptor activator — CERA; Мирцера). Это новый стимулятор эритропоэза, оказывающий длительное и стабильное гемопоэтическое действие [13]. Результаты исследований показали, что оптимальным режимом введения MIRCERA с целью коррекции и поддержания достигнутого уровня гемоглобина является введение 1 раз в месяц подкожно. Дозу препарата подбирают в зависимости от клинического эффекта.

СПОСОБ ВВЕДЕНИЯ ЭПОЭТИНА

В рандомизированных исследованиях среди пациентов, получающих ГД, были получены убедительные доказательства того, что эпоэтин, введенный подкожно, не уступает по эффективности внутривенно назначенному препарату, но при этом можно снизить дозировку эпоэтина, что существенно уменьшает стоимость лечения [1, 2, 8]. В результате было отмечено, что эффективная доза эпоэтина альфа или бета, назначаемых подкожно, на 22% меньше дозы, необходимой для внутривенного введения [1, 8]. Результаты фармакокинетических исследований [1, 2] позволяют предположить, что при подкожном способе введения эпоэтин альфа имеет меньшую биодоступность и наибольший период полувыведения по сравнению с внутривенным путем введения [1].

ОПТИМАЛЬНАЯ КОНЦЕНТРАЦИЯ СЫВОРОТОЧНОГО ЖЕЛЕЗА ПРИ ЛЕЧЕНИИ АНЕМИИ У БОЛЬНЫХ С ХБП

В организме здоровых людей железо практически полностью подвергается рециркуляции и у большинства теряется лишь около 1 мг/сут, которые должны восполняться с поступающей пищей. Однако у менструирующих женщин потребность в железе повышена на 1,8–2,8 мг/сут, и часто, даже в развитых странах, у них отмечается дефицит железа [1, 2]. Железосодержащие препараты и препараты эпоэтина взаимодействуют как синергисты. Препараты эпоэтина стимулируют синтез примерно 2 млн новых эритроцитов в секунду [4], при недостатке доступного железа из костного мозга в кровь поступают ретикулоциты с по-

■ Использование внутривенного введения железа у пациентов с ХБП, особенно получающих лечение ГД и/или эпоэтином, более эффективно, чем прием оральных препаратов железа. Однако с практической точки зрения возможность использования последних не исключается для пациентов с ХБП на преддиализных стадиях.

ниженным содержанием гемоглобина [5]. В свою очередь, наличие адекватного количества доступного железа стимулирует эритропоэз и сокращает потребность в эпоэтине [6].

Согласно Российским национальным рекомендациям по оптимальной практике лечения анемии у пациентов с ХБП для достижения и поддержания оптимальных концентраций гемоглобина им необходимо назначать количество железа, достаточное для обеспечения следующих пороговых значений [2]:

- концентрации ферритина в сыворотке — > 100 мкг/л;
- процентного содержания гипохромных эритроцитов (HRC) — <10% (либо насыщения трансферрина [TSAT] — >20%, или содержания гемоглобина в ретикулоцитах [CHr] — > 29 пг/клетку).

На практике у всей популяции пациентов необходимо ориентироваться на:

- концентрации ферритина в сыворотке — 200—500 мкг/л;
- процентное соотношение гипохромных эритроцитов — < 2,5% (либо TSAT — > 30—40%, или CHr — около 35 пг/клетку).

Предполагаемый верхний предел сывороточной концентрации ферритина для всех пациентов составляет 800 мкг/л при оптимальном уровне 200—500 мкг/л [1, 2].

Важно также учитывать потенцирующий эффект избыточного накопления железа в отношении частоты развития и степени тяжести инфекционных осложнений. В какой-то мере это связано с нарушением процесса фагоцитоза с развитием оксидативного стресса, однако данный вопрос остается до конца не изученным, т.к. сама анемия [1, 8], гемотрансфузии [1, 2] и вторичная дисфункция селезенки также повышают риск возникновения инфекции. Тем не менее рекомендуется отменять внутривенное введение препаратов железа больным с развившейся бактериемией.

В 3-х рандомизированных контролируемых исследованиях была подтверждена большая эффективность внутривенно вводимых препаратов железа по сравнению с препаратами, назначаемыми внутрь [6, 8, 9]. Опубликованы результаты и других перекрестных исследований, свидетельствующих о преимуществе внутривенного введения железа при лечении анемии у больных с ХБП [6]. Однако имеются результаты одного рандомизированного контролируемого

исследования, в котором не было отмечено различий между внутривенным (сахарат железа, 300 мг/мес) и оральным (сульфат железа, 200 мг 3 раза в сутки) применением препаратов железа у пациентов с прогрессирующей почечной недостаточностью [14]. Результаты небольшого неконтролируемого исследования у больных с уремией продемонстрировали, что интестинальная абсорбция может поддерживаться на уровне, необходимом для компенсации его ежедневных потерь из ЖКТ и при заборах крови для лабораторных анализов [15, 16].

Подводя итоги, можно сделать вывод о том, что использование внутривенного введения железа у пациентов с ХБП, особенно получающих лечение ГД и/или эпоэтином, более эффективно, чем прием оральных препаратов железа. Однако с практической точки зрения возможность использования последних не исключается для пациентов с ХБП на преддиализных стадиях.

Нет однозначных рекомендаций относительно необходимой частоты назначения препаратов железа. Пациентам в преддиализном периоде ХБП и больным, получающим ПД, препараты железа внутривенно можно вводить с кратностью от 1 раза в неделю до 1 раза в месяц. В период поддерживающей терапии эпоэтином достаточно вводить железо всего 1 раз в 3 месяца. Тем не менее до сих пор оптимальная частота назначения препаратов железа не определена. Это связано с явным недостатком рандомизированных контролируемых исследований, направленных на сравнение эффективности и безопасности различных режимов назначения препаратов железа. Что касается доз внутривенных препаратов железа, то они составляют 25—150 мг/нед на протяжении первых 6 месяцев терапии эпоэтином у больных на гемодиализе. На преддиализном этапе лечения сообщают о достаточно хорошей эффективности 200 мг железа внутривенно 1 раз в неделю на протяжении 5 недель с последующим более редким и в меньшей дозе введением железа для поддержания целевого уровня гемоглобина [14]. Авторы большинства исследований пришли к выводу о том, что использование более высоких доз внутривенных препаратов железа дает лучшие результаты. Однако назначение высоких доз внутривенных препаратов железа является небезопасным и может привести к повреждению тканей депозитами железа, обострению заболеваний, связанных с оксидативным стрессом, и предрасполагает к развитию инфекций [14, 15, 16].

У пациентов, получающих внутривенные препараты железа, целесообразно систематически контролировать сывороточный уровень ферритина и отменять лечение при превышении концентрации ферритина более 800 мкг/л [14].

■ При анемии хронических заболеваний назначение железа внутрь оказывается малоэффективным вследствие нарушения всасывания железа в двенадцатиперстной кишке из-за усиления синтеза печеночного белка острой фазы воспаления — гепсидина под влиянием цитокинов, особенно при терапии эпоэтином, ведущей к активации эритропоэза. Для восполнения относительного или абсолютного дефицита железа у больных АХЗ эффективны лишь препараты железа, вводимого парентерально.

ФАЗЫ ЛЕЧЕНИЯ АНЕМИИ У БОЛЬНЫХ С ХБП

Лечение анемии с использованием эпоэтина обычно состоит из 2 фаз (периодов): начальной фазы коррекции и следующей за ней фазы поддерживающей терапии. До сих пор четко не определена оптимальная частота назначения эпоэтина в эти периоды лечебного процесса. Эпоэтин альфа (эральфон, эпрекс) и эпоэтин бета (рекормон) характеризуются относительно коротким периодом полувыведения и в большинстве случаев назначаются 2–3 раза в неделю [1, 2].

Данные последнего мета-анализа рандомизированных исследований, в которых изучались кратность и пути введения эпоэтина у пациентов на ГД, не выявили существенных различий между эффективностью терапевтических схем с одно-, двух- и трехкратным в неделю подкожным введением данного препарата [4].

Подкожное введение эпоэтина удобно назначать как пациентам с додиализными стадиями ХБП и больным на ПД, так и пациентам, перенесшим трансплантацию почки [1,2]. Больным на программном ГД эпоэтин (эральфон, эпрекс, рекормон) назначается как подкожно (60 МЕ/кг/нед), так и внутривенно (100 МЕ/кг/нед). Однако для этих категорий больных четко не определена оптимальная частота его назначения. По данным некоторых исследований эпоэтин способен эффективно купировать анемический син-

дром при его назначении подкожно в дозе 20 МЕ/кг 3 раза в неделю в фазу коррекции и 40 МЕ/кг 1 раз в неделю в фазу поддерживающей терапии. Однако для определения оптимальной кратности подкожного назначения эпоэтина у данных пациентов необходимо проведение дополнительных исследований.

Скорость повышения концентрации гемоглобина на начальном этапе терапии должна составлять 1–2 г/дл в месяц. Изменение уровня гемоглобина менее чем на 1 г/дл указывает на необходимость поэтапной еженедельной коррекции дозы эпоэтина на 25% в большую или меньшую сторону. Снижение общей недельной дозы эпоэтина на 25–50% либо временная отмена препарата необходима при скорости увеличения концентрации гемоглобина > 2 г/дл в месяц. В фазу коррекции уровень гемоглобина должен определяться каждые 2–4 недели, в поддерживающей терапии при стабилизации уровня гемоглобина концентрация его должна определяться каждые 1–2 месяца; у пациентов с ХБП, не получающих диализ, вероятно, возможно и более редкое изменение уровня гемоглобина [1, 2].

В ранее проводимых контролируемых исследованиях частота повышения АД и/или увеличение потребности в антигипертензивных препаратах у пациентов, получавших эпоэтин, была на 4,9–21% выше, чем в группах контроля [5, 6]. На преддиализных стадиях уровень диастолического давления был выше у

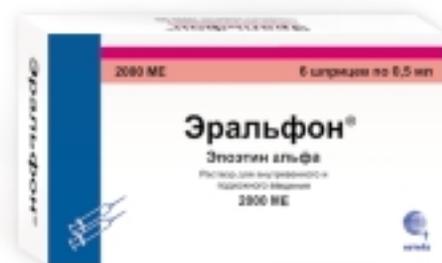
Эральфон®

эпоэтин альфа

Антикризисное предложение!



— 10000 ME
— 2000 ME
— 1000 ME



Средство для профилактики и лечения анемии:

- Нефрология/Гемодиализ
- Онкология
- Акушерство/Гинекология
- ВИЧ (СПИД)
- Ревматология
- Неонатология

Регистрационный номер: ЛСР-006663/08 от 15.08.2008
Отпускается по рецепту врача. Перед применением ознакомьтесь с инструкцией

сотекс
www.sotex.ru

тех пациентов, у которых достигался более высокий целевой уровень гемоглобина (13,5–14 мг/дл) по сравнению с больными той же категории, но с обычными значениями концентрации гемоглобина (11,5–12,0 мг/дл) [1, 2].

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ АНЕМИИ У БОЛЬНЫХ С ПОРАЖЕНИЕМ ПОЧЕК ПРИ СИСТЕМНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Выраженность анемии, особенно на ранней стадии ХБП (СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м²), зависит от первичного заболевания почек. У больных болезнями соединительной ткани с ХБП III–IV стадии, по данным нашей клиники, анемия характеризуется более тяжелым течением с более ранним присоединением гипоферремии [11].

Ведущее значение «воспалительного» (цитокин-медиированного) механизма анемии с нарушением созревания эритроцитов из-за цитокинового блока, ведущего к недостаточности реакции эритропоэтиновых предшественников на стимуляцию эритропоэтином отчетливо прослеживается у больных системными заболеваниями [11]. Нарушения обмена железа связаны главным образом с усиленным поглощением и задержкой железа клетками ретикуло-эндотелиальной системы с последующим ограничением поступления железа в костный мозг и замедлением эритропоэза.

Эффект, оказываемый эпоэтином при анемии хронических заболеваний (АХЗ), ассоциируется с уменьшением антипролиферативного действия цитокинов одновременно с улучшением усвоения железа и активацией биосинтеза гема в эритроидных клетках-предшественниках. По нашим данным, для лечения анемии у больных ХБП при системных заболеваниях необходимы дозы эритропоэтина бета (ре-

кормона), в 2 раза превышающие те, которые используются у аналогичных больных с первичным гломерулонефритом.

Как свидетельствует наш опыт и данные литературы [8, 11] при АХЗ назначение железа внутрь оказывается малоэффективным вследствие нарушения всасывания железа в двенадцатиперстной кишке из-за усиления синтеза печенью белка острой фазы воспаления — гепсидина под влиянием цитокинов, особенно при терапии эпоэтином, ведущей к активации эритропоэза. Для восполнения относительного или абсолютного дефицита железа у больных АХЗ эффективны лишь препараты железа, вводимого парентерально.

По результатам исследований, проводимых в нашей клинике и ряде зарубежных клиник [8, 11], лечение эпоэтином и железом больных системными заболеваниями с ХБП III–IV стадий, не только повышает уровень гемоглобина, но и способствует снижению активности системного заболевания, объяснимого с точки зрения вмешательства эпоэтина в трансдукцию цитокинового сигнала.

По нашим данным, у больных с ХБП на додиализном этапе и активностью системного заболевания (ревматоидного артрита, системной красной волчанки, системного васкулита и др.) анемия может иметь мультифакторный генез (сочетание воспаления, белково-энергетической недостаточности и уменьшение массы почечной ткани и, соответственно, продукции эритропоэтина) [11]. При нарушениях нутритивного статуса развивается также дефицит железа и авитаминозы (снижение сывороточных концентраций фолиевой кислоты и витамина В12), выявление которых важно при первичном обследовании для более эффективной терапии анемии и улучшения качества жизни больных.



ЛИТЕРАТУРА

1. Revised European Best Practice Guidelines for the Management of anemia in Patients with Chronic Renal Failure. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004; 19 [Suppl. 2]: ii2–ii45.
2. Российские национальные рекомендации по диагностике и лечению анемии при хронической болезни почек. *Анемия.* 2006; 3.
3. Hsu C.Y., McCulloch C.E., Curhan G.C., et al. Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency among adults in the United States: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002; 13: 504–510.
4. Hori W.H., Macdougall I.C., Rossert J., et al. Predialysis survey on anemia management: patient referral. *Am. J. Kidney Dis.* 2003; 41: 49–61.
5. Cody J., Daly C., Campbell M., et al. Recombinant human erythropoietin for chronic renal failure anemia in pre-dialysis patients (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library.* Issue 3, 2003. Update Software, Oxford.
6. Hue J.L., St Peter W.R., Ebben J.P., et al. Anemia treatment in the pre-ESRD period and associated mortality in elderly patients. *Am. J. Kidney Dis.* 2002; 40: 1153–1161.
7. Волгина Г.В., Перепеченных Ю.В., Бикбов Б.Т. и др. Факторы риска кардиоваскулярных заболеваний у больных с хронической почечной недостаточностью. *Нефрология и диализ.* 2000; 2, 4: 252–259.
8. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease: update 2000. *Am. J. Kidney Dis.* 2001; 37 [Suppl. 1]: s182–s238.
9. Weiss G., Goodnough L.T. Anemia of Chronic Disease. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 1011–23.
10. 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.
11. Козловская Л.В., Милованов Ю.С., Милованова С.Ю. Особенности течения и лечения анемии у больных с поражением почек при системных заболеваниях. *Клиницист.* 2008; 2: 16–22.
12. Roth D., Smith R., Schulman G., et al. Effect of rhEPO on renal function in predialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* 1994; 24: 777–784.
13. Topf J. CERA: third-generation erythropoiesis-stimulating agent. *E[per]t opion Pharmacother.* 2008; 9 (5):839–849.
14. Ермоленко В.М., Филатова Н.Н. Физиология метаболизма железа. *Анемия.* 2004; 1: 3–10.
15. Druke T., Witko-Sarsat V., Massy Z., et al. Iron therapy, advanced oxidation protein products, and carotid artery intima-media thickness in end-stage renal disease. *Circulation.* 2002; 106: 2212–2217.
16. Cavill I. Iron status as measured by serum ferritin: the marker and its limitations. *Am. J. Kidney Dis.* 1999; 34:S12–S17.