

А.М. МКРТУМЯН,  
С.В. ПОДАЧИНА,  
МГМСУ

## Заместительная терапия анемии при диабетической нефропатии – залог успешного предупреждения фатальных событий

*Конец XX и начало XXI века знаменуются бурным ростом числа заболеваний, в основе которых лежит нарушение метаболических процессов (синдром инсулинорезистентности, ожирение, сахарный диабет, атеросклероз, подагра и многие другие). Причин для эпидемии данной группы заболеваний известно множество. Ведущими являются генетические и внешние факторы – средовые, экологические, техногенные, стрессовые и др. Достаточно отметить, что распространенность сахарного диабета, в частности типа 2, столь высока, что в декабре 2006 года Генеральная Ассамблея ООН приняла резолюцию, объявляющую диабет международным социально значимым заболеванием (вторым после ВИЧ) (17). Медико-социальную значимость заболеванию придадут сосудистые осложнения, проявлениями которых являются кардиоваскулярные, цереброваскулярные заболевания, микроангиопатии, такие как нефропатия, ретинопатия и т.д.*

**К**омпенсация сахарного диабета и стабильная нормогликемия являются непременным условием, предупреждающим развитие осложнений диабета (DCCT, 1995 г.). Осложнения сахарного диабета – это структурные и функциональные изменения органов и систем, влияющие на качество жизни больных, работоспособность и приводящие к ранней инвалидизации. Основной причиной органных изменений у больных сахарным диабетом является поражение сосудов и нервных волокон, васкуляризирующих и иннервирующих данный орган. В условиях хронической гипергликемии и формирующейся глюкозотоксичности происходит активация ряда биохимических процессов, в частности накопление сорбитола в клетках, не ферментативное гликозилирование белков. Накопление сорбитола в клетках эндотелия и нервных клетках способствует истощению

запасов миоинозитола, нарушению внутриклеточной осморегуляции, в связи с чем развивается отек ткани и нарушение микроциркуляции. (13). Продукты необратимого гликозилирования способствуют прогрессированию микро- и макроангиопатий, нарушению чувствительности сосудистой стенки к сосудорасширяющему действию оксида азота, что в конечном счете приводит к развитию эндотелиальной дисфункции. Эндотелиальная дисфункция у больных сахарным диабетом выражается в значительном повышении уровня эндотелина-1 – мощного вазоконстриктора и снижении уровня оксида азота и простоциклина – основных вазодилататоров. Гликозилирование белков форменных элементов крови, снижение активности активатора тканевого плазминогена-1 (tPA 1) способствует повышению тромбообразования, нарушению пристеночного фибринолиза, из-

быточной продукции цитокинов с дополнительным повреждающим воздействием на ткани. Кроме того, хроническая гипергликемия приводит к повышению активности протеинкиназы C (ПК-C) – фермента, регулирующего проницаемость сосудистой стенки. ПК-C повышает активность пролиферативных процессов, активность тканевых факторов роста (1). Ускоряются процессы склерозирования, нарушается внутриорганный гемодинамика. В условиях гипергликемии существенно ускоряются процессы клеточного старения и гибели (апоптоз).

Тяжелым осложнением сахарного диабета является нефропатия, которая является причиной летального исхода у 40% больных сахарным диабетом типа 1. Даже при установлении диагноза сахарного диабета типа 2 ХПН определяется у 1% больных. Диабетическое поражение почек впервые описано американскими учеными, патологоанатомами Киммельстилем и Вильсоном в 1936 году, при исследовании аутопсийного материала больных сахарным диабетом типа 1. Изучение механизмов развития сосудистых осложнений и фармакологические достижения позволили значительно продлить жизнь больных сахарным диабетом, что непременно приведет к росту распространенности диабетических осложнений, в том числе поражений почек. Диабетическая нефропатия (ДН) развивается у больных сахарным диабетом при неудовлетворительной компенсации углеводного обмена и имеет прямую зависимость от длительности диабета. Основ-

ной структурно-функциональной единицей почки является *нефрон*. Почки здорового человека имеют около 2 млн нефронов. Нефрон состоит из сосудистого клубочка, капсулы и канальцевого аппарата. Сосудистый клубочек представляет собой капиллярную сеть, где происходит ультрафильтрация плазмы крови. Функция почек весьма многообразна: образование мочи, поддержание определенной концентрации электролитов и других осмоактивных веществ в крови и жидкостях организма, контроль за объемом жидкости в организме, регуляция кислотно-щелочного состояния, выведение продуктов белкового обмена, регуляция артериального давления и, что очень важно, эритропоэз. В почках образуются биологически активные вещества, действующие как локально, так и дистантно на другие органы и системы. К таким веществам относятся ренин, эритропоэтин, гормональная форма витамина Д, простагландины, кинины.

Частота выявления ДН находится в зависимости от длительности диабета. Эта зависимость более детально изучена у больных с сахарным диабетом типа 1. Первые признаки ДН определяются у больных в первые 2-3 года заболевания (2). Эпидемиология ДН при сахарном диабете типа 2 менее изучена, так как время начала заболевания определить часто невозможно и, как было отмечено, при постановке диагноза у части пациентов уже имеются признаки ДН. Кроме того, у больных сахарным диабетом типа 2 имеются сопутствующие заболевания, влияющие на состояние и функцию почек. Руководствуясь классификацией С.Е. Mogensen (1983 г.), стадии диабетической нефропатии разделены на доклиническую и клиническую. Протеинурия – это первый клинический признак патологического процесса в почках. Такие изменения, как гиперфильтрация, гиперперфузия, микроальбуминурия являются скрытыми для рутинных методов исследования. Но, зная о наличии подобных изменений в почках и причинах этих изменений, необходимо оказывать

профилактическую помощь и провести дополнительные диагностические исследования. Появление протеинурии свидетельствует о поражении значительного (более 50%) числа клубочкового аппарата и о том, что процесс принял необратимый характер. С этого момента прогрессивно снижается скорость клубочковой фильтрации (СКФ) со скоростью 1 мл/мин в месяц (1), что постепенно приводит к развитию терминальной почечной недостаточности уже через 5-7 лет после появления протеинурии. Протеинурия более 3,5 г/сут может привести к развитию нефротического синдрома. Нефротический синдром у больных сахарным диабетом включает в себя протеинурию, гипоальбуминемию, гиперхолестеринемию и наличие выраженных отеков. Наличие лейкоцитурии и гематурии для ДН не характерно. Протеинурия всегда сопровождается повышением АД, прогрессивным его ростом. По данным Viberti G.C. (1992 г.), с момента появления протеинурии теряется зависимость прогрессирования ДН от гликемии, отсутствует корреляция между СКФ и уровнем HbA1c. На прогрессирование ДН влияют артериальная гипертензия, гиперлипидемия, высокая протеинурия, ранняя манифестация диабета (12). По данным М.В. Шестаковой, факторами, влияющими на прогрессирование ДН у больных СД типа 1, являются: декомпенсация диабета, гипертензия, протеинурия более 2 г/сут, гиперлипидемия, отсутствие систематического антигипертензивного лечения. Стадия протеинурии обязательно сочетается с прогрессированием ретинопатии, автономной и периферической нейропатии, прогрессированием ишемической болезни сердца. Частота ретинопатии у больных с протеинурией достигает 100%. Морфологически выявляется утолщение базальной мембраны капилляров клубочков, увеличение мезангиального матрикса, который составляет более 30% от объема клубочка, склерозирование более 50% клубочкового аппарата почки, гиалиноз артериол, тубулоинтер-

стициальный фиброз.

По сути, почка является эндокринным органом, где синтезируется гормон *эритропоэтин*, стимулирующий образование эритроцитов в костном мозге. Недостаточная выработка этого гормона при нарушении функции почек приводит к развитию анемии, требующей заместительной терапии.

Больным с анемией в результате почечной недостаточности показано лечение эритропоэтином. Современные препараты эритропоэтина – это рекомбинантные человеческие препараты, созданные генно-инженерными технологиями. Для лечения анемии используют эритропоэтин альфа и эритропоэтин бета. Разделение на альфа и бета происходит в зависимости от карбогидратной части, соединенной с гликопротеидом.

Эритропоэтин происходит от греческого *erythros* – красный + *poietikos* – создающий; эритропоэзстимулирующий фактор. Гормон имеет гликопротеиновую структуру, стимулирует пролиферацию и дифференцировку эритропоэтинчувствительной клетки в морфологически распознаваемые эритробласты. Впервые эритропоэтин был обнаружен Карно и Дефландром в 1906 году. В 1974 году комиссией по биохимической номенклатуре Международного союза теоретической и прикладной химии и Международного биохимического союза эритропоэтин был включен в список пептидных гормонов, полученных в чистом виде. Эритропоэтин является постоянно действующим физиологическим регулятором эритропоэза. Белковая часть гормона содержит около 340 аминокислот. Содержание эритропоэтина в крови отражает состояние костномозгового кроветворения на стадии нераспознаваемых предшественников эритроцитов. Исследование уровня эритропоэтина в крови открывает возможность бо-

лее глубокого изучения процессов эритропоэза и его нарушений. Стимулятором синтеза эритропоэтина является снижение напряжения кислорода в тканях. В эксперименте снижение оксигенации почек, вызванное гипоксией, приводит к повышению уровня эритропоэтина в крови. В почках образуется как предшественник эритропоэтина (эритрогенин), который в плазме крови активизируется, соединяясь с плазменным фактором, так и его активная форма. Это, вероятно, объясняет, почему степень поражения почек не всегда коррелирует с выраженностью анемии. Местом образования гормона являются перитубулярные фибробласты интерстиции почек. Эритропоэтин определяется как в корковом веществе почки, так и в мозговом. Экспериментальные и клинические исследования показывают, что при удалении почки или нарушении ее эндокринной функции эритропоэтинсинтезирующую функцию может выполнять и печень. В эксперименте на мышцах с угнетенным эритроцитопозезом было показано, что клеткой-мишенью для эритропоэтина являются морфологически нераспознаваемые эритроидные предшественники. Эта клетка была названа эритропоэтинчувствительной клеткой. В норме концентрация эритропоэтина в крови человека составляет 10-50 МЕ/мл. Хронические заболевания почек и прогрессирование почечной недостаточности сопровождается развитием интерстициального фиброза, и это является основной причиной снижения синтеза эритропоэтина. Кроме того, функциональное снижение эритропоэтина у больных сахарным диабетом может быть обусловлено гипергликемией и непосредствен-

ным гликозилированием самого гормона или рецепторов клеток предшественников (10). Диабетическая автономная нейропатия приводит к нарушению иннервации почек и также может быть причиной снижения выработки эритропоэтина с развитием анемии у больных сахарным диабетом. Тяжелое течение ДН часто осложняется анемией в результате снижения синтеза эритропоэтина, что еще более утяжеляет состояние больных сахарным диабетом. М.В. Шестаковой сделаны выводы о более частой встречаемости анемии у больных с сахарным диабетом по сравнению с больными, страдающими патологией почек без сахарного диабета (34,3% и 20,0% соответственно). Так же была выявлена зависимость тяжести анемии и снижении СКФ. При выраженном снижении функции почек (СКФ < 30 мл/мин) анемия развивалась у 85,7% больных. Наблюдая за больными с сахарным диабетом тип 1 и ДН и больными с патологией почек, но без сахарного диабета, исследователи сделали выводы, что анемия встречалась у больных с сахарным диабетом в 2,5 раза чаще, чем у больных без сахарного диабета при умеренном снижении СКФ (60-89 мл/мин).

Зарубежные исследования также доказывают зависимость между тяжестью течения ДН и снижением уровня гемоглобина (8). Длительные наблюдения за больными с патологией почек и сахарным диабетом и без него четко свидетельствуют о более раннем развитии анемии у больных сахарным диабетом при схожих патологических процессах в почках (9). D.R. Vosman и соавторы наблюдали больных сахарным диабетом типа 1 и больных с хроническим гломерулонефри-

том без сахарного диабета. Уровень креатинина и протеинурия в двух группах были сопоставимы, тогда как уровень эритропоэтина у больных сахарным диабетом был значительно ниже по сравнению с больными хроническим гломерулонефритом (10).

У больных с ДН и присоединившейся анемией резко ухудшается состояние сердечно-сосудистой системы. Анемия может быть как причиной, так и следствием кардиальной патологии у больных с ДН. Порочный круг патофизиологических взаимосвязей между заболеванием почек, анемией и сердечно-сосудистой патологией был назван «кардиальный анемический синдром» (15). Анемия является причиной структурных изменений миокарда, развития ИБС и ХСН, ибо снижение оксигенации тканей, повышение сердечного выброса, увеличение частоты сердечных сокращений в результате приводят к развитию гипертрофии левого желудочка. Коррекция анемии приводит к достоверному снижению выраженности гипертрофии у больных на додиализной стадии почечной недостаточности и при проведении гемодиализа (7). Анемия достоверно снижает выживаемость больных и является независимым фактором риска смерти (9). Анемия также является фактором прогрессирования ДН. М.В. Шестакова и соавторы (2006 г.) показали, что наличие анемии у больных сахарным диабетом типа 1 повышает риск развития ХПН в 3,3 раза, а у больных сахарным диабетом типа 2 – в 5,3 раза. Коррекция анемии препаратами эритропоэтина замедляет прогрессирование ХПН (5). Таким образом, ранняя коррекция анемии является профилактикой прогрессирования патологии сердца и почек у больных сахарным диабетом.

Больным с анемией в результате почечной недостаточности показано лечение эритропоэтином. Современные препараты эритропоэтина – это рекомбинантные человеческие препараты, созданные генно-инженерными технология-

**Применение стимуляторов эритропоэза позволяет добиться значительного улучшения результатов лечения анемии у больных с хронической почечной недостаточностью. Это особенно важно для больных сахарным диабетом, так как риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом связан с микро- и макрососудистыми поражениями сердца, а также кардионейропатией.**



# Рекормон®

## ИСТОЧНИК ЭНЕРГИИ для полноценной жизни



- Оптимален для достижения целевого уровня гемоглобина<sup>1,2</sup>
- Эффективен для лечения анемии на всех стадиях ХБП<sup>1,2</sup>
- Уменьшает число госпитализаций<sup>3</sup>
- Улучшает качество жизни<sup>4</sup>



1. Levin, F. Locatelli, N. Muirhead and E. Ritz. *Nephrol Dial Transplant*; 2005; 20 (Suppl 6): vi1-vi2

2. *Nephrology Dialysis Transplantation. Revised European Best Practice Guidelines, May 2004; (Suppl 2): ii1-ii47*

3. Silverberg DS et al. *Kidney Blood Press Res* 2005; 28: 41-41

4. Ritz E et al. *Am J Kid Dis* 2007; 49: 194-206



ЗАО "Рош-Москва"  
Официальный дистрибьютор  
"Ф. Хоффманн - Ля Рош Лтд." (Швейцария)  
Россия, 107031 Москва, Трубная площадь, дом 2,  
Бизнес-центр "Неглинная Плаза"  
Тел.: + 7 (495) 229-29-99  
Факс: + 7 (495) 229-79-99  
[www.roche.ru](http://www.roche.ru)

ми. Для лечения анемии используют эритропоэтин альфа и эритропоэтин бета. Разделение на альфа и бета происходит в зависимости от карбогидратной части, соединенной с гликопротеидом. Широко используется эритропоэтин бета (Рекомон), который вводят подкожно один раз в неделю. Доза препарата определяется из расчета 60 ЕД/кг массы тела, но в практике чаще начинают лечение с дозы 300 ЕД в неделю. Для введения Рекомона используют шприц-ручку Реко-пен и картриджи с эритропоэтином бета по 10000 МЕ и 20000 МЕ. Реко-пены удобны в использовании, инъекции практически безболезненны, и не доставляют больным какого-либо дискомфорта. Обязательным условием лечения эритропоэтином является прием препаратов железа. В европейских рекомендациях по лечению анемии, при почечной недостаточности, эритропоэтин рекомендуется назначать при уровне гемоглобина менее 110 г/л. Целевым уровнем гемоглобина у больных является уровень 120 г/л. При лечении больных эритропоэтином необходимо контролировать функцию почек (СКФ и уровень креатинина крови), артериальное давление. Неэффективность терапии эритропоэтином чаще всего связана с недостатком железа в крови, но могут быть и другие причины, такие как скрытые кровотечения,

туберкулез, гиперпаратиреоз, онкологические заболевания, прием лекарственных препаратов (цитостатики, ингибиторы АПФ, теофиллин). При отсутствии подобного рода причин дозу эритропоэтина повышают вдвое.

Учитывая влияние анемии на прогрессирование сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом и прогрессирование почечной недостаточности, исследования последних лет доказывают необходимость более раннего, додиализного, применения эритропоэтина у больных с почечной недостаточностью. J. Cody и соавт. провели мета-анализ 16 исследований, в которых изучалась эффективность раннего назначения эритропоэтина у пациентов с почечной недостаточностью. Терапия эритропоэтином привела к повышению уровня гемоглобина, удлинению додиализного периода, улучшению общего самочувствия больных и показателей гемодинамики.

Новый препарат – активатор рецепторов эритропоэтина длительного действия (continuous erythropoietin receptor activator – CERA) Мирцера. Механизм действия препарата заключается в длительном воздействии на рецепторы эритропоэтина и оказании стабильного гемопозитического эффекта (14). Благодаря длительному периоду полувыведения и особенностям фармакокинетики, взаимодействия

с рецепторами CERA, препарат можно вводить один раз в месяц. Эффективность Мирцеры в лечении анемии у больных с почечной патологией изучалась в 4 исследованиях II фазы и 6 исследованиях III фазы. В эти исследования были включены 2700 пациентов, из которых 1789 получали Мирцеру. Целью исследования II фазы было определение дозы и переносимость препарата. В III фазе исследования сравнивали эффективность, безопасность и переносимость Мирцеры и других стимуляторов эритропоэза, в том числе эритропоэтина альфа и эритропоэтина бета. Все исследования подтвердили безопасность Мирцеры, позволили выбрать оптимальную дозу препарата, продемонстрировали возможность введения препарата с длительными интервалами. Введение препарата 1 раз в месяц обеспечивает стабильный целевой уровень гемоглобина (120 г/л) в течение длительного срока (1 год).

Применение стимуляторов эритропоэза позволяет добиться значительного улучшения результатов лечения анемии у больных с хронической почечной недостаточностью. Это особенно важно для больных сахарным диабетом, так как риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом связан с микро- и макрососудистыми поражениями сердца, а также кардионейропатией. 

## Список литературы:

1. Дедов И.И., Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия. Москва, 2000 г.
2. «Ведение больных сахарным диабетом с терминальной почечной недостаточностью на диализе». Методические указания под редакцией Дедова И.И. и Томиловой Н.А. 2004 г. 62 с.
3. Милованов Ю.С., Милованова С.Ю. Анемия при диабетической нефропатии. Лечащий врач. 2008; 3.
4. Милованов Ю.С., Козловская Л.В., Николаев А.Ю., Милованова Л.Ю. Анемия у больных с хронической почечной недостаточностью: принципы лечения. Лечащий врач. 2005. 10.
5. Ермоленко В.М., Хасабов Н.Н., Михайлова Н.А. Рекомендации по применению препаратов железа у больных с хронической почечной недостаточностью. Анемия. 2005. 2, 9-25.
6. Шестакова М.В., Козловская Л.В., Мартынов С.А., Милованов Ю.С., Моисеев С.В. Новые подходы к лечению почечной анемии при сахарном диабете. Клиническая фармакология и терапия. 2008, 2.
7. Cody J. Dali C. et al., Recombinant human erythropoietin for chronic renal failure anaemia in pre-dialysis patients. Cochrane Database Syst. Rev. 2005. 3-25.
8. Thomas M., Maclsaac R., Tsalamandris C. et al. Unrecognised anemia with diabetes: a cross-sectional survey. Diabetes Care. 2003. 26. 1163-1169.
9. Thomas M., Maclsaac R., Tsalamandris C. et al. Anemia in patients with type 1 diabetes. \J.Clin Endocrinol. Metabol. 2004. 19. 4359-4363.
10. D.R. Bosman et al. Anemia with erythropoietin deficiency occurs early in diabetic nephropathy. Diabetes Care. 2001. 495-499.
11. Шестакова М.В., Кошель Л.В., Вагодин В.Ф., Дедов И.И. Факторы риска прогрессирования диабетической нефропатии у больных с длительным течением сахарного диабета по данным ретроспективного анализа. Тер. архив. 2006. 6. 34-39.
12. Breyer J.A., Bain R.P., Evans J.K. et al. Predictors of the progression of renal insufficiency in patients with insulin-dependent diabetes and overt diabetic nephropathy. Kidney. Int.-1996. Vol.50. P. 1651-1658.
13. Viberti G.-C. Diabetic nephropathy: clinical and experimental aspects. In: Current status of prevention and treatment of diabetic complications. Elsevier Science Publishers. Amsterdam. 1990. P. 108-115.
14. Torf J. CERA: third-generation erythropoiesis-stimulating agent. Expert Opin Pharmacother. 2008. 9 (5), 839-849.
15. Шестакова М.В., Мартынов С.А. Анемия при диабетической нефропатии: диагностика и лечение. Под редакцией академика РАН и РАМН Дедова И.И. Москва. 2007.
16. Klinger M., Arias V., Vargimezis V. et al. AMICUS Study Investigators. Efficacy of intravenous methoxy polyethylene glycol-epoetin beta administered every 2 weeks compared with epoetin administered 3 times weekly in patients treated by hemodialysis or peritoneal dialysis: A randomized trial. Amer. J. Kidney Dis. 2007. 50 (6). 989-1000.
17. Paul Zimmet <http://metabolicsyndromeinstitute.com/informations/experts-opinion>.