

Федеральное государственное
бюджетное военное образовательное
учреждение высшего образования
«Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова»
Министерства обороны Российской Федерации

Т.С. Рябова, М.О. Пятченков,
А.В. Марухов, М.В. Захаров

АНЕМИЯ

ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Учебное пособие

*Под редакцией профессора
члена-корреспондента РАН
А.Н. Бельских*



ЦСЛК
Санкт-Петербург
2025

УДК 616.61-002.2:616.155.194(075.8)

ББК 54.14:54.11я75

Т.С. Рябова, М.О. Пятченков, А.В. Марухов, М.В. Захаров.
АНЕМИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК. Учебное
пособие, СПб: ВМедА. – Центр современной литературы и книги
на Васильевском, 2025. – 72 с.

В учебном пособии рассмотрены основные вопросы развития анемии при хронической болезни почек и современные методы лечения. Изучение представленного материала позволит обучающимся понимать патогенетические механизмы развития и диагностики анемии при ХБП, а также оказывать квалифицированную помощь данной категории пациентов.

Учебное пособие предназначено для специалистов клинической практики (терапевтов, нефрологов и врачей других специальностей медицинской службы армии и флота), для врачей на этапе последиplomного образования в клинической ординатуры, в ходе профессиональной переподготовки и повышения квалификации по специальностям «Нефрология», «Внутренние болезни».

Учебное пособие разработано доктором медицинских наук *Т.С. Рябовой*, кандидатом медицинских наук подполковником медицинской службы *М.О. Пятченковым*, кандидатом медицинских наук подполковником медицинской службы *А.В. Маруховым*, кандидатом медицинских наук полковником медицинской службы *М.В. Захаровым*.

Рецензент – начальник кафедры военно-полевой терапии
ВМедА им С.М. Кирова, д.м.н.,
полковник медицинской службы *А.В. Язенок*

© Рябова Т.С., Пятченков М.О., Марухов А.В., Захаров М.В., 2025
© Центр современной литературы и книги на Васильевском, 2025

ISBN 978-5-94422-204-6

Верстка – Мошко Е.В., корректор – Русанова Е.С.

Оригинал-макет подготовлен издательством
«Центр современной литературы и книги на Васильевском»

Санкт-Петербург, наб. Макарова, д.10/1

Тел. (812) 934-79-05

www.litcenterspb.com www.artlitmix.com



Список сокращений

БРА	– блокаторы рецепторов ангиотензина II
ЗПТ	– заместительная почечная терапия
иАПФ	– ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
ИРЭ	– индекс резистентности к эритропоэтину
ИС	– индоксил сульфат
СКФ	– скорость клубочковой фильтрации
ХБП	– хроническая болезнь почек
ХГД	– хронический гемодиализ
ЭСП	– эритропоэтин-стимулирующие препараты
Ang II	– ангиотензин II
BFU-Es	– взрывообразующая эритроидная единица
BMP	– костные морфогенетические белки
CFU-Es	– колониеобразующая эритроидная единица
Emp	– эритробластный макрофагальный протеин
ЕРС	– эритропоэтин-продуцирующие клетки
ЕРО (ЭПО)	– эритропоэтин
FPN	– ферропортин
GDF15	– фактор дифференциации роста 15
Hb	– гемоглобин
HIF	– гипоксией индуцируемый фактор
HSC	– гемопоэтические стволовые клетки.
ICAM-1	– межклеточная молекула адгезии тип 1
IFN- γ	– интерферон- γ
IL	– интерлейкин
iPTH	– интактный паратиреоидный гормон
IRP	– железо-регулирующий белок
KLF1	– Krüppel-like фактор транскрипции
MEP	– мегакариоцит-эритроидные клетки-предшественники
RBC	– эритроциты

REPCs	– почечные EPO-продуцирующие клетки
rhEpo	– рекомбинантный человеческий эритропоэтин
ST-HSC	– краткосрочные гемопоэтические стволовые клетки
TGF- β	– трансформирующий фактор роста- β
TF	– трансферрин
TNF- α	– фактор некроза опухоли- α
TSAT	– насыщение трансферрина
VCAM-1	– молекула адгезии сосудистых клеток тип 1





Оглавление

<i>Список сокращений</i>	3
<i>Введение</i>	6
1. Распространенность анемии	8
2. Эритропоэз и механизмы развития почечной анемии	9
2.1. Дифференцировка эритропоэза	10
2.2. Эритробластический остров	11
2.3. Эритропоэтин	21
2.4. Почечные эритропоэтин-продуцирующие клетки	24
2.5. Трансдифференцировка миофибробластов	24
2.6. Синтез эритропоэтина в печени	26
2.7. Синтез эритропоэтина в других тканях	27
2.8. Ангиотензин II	27
2.9. Гипоксия и эритропоэз	28
2.10. Воспаление и эритропоэтин	30
2.11. Нарушения метаболизма железа	32
2.12. Гепсидин и гомеостаз железа	36
2.13. Уремические токсины	40
3. Классификация анемии	43
4. Клиническая картина	44
5. Диагностика	44
6. Целевые уровни гемоглобина при лечении почечной анемии ..	46
7. Лечение почечной анемии	47
7.1. Препараты железа	47
7.2. Лечение почечной анемии с использованием средств, стимулирующих эритропоэз (ССЭ)	50
7.3. Гемотрансфузии	54
7.4. Новые терапевтические средства	54
<i>Заключение</i>	61
<i>Список литературы</i>	62



Введение

Анемия — клинико-гематологический синдром, характеризующийся уменьшением содержания гемоглобина в единице объема крови, чаще при одновременном уменьшении количества эритроцитов, что приводит к развитию кислородного голодания тканей. В 21 веке анемия все еще остается широко распространенным осложнением хронической болезни почек (ХБП), которое способствует ухудшению исходов и снижению качества жизни.

Высокая распространенность анемии при ХБП представляет собой серьезное клиническое и экономическое бремя для здравоохранения. Анемия связана с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений и смертности от всех причин. Американская кардиологическая ассоциация признает анемию в качестве нетрадиционного (не Framingham) фактора сердечно-сосудистого риска у пациентов с ХБП. Многочисленные исследования в США, Дании, Японии и других странах продемонстрировали связь между анемией и повышенным риском серьезных сердечно-сосудистых событий, экстренной госпитализацией и смертностью от всех причин у больных с ХБП как на додиализном этапе, так и получающих диализную терапию. Пациентам с умеренной ХБП и анемией с уровнем гемоглобина ниже 90 г/л обычно требуется более частая госпитализация по сравнению с пациентами с более высоким уровнем гемоглобина. Поскольку пациенты с ХБП и анемией используют больше общих ресурсов здравоохранения, их лечение требует больших затрат, чем пациенты без анемии, что логично. Ежегодные затраты на лечение пациентов с ХБП в США более чем в три раза выше у пациентов с анемией, чем у пациентов с нормальным уровнем гемоглобина. Ежемесячные

затраты на лечение пациента с ХБП и анемией в США составляют до 3800–4800 долларов США (Nissensohn A.R. et al., 2005).

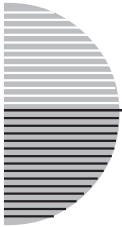
Согласно рекомендациям ВОЗ анемия определяется при снижении уровня гемоглобина (Hb) менее 130 г/л для мужчин и менее 120 г/л для небеременных женщин. По рекомендациям KDIGO для пациентов с ХБП, не получающих заместительную почечную терапию (ЗПТ), нужно ориентироваться на эти же цифры. В то же время согласно национальным рекомендациям анемией у больных на ЗПТ следует считать снижение гемоглобина:

- <11,5 г/дл (115 г/л) у взрослых женщин,
- <13,5 г/дл (135 г/л) у взрослых мужчин,
- <12,0 г/дл (120 г/л) у пожилых мужчин и женщин (старше 70 лет).

Снижение гемоглобина ниже указанных значений требует проведения диагностических мероприятий для уточнения причин развития анемии.

Следует отметить, что пациенты с ХБП нуждаются в постоянном наблюдении и контроле лабораторных показателей, в том числе уровня гемоглобина. Уменьшение уровня гемоглобина более чем на 15% от обычного индивидуального физиологического уровня, даже при значениях данных параметров, формально еще превышающих нижнюю границу нормы, отражает прогрессирование почечной патологии и впоследствии, как правило, приводит к появлению явной анемии.





1. Распространенность анемии

Распространенность анемии увеличивается по мере прогрессирования самой ХБП. Значительное увеличение распространенности анемии развивается по мере того, как клиренс креатинина падает ниже 70 мл/мин у мужчин или ниже 50 мл/мин у женщин. Согласно анализу NHANES распространенность анемии составляла на момент проведения этого анализа 17,4%, 50,3% и 53,4% на 3, 4 и 5 стадиях ХБП соответственно.

Также изучалась распространенность нефрогенной анемии с учетом ее тяжести. Результаты, полученные в различных клинических исследованиях, сходны. Так в работе Selma Alagoz с соавт. (2020)

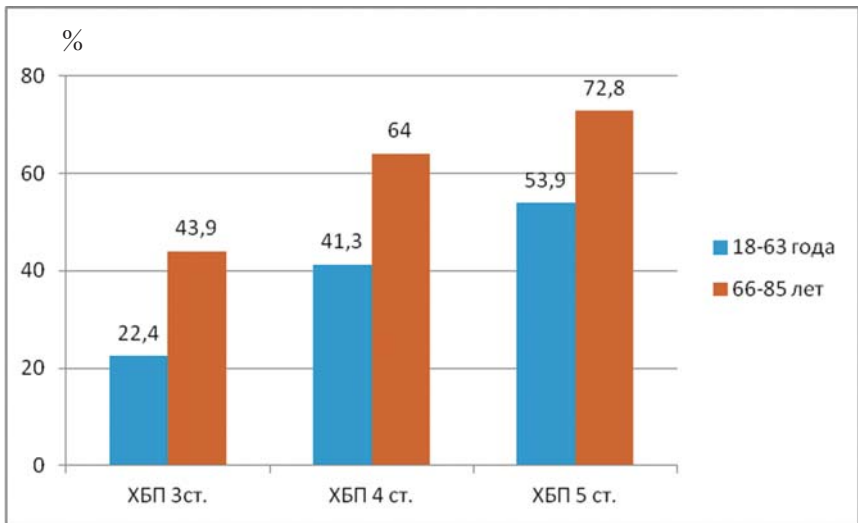


Рис. 1. Распространенность анемии у пациентов с ХБП 3-5 с учетом возраста (по данным Wendy L. St. Peter et al., 2018).

были проанализированы пациенты со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) ниже 60 мл/мин, не получавшие диализную терапию. Среди пациентов умеренная анемия (Hb ниже 120 г/л) и тяжелая анемия (Hb ниже 100 г/л) наблюдались у 55,9% и 14,9% пациентов соответственно. В другом многоцентровом исследовании было установлено, что распространенность анемии и тяжелой анемии у пациентов с ХБП с уровнем рСКФ ниже 60 мл/мин составляет 38% и 7,5% соответственно (Wong M.M.Y. et al., 2019).

Следует отметить, что распространенность анемии увеличивается с возрастом. Среди более молодых пациентов общая распространенность анемии составляет 28,0%, в то время как среди пожилых пациентов этот показатель равен 50,1% (Wendy L. St. Peter et al., 2018). По мере прогрессирования ХБП распространенность анемии увеличивается в обеих возрастных группах (рис. 1.).



2. Эритропоэз и механизмы развития почечной анемии

Развитию анемии способствуют несколько факторов. Среди наиболее существенных необходимо выделить:

- нарушение костномозгового кроветворения;
- изменение синтеза гемоглобина;
- замедление созревания ядерных эритроидных предшественников и их повышенное разрушение еще в пределах костного мозга;
- неполноценность циркулирующих в крови зрелых эритроцитов (способствует гемолизу) (Ryabov S.I. et al., 1982).

Уменьшение количества эритроцитов при ХБП вызвано не столько увеличением скорости потери или разрушением эритроцитов, сколько недостаточностью эритропоэза восстанавливать 2×10^{11} стареющих эритроцитов, которые ежедневно удаляются из циркулирующего русла в физиологических условиях (Koury Mark J.,

Haase Volker H.. 2015). Ранее было показано, что опустошение костномозговых резервов сопровождается гипопластическими изменениями. Однако при исследовании клеточности костного мозга на распилах костей больных, погибших от уремии, установлено расширение плацдарма кроветворения при почечной недостаточности (табл. 1) (Рябов С.И., 2013).

Таблица 1
Клеточность костного мозга (M+t) ($\times 10^9$ на 1 кг массы тела)

Категория лиц	Тотальная клеточность	Эритроидная клеточность
Здоровые	14,1±1,4	3,4±0,41
ХПН, III стадия	15,8±2,5	2,75±0,28

Таким образом, на основании полученных данных можно прийти к выводу об отсутствии выраженных изменений клеточности костного мозга при ХПН.

2.1. Дифференцировка эритропоэза

Состав периферической крови у здоровых людей всегда остается стабильным, хотя клетки крови циркулируют ограниченный период времени и далее разрушаются. Вообще процесс апоптоза – запрограммированной клеточной смерти – характерен для всех клеток организма, позволяя человеку существовать в течение многих лет. Это обеспечивается системой воспроизводства себе подобных.

Эритропоэз осуществляется в костном мозге и является высоко регулируемым процессом, который поддерживает продукцию 2×10^{11} эритроцитов в день, необходимую для поддержания гомеостатической доставки кислорода к тканям, и включает в себя дифференциацию эритроидных клеток из гемопоэтических стволовых клеток (HSCs). Мультипотентные и минимально самообновляющиеся краткосрочные гемопоэтические стволовые клетки (ST-HSC) приобретают гемопоэтическое клональное ограничение посредством факторов транскрипции (Tal1 / SCL, GATA-2, NF-E2, GATA-1, C / EBPa, C-Myb и PU.1). Последние способствуют дифференциации эритро-

идных / миелоидных / мегакариоцит-образующих предшественников общего миелоидного предшественника (CMP). Под влиянием последовательной регуляции факторов транскрипции PU.1 и GATA1 потомство HSCs утрачивает способность дифференцироваться в клетки лимфоидного и гранулоцитарно-моноцитарного ростков и становятся бипотентными мегакариоцит-эритроидными клетками-предшественниками (MEPs).

При созревании гемопоэтические клетки-предшественники на стадии CMP усиливают регуляцию других эритроидных факторов транскрипции EKLF / KLF1 (Siatecka M., Bieker J.J., 2011). Krüppel-like фактор транскрипции (KLF1) необходим на стадии перехода эритроидного предшественника до терминально дифференцирующихся эритробластов.

- Резкое падение KLF1 способствует образованию мегакариоцитов и предотвращает переход CFU-E (colony forming unit-erythroid) в проэритробласты (Frontelo P. et al., 2007).

- Повышенная активность эритроидного KLF1 способствует дифференциации MEPs в более зрелые эритроидные клетки-предшественники, взрывообразующую единицу эритроцитов (BFU-Es), которая продуцирует большое количество колоний человеческих эритробластов (Mancini E. et al., 2012; Siatecka M., Bieker J.J., 2011).

Следующим этапом эритроидные клетки-предшественники, колониобразующие эритроидные единицы (CFU-Es), эритробласты, придерживаясь центрального макрофага, формируют эритробластический остров – костномозговую нишу терминального эритропоэза (Chasis J.A., Mohandas N., 2008).

2.2. Эритробластический остров

Впервые в 1958 году французский гематолог Marcel Bessis ввел термин «эритробластический остров» и описал его, назвав «функциональным блоком костного мозга» (Bessis M., 1958). Эритробластический остров представляет собой специализированную нишу фетальной печени, костного мозга и селезенки, в которой пролиферируют, дифференцируются и энуклеируют эритроидные предше-

ственники. Эти гематологические компартменты состоят из эритробластов, которые окружают центральный макрофаг. Позднее, в 1978 году, N. Mohandas и M. Prenant подтвердили эту оригинальную гипотезу (Mohandas N., Prenant M., 1978). Функциональное взаимодействие между эритробластами и макрофагами необходимо для оптимального созревания эритроидов и энуклеации. Макрофаги экспортируют ферритин, который поглощается эритробластами и используется для синтеза гемоглобина (Giger Katie M., Theodosia A., Kalfa, 2015).

Ключевым компонентом эритроидных островков является центральный макрофаг (рис. 1). Взаимодействие эритробласта и макрофага осуществляется посредством межклеточной адгезии.

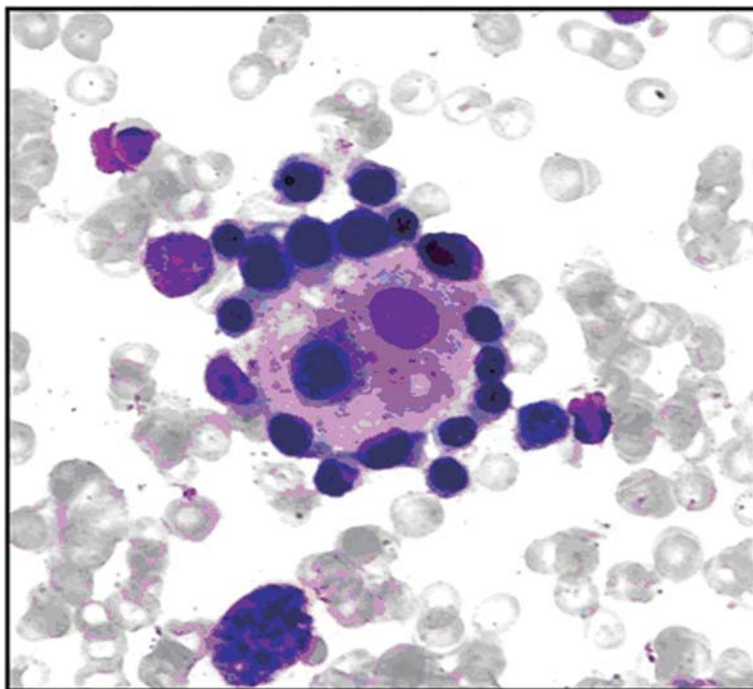


Рис. 2. Аспират костного мозга с эритроидными предшественниками, окружающими центральный макрофаг: эритробластический остров (Chandan K. et al., 2020).

Одним из наиболее специфических процессов, происходящих в эритробластическом островке, является охват центральным макрофагом энуклеированного ядра с последующим повторным использованием нуклеотидов после деструкции ядра. Эритробласты экспрессируют молекулы адгезии в период конечного эритропоэза. Молекулы адгезии опосредуют взаимодействие эритробласт/эритробласт и эритробласт/макрофаг, а также прикрепление к компонентам экстрацеллюлярного матрикса, таким как фибронектин и ламинин. Первой молекулой, идентифицированной как в эритробластах, так и на мембранах макрофагов, была Emr (эритробластный макрофагальный протеин). Она способна образовывать соединение макрофаг/эритробласт посредством гомофильных связей. В культуре эритробластов в присутствии anti-Emr или при отсутствии макрофагов развивается выраженное снижение пролиферации, созревания и энуклеации, ассоциированное с шестикратным увеличением апоптоза (Hanspal M. et al., 1998).

Адгезионные взаимодействия внутри островков. Интересно, что последнее деление развивающегося эритробласта является асинхронным и приводит к образованию энуклеированных ретикулоцитов и пиреноцитов. На плазменной мембране пиреноцитов Emr и β_1 -интегрин разделяются с целью взаимодействия с центральным макрофагом для последующего фагоцитоза, что предотвращает выход содержимого ядра и последующую стимуляцию иммунной системы.

Адгезия эритробластов к центральному макрофагу осуществляется с помощью экспрессируемого $\alpha_4\beta_1$ -интегрина на эритробластах и VCAM-1 на центральных макрофагах, а продуцируемые антитела против этих молекул способны разрушить эритробластический остров (рис. 3). Во время созревания эритробластов уровень экспрессии $\alpha_4\beta_1$ -интегринов подавляется. Недавно были открыты другие молекулы адгезии, которые сохраняют целостность эритробластического острова – это эритроидная интрацеллюлярная адгезивная молекула-4 (ICAM-4) и макрофагальный α_V -интегрин. Блокирование связывания ICAM-4/ α_V с синтетическим α_V пептидом приводит к уменьшению островков на 70%. На стадии терминальной дифференцировки регулируется молекула ICAM-4S, функция которой заключается в регуляции отделения молодых ретикулоцитов от цен-

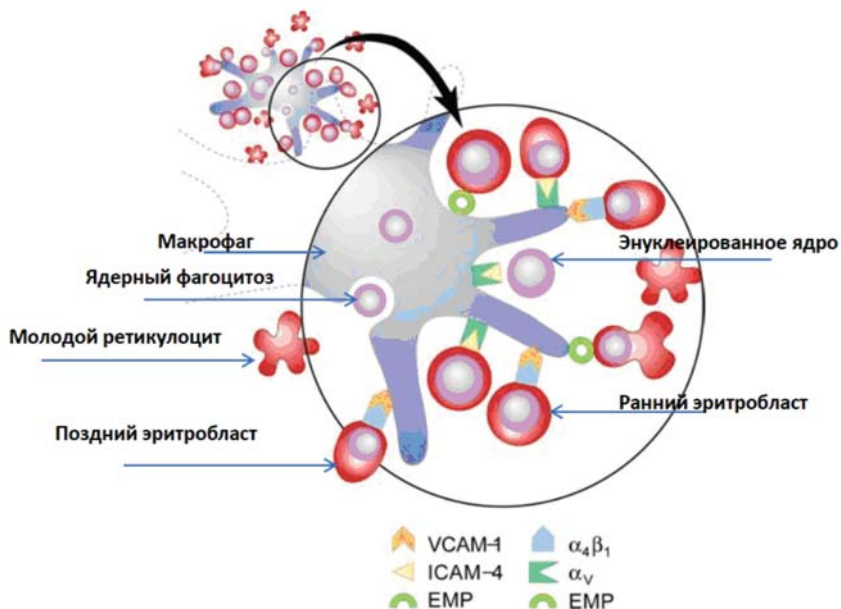


Рис.3. Адгезивное взаимодействие эритробластов и макрофагов в эритроидном островке. Проиллюстрированные взаимодействия включают эритробласт $\alpha_4\beta_1$, связывающий макрофаг VCAM-1; эритробласт ICAM-4, связывающий макрофаг α_V -интегрин; гомофильное связывание, опосредованное EMP между эритробластом и макрофагом (Chasis J.A., Mohandas N., 2008)

тральных макрофагов, в результате чего они попадают в кровеносное русло.

Пиреноциты поглощаются макрофагом фосфатидилсерин-зависимым способом сразу после разделения пиреноцитов и ретикулоцитов (Toda S. et al, 2014). Таким образом, модель эритропоэза в эритробластическом островке можно представить следующим образом:

1. Эритробласты связываются с центральным макрофагом посредством взаимодействия между интегрином- $\alpha_4\beta_1$ на эритробластах и экспрессируемым на макрофагах VCAM-1.

2. Эритробласты в сочетании с макрофагами пролиферируют и созревают с последующей энуклеацией.

3. Вязкость матриксных белков, окружающих эритробластический островок, обеспечивает сдвиг давления, необходимого для диссоциации пиреноцитов и ретикулоцитов.

4. Ретикулоциты покидают эритробластический островок и выходят в циркуляцию.

5. Центральный макрофаг поглощает пиреноциты фосфатидилсерин-зависимым механизмом.

В костном мозге содержится гетерогенная популяция моноцитов/макрофагов на различных стадиях дифференцировки с различными фенотипами. Макрофагальный островок, происходящий из предшественников моноцитов, может состоять из подмножества резидентных макрофагов в кровяной ткани. Макрофаги в пределах эритробластического островка вырабатывают цитокины и оказывают воздействие на эритропоэз. Так, например, поляризованные M1 макрофаги продуцируют активные формы кислорода и провоспалительные цитокины. M2 поляризованные макрофаги активируют IL-4, IL-13, TGF- β . Инсулиноподобный фактор роста-1 стимулирует эритропоэз на стадии BFU-E и CFU-E. Продуцируемый TNF- α подавляет эритропоэз посредством каспаза-активированного расщепления фактора транскрипции GATA-1, без которого развитие эритропоэза нарушается в результате апоптоза или за счет нарушения пролиферации эритроидных клеток-предшественников (Dai C. et al., 2003) (рис. 4).

Также TNF- α оказывает влияние на макрофаги, индуцирует высвобождение металлопротеаз, нарушающих адгезивные взаимодействия, необходимые для образования островков эритробластов. Также местное повышение в костном мозге уровня TNF- α , IL-6, IFN- λ и TGF- β влияет на развитие анемии (Flores-Figueroa E. et al., 2002).

Роль центральных макрофагов. Центральные макрофаги, полученные из островков костного мозга человека, экспрессируют CD4, CD11a, CD11c, CD18, CD31, HLA-DR и FcRI, FcRII, FcRIII. Позднее на центральных макрофагах был выявлен рецептор сиалоадгезин CD169 (sialoadhesin), который связывается с неидентифицированным сиалилированным гликопротеином и локализуется в участках макрофаг/эритробласт в пределах эритробластического ост-

рова. Также был идентифицирован CD163 как гликопротеин макрофагальной адгезии с функцией рецепторного комплекса гемоглобина–гаптоглобина, вовлеченного в экспансию эритропоэза (Fabriek B.O. et al., 2007).

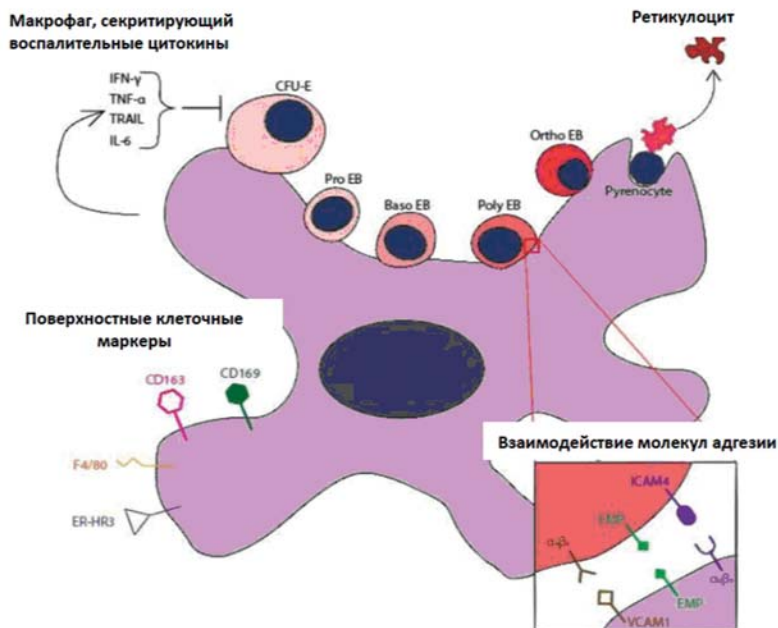


Рис. 4. Остров эритробластов. Начиная со стадии колониеобразующей единицы до образования ретикулоцита, развивающиеся эритробласты прикрепляются к центральному макрофагу, расположенному в костном мозге, с помощью $\alpha_4\beta_1$, EMP и ICAM4. Центральный макрофаг опосредует эти взаимодействия через VCAM1, EMP, $\alpha_4\beta_3$ соответственно. Другими поверхностными клеточными маркерами, экспрессируемыми макрофагом, являются CD163, CD169, F4/80 и ER-HR3. Известно, что воспалительные цитокины, продуцируемые макрофагами в контексте анемии воспаления, ингибируют эритропоэз, в частности IFN- γ , TNF- α , TRAIL и IL-6 (Hom J. et al., 2015)

Макрофаги участвуют в передаче железа непосредственно к эритроидным предшественникам. После захвата макрофагом эритроцита гемоглобин разлагается на гем и железо для процесса переработки протеина гемм-ответственного гена-1, а катионы цитозольного железа подвергаются дальнейшей обработке для транспортировки естественной резистентности, ассоциированной с макрофагальным протеином (Nramp1) и двухвалентным металлотранспортером-1 (Soe-Lin S. et al., 2008). Большая часть переработанного железа перераспределяется в молекулы трансферрина, возвращается к развитию эритробластов и продукции гемоглобина. Тем не менее, механизмы, с помощью которых костномозговые макрофаги передают железо в развивающиеся эритробласты, до сих пор неизвестны.

При культивировании макрофаг/эритробласт ферритин синтезируется макрофагами, секретируется с помощью экзоцитоза и в дальнейшем захватывается эритробластами. В эксперименте на мышах показано, что специфическое удаление CD169 приводит к утрате эритробластов и ретикулоцитов костным мозгом и селезенкой. Увеличение проэритробластов предполагает дефект созревания эритробластического острова (Jacobsen R.N. et al., 2015). В настоящее время характер и функции макрофагов в центре эритробластических островков до конца не изучены. При истощении эритробластических островных макрофагов развивается блокада созревания эритробластов. Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор задерживает костномозговой эритропоэз, истощает эритробластные островные макрофаги костного мозга. Аномалия дифференцировки макрофагов приводит к развитию нарушения функций эритроидной ниши. К факторам регуляции макрофагальной дифференцировки относится белок супрессора опухоли ретинобластомы (Rb) – это ядерный белок, который кодируется геном RB1, расположенным в 13q14.1-q14.2, и функционирует в регуляции G1-S-фазы транскрипции клеточного цикла. Также на функцию макрофагов оказывает влияние цитоскелет-ассоциированный белок палладин, локализованный в фокально адгезивных стресс-волоконках вместе с альфа-актинином, регулирует динамику цитоскелета актина и прикрепление клеток к экстрацеллюлярному матриксу.

Регуляция обратной связи внутри островов. Регуляция эритропоэза обусловлена балансом между положительными и отрицатель-

ными механизмами обратной связи в эритроидной нише с участием межклеточных взаимодействий и растворимых факторов. Взаимодействие эритробластов регулирует выход эритроидного пула. Показано, что связывающий лиганд Fas/Fas способствует регуляции апоптоза незрелых эритробластов (De Maria R. et al., 1999). Fas-лиганд экспрессируется на всех этапах терминальной дифференцировки эритробластов, однако в незрелых эритроблестах происходит сшивание Fas с преобразованием в сигнал смерти. В условиях эксперимента показано, что Fas/Fas-лиганд играет роль активного регулятора апоптоза в пределах эритробластического острова. Мембранный белок Ephrin-2 (НТК ligand) способен усиливать пролиферацию эритробластов на стадии CFU-E при взаимодействии с эритроидным рецептором EphB4 (НТК) и c-kit лигандом транс мембранным белком (Suenobu S. et al., 2002).

Локальная концентрация циркулирующих цитокинов IL6, TGF- β , TNF- α и INF- γ в эритроидных нишах может повышаться за счет секреции центральными макрофагами. При развитии хронического воспаления TNF- α , продуцируемый макрофагами, ингибирует нормальную пролиферацию эритробластов. TGF- β нарушает эритропоэз, ингибируя пролиферацию эритробластов, в результате уменьшается количество предшественников в цикле и ускоряется дифференцировка нециклических эритроидных предшественников.

При повышении уровня INF- γ происходит стимуляция макрофагов и эритробластов, секретирующих растворимый TRAIL (TNF-связанный апоптоз-индуцированный лиганд), способный ингибировать дифференцировку эритробластов, опосредованную активацией внутриклеточного пути ERK/MAPK (Secchiero P. et al., 2004). IL6 усиливает экспрессию гепсидина, который ингибирует экспорт железа из макрофагов путем связывания ферропортина и индуцирует его интернализацию и деградацию, тем самым блокируя доступность железа для эритропоэза (Nemeth E., Ganz T., 2006) (рис. 5).

К факторам, регулирующим эритропоэз внутри эритробластического острова, относится растворимый фактор, секретируемый макрофагами костного мозга, называемый RCAS1 (рецептор-связывающий раковый антиген, экспрессируемый в клетках SiSo). RCAS1 при взаимодействии с рецепторами, экспрессируемыми на незрелых

Повышение уровня циркулирующих
цитокинов, интерлекинов

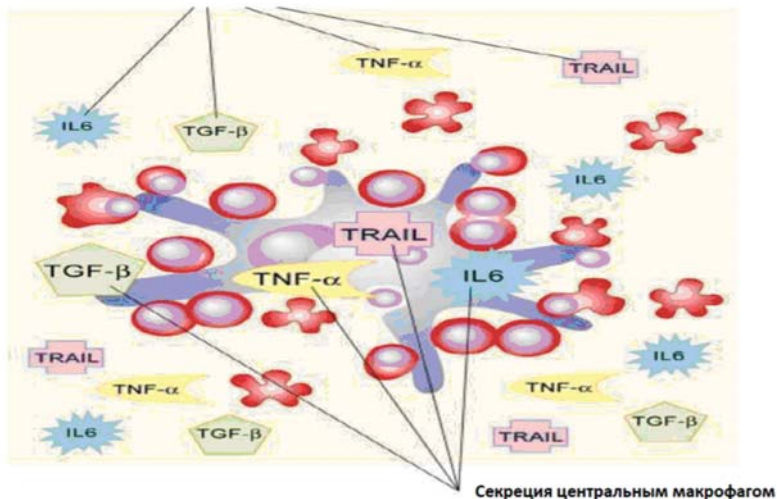


Рис.5. Схематическое представление негативных регуляторных факторов в эритроидном островке. На эритропоэз влияют (1) повышенные уровни циркулирующих цитокинов, хемокинов и интерлекинов; (2) секреция этих факторов центральным макрофагом; (3) нарушения во внеклеточном матриксе (Chasis J.A., Mohandas N., 2008).

эритроблестах, активирует проапоптотические каспазы, регулируя апоптоз эритроидных предшественников (Matsushima T. et al., 2001).

Фибронектин и ламинин относятся к факторам, влияющим на регуляцию процессов терминальной дифференцировки эритробластов и ретикулоцитов. Фибронектин влияет на рост, дифференцировку, адгезию и миграцию гемопоэтических клеток. Показано, что пролиферация эритробластов регулируется ранней Еро-зависимой фазой, следующей за $\alpha_4\beta_1$ интегрин/фибронектин-зависимой фазой. ЕРО и фибронектин способствуют пролиферации, защищая от апоптоза посредством механизма антиапоптоз bcl-xL. То есть взаимодействие эритроблеста и фибронектина играет существенную роль в эритроидной экспансии.

Эритробластический остров состоит из участков клеток разной стадии эритроидной дифференцировки, где проэритробласт проходит ряд последующих митозов и регенерирует базофильные эритробласты, полихроматические эритробласты и ортохроматические эритробласты (Hattangadi S.M. et al., 2011). Из ортохроматических эритробластов образуются ретикулоциты, содержащие гемоглобин

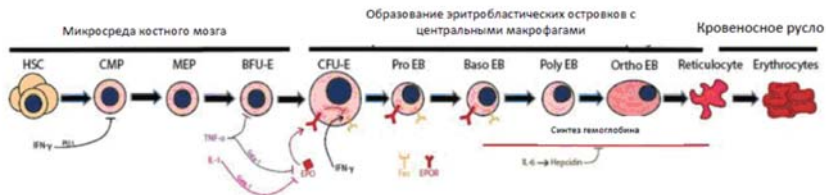


Рис.6. Последовательные стадии дифференцировки кроветворных клеток на разных стадиях (Hom J. et al., 2015).

Эритропоэз начинается с гемопоэтической стволовой клетки (HSC), которая дает начало общему миелоидному предшественнику (CMP), мегакариоцитарному предшественнику эритроцитов (MEP) и взрывообразующей единице (BFU-E), которые все последовательно развиваются в микросреде костного мозга. Начиная со стадии колониеобразующей единицы (CFU-E), клетки прикрепляются и взаимодействуют с центральным макрофагом, образуя островок эритробластов.

В результате происходит синтез гемоглобина, начиная со стадии базофильного эритробласта, до образования ретикулоцита, который затем поступает в кровоток. Воспалительные цитокины прерывают процесс эритропоэза на нескольких стадиях развития. IFN-γ вмешивается на стадии CMP, чтобы продвигаться к линии мегакариоцитов, уменьшая количество MEP и BFU-E. ИФН-γ также увеличивает количество рецепторов Fas, приводящих к апоптозу ЭПО-Р-экспрессирующих стадий эритроидных клеток-предшественников. ФНО-α и ИЛ-1 вместе взаимодействуют через GATA-1, снижая выработку ЭПО.

На стадиях синтеза гемоглобина выработка ИЛ-6 и гепсидина препятствует доступу железа к эритробластам.

и остаточные органеллы (ретикулум), которые отличают их от зрелых эритроцитов. В период терминального созревания синтез гемоглобина увеличивается, размер клеток уменьшается, а ядро конденсируется. Уплотненные ядра ортохроматических эритробластов выталкиваются посредством энуклеации и быстро фагоцитируются центральными макрофагами, которые разрушают ядро и небольшое количество гемоглобина (Nagata S., 2007). Образующиеся ретикулоциты остаются в костном мозге в течение примерно 48 часов, а затем поступают в кровотоки, где они созревают в течение еще 24 часов. Попадая в циркуляцию, ретикулоциты утрачивают внутренние органеллы с помощью аутофагии, ремоделируют мембрану и трансформируются в двояковыпуклые дисковидные эритроциты посредством экзоцитоза микровезикул (Ney P.A., 2011). В течение 1-2-дней в периферической крови ретикулоциты созревают в эритроциты, которые в течение 110-120 дней сбрасывают незначительное количество микровезикул, далее стареют и фагоцитируются макрофагами селезенки, печени или костного мозга. На рисунке 6 представлены различные этапы эритропоэза.

В эритробластическом острове CFU-Es и популяция проэритробластов теряют способность отвечать на фактор стволовых клеток и инсулин-подобный фактор роста-1, поступающие в микроокружение костного мозга, и становятся зависимыми от эритропоэтина, основного регулятора эритропоэза.

2.3. Эритропоэтин

Гормон эритропоэтин (ЕРО) необходим для продукции эритроцитов (эритроцитов). Впервые взаимосвязь между содержанием O_2 в крови и эритропоэзом была описана французским анатомом Франсуа-Жильбером Вио в 1890 году (Viault F., 1890), который показал рост числа эритроцитов во время путешествия в высокогорье Перу (Марокко, около 4500 м). Действительно, специфическим стимулом для экспрессии ЕРО является снижение давления O_2 в тканях (P_{O_2}). Основным регулятором эритропоэза является гипоксия, которая приводит к экспоненциальному увеличению уровня ЕРО в сыворотке. Во время внутриутробного состояния ЕРО экспрессируется

в гепатоцитах, после рождения основным местом продукции являются перитубулярные фибробласты в коре почек. мРНК ЕРО также обнаруживается в печени, селезенке, легких и яичках, но эти органы не способны заменить ЕРО почек при хронической болезни почек (ХБП). ЕРО, продуцируемый в головном мозге, действует локально как нейропротекторный фактор (Noguchi С.Т., 2007).

Основными функциями ЕРО являются:

1. постоянное ежедневное сохранение массы RBC и Hb;
2. ускорение восстановления RBC после кровотечения.

Базальная концентрация ЕРО в плазме составляет от 6 до 32 IU l⁻¹ (около 10–11 mol l⁻¹). Уровень ЕРО плазмы зависит не только от скорости продукции ЕРО, но и от его усваивания и разрушения клетками-мишенями (Gross A.W., Lodish H.F., 2006).

Развивающаяся анемия у больных ХПН не компенсируется достаточным увеличением эндогенного ЕРО, который представляет собой гликопротеин, состоящий из 165 аминокислот, с молекулярной массой 30 kDa. Приблизительно 39% нативной молекулы состоит из углеводов. Трехмерная структура молекулы ЕРО представлена четырьмя параллельными спиралями А, В, С и D, которые между собой соединены пептидными цепочками различной длины. Период полураспада эндогенного ЕРО составляет 5 часов (Jelkmann W., 2007). Ген, кодирующий ЕРО, локализован в хромосоме 7 (q11-q22).

Системный ЕРО является антиапоптотическим агентом для эритробластных предшественников, преимущественно для эритроидных колониеобразующих единиц (CFU-Es). В ответ на ЕРО CFU-Es пролиферируют и дифференцируются, чтобы генерировать популяции проэритробластов и нормобластов (рис. 7).

Действие ЕРО усиливается действием таких гормонов, как – тестостерон, соматотропин и инсулиноподобный фактор роста 1. Более высокие уровни эритроцитов и концентрации гемоглобина у мужчин по сравнению с женщинами обусловлены стимуляцией эритропоэза андрогенами и его ингибированием эстрогенами.

Некоторые исследователи считают, что воздействие ЕРО на незритроцитарные клетки (мозг, сердце, кровеносные сосуды и почки) опосредовано гетеротримерным рецептором, состоящим из одной молекулы Еро-R в комплексе с димером общего β-рецептора цитокина (βсR) (Brines M., Cerami A., 2006). Однако, физиологичес-

кая функция ЕРО вне костного мозга у здоровых до конца не доказана, так как в эксперименте показано, что мыши с низким уровнем экспрессии трансгенного Еро-R-null, экспрессирующие Еро-R исключительно в кроветворной линии, нормально развиваются и являются фертильными (Suzuki N. et al., 2002).

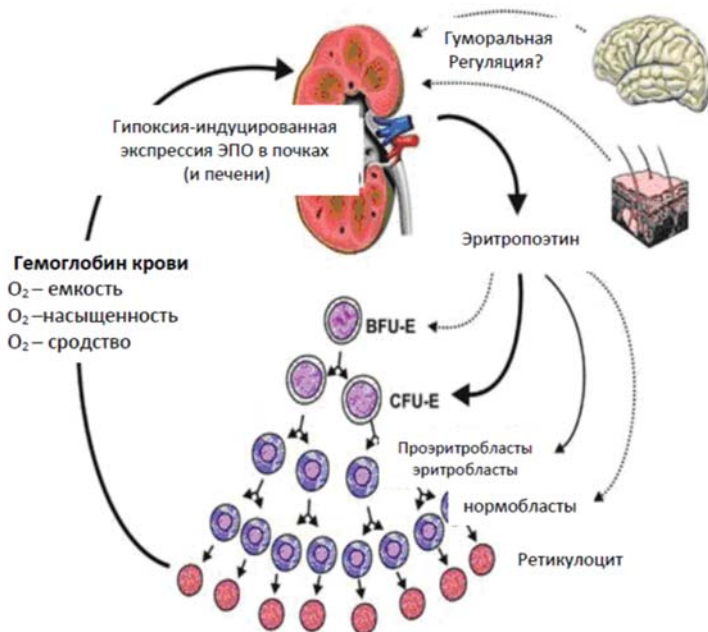


Рис. 7. Схема обратной регуляции (Jelkmann Wolfgang, 2011).

Недостаток O₂ (гипоксия) является стимулом для синтеза эритропоэтина, в первую очередь в почках. ЕРО является фактором, определяющим продолжительность жизни, влияющим на пролиферацию и дифференцировку предшественников эритроцитов, особенно колониеобразующих единиц-эритроидов (CFU-E).

Кислородная емкость крови увеличивается с усилением высвобождения ретикулоцитов. Роль внепочечных участков (головного мозга, кожи) в контроле синтеза ЕРО в почках до сих пор не до конца изучена. BFU-E (burst-forming unit-erythroid) – взрывообразующая единица эритропоэза.

2.4. Почечные эритропоэтин-продуцирующие клетки

Физиологическим источником синтеза эритропоэтина в почках являются перитубулярные интерстициальные фибробластоподобные клетки, которые вырабатывают примерно 90% от системного ЕРО у взрослого. Эта популяция клеток представляет собой гетерогенную группу не-эндотелиальных почечных интерстициальных клеток с молекулярными и морфологическими особенностями, которые напоминают фибробласты.

При нормоксических условиях небольшое количество почечных эритропоэтин-продуцирующих клеток (ЕРС) локализуется в кортико-медуллярной области.

В условиях гипоксии количество ЕРС возрастает пропорционально степени гипоксии (O_2 -зависимым образом), что приводит к более равномерному их распределению и распространению по всей коре и медуллярной области (Souma T. et al., 2013; Yamazaki S. et al., 2013). Кроме того, почечные перитубулярные интерстициальные клетки, а также субпопуляция гепатоцитов, локализованных вокруг воротной вены, представляют главные зоны физиологической продукции ЕРО в условиях системной гипоксии.

Объем популяции ЕРС прямо коррелирует с общим уровнем почечной транскрипции ЕРО, который, в свою очередь, коррелирует непосредственно с концентрацией эритропоэтина в крови. Также считается, что продукция ЕРО на клеточном уровне в почечных ЕРО-продуцирующих клетках (РЕРС) может быть либо «включена», либо «выключена», следовательно, общая продукция ЕРО в почках регулируется количеством РЕРС, продуцирующих ЕРО. При развитии патологических условий, препятствующих почечным интерстициальным фибробластоподобным клеткам синтезировать эритропоэтин, происходит неадекватная продукция ЕРО, результатом которой является анемия.

2.5. Трансдифференцировка миофибробластов

Трансдифференцировка ЕРС в миофибробласты (основной источник коллагена в фиброзных почках) является наиболее вероят-

ным механизмом, с помощью которого REPC утрачивают способность синтезировать эритропоэтин при развитии ХБП. Неспособность продуцировать эритропоэтин обусловлена увеличением передачи сигналов NF-κB в этих клетках (рис. 8).

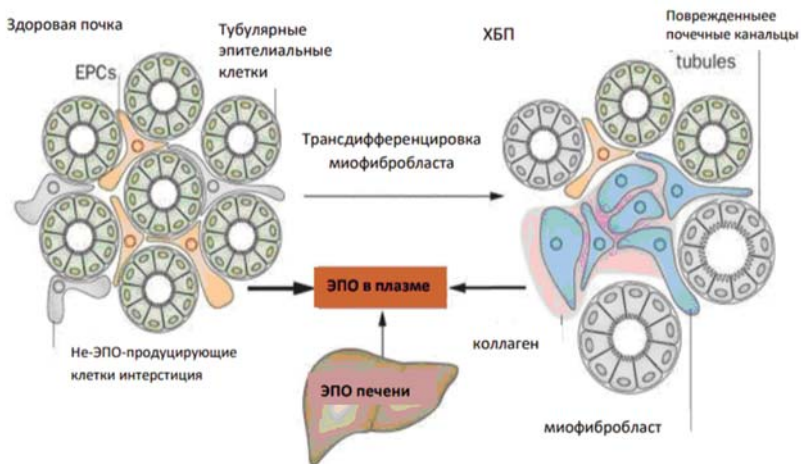


Рис. 8. Клеточная основа дефицита эритропоэтина при почечной недостаточности (Koury Mark J., Haase Volker H., 2015). В здоровой почке ЭПО-продуцирующие клетки пополняются из перитубулярных интерстициальных фибробластоподобных клеток и перицитов. Тубулярные эпителиальные клетки не продуцируют ЭПО. В условиях травмы ЭПО-продуцирующие клетки или интерстициальные клетки с потенциалом ЭПК трансдифференцируются в миофибробласты, которые синтезируют коллаген и теряют способность продуцировать ЭПО. При ХБП пополнение ЭПО-продуцирующих клеток нарушается, что приводит к снижению продукции ЭПО почками и развитию анемии. В условиях тяжелой гипоксии или у пациентов с прогрессирующей ХБП печень способствует повышению уровня ЭПО в плазме крови. Сокращения: ХБП – хроническая болезнь почек; EPC – клетка, продуцирующая эритропоэтин; ЭПО – эритропоэтин.

То есть причиной почечной анемии является не потеря клеток, продуцирующих EPO, а частичная трансдифференцировка EPO-продуцирующих клеток в фиброз-продуцирующие миофибробласты, которые экспрессируют меньшее количество EPO.

2.6. Синтез эритропоэтина в печени

Основным физиологическим источником синтеза EPO у взрослых являются почки, а печень – основное место продукции EPO в период эмбрионального развития. Печень продуцирует 10-15% общего уровня EPO, при этом 80% вырабатывают гепатоциты, а остальные 20% – в Ito клетках.

Ito клетки (перициты) имеют много общего с почечными фибробластами и известны как перисинусоидальные клетки (Jelkmann W., 2011). Механизм экспрессии гена синтеза EPO в печени отличается от регуляции продукции EPO в почках. Чувствительность к гипоксическому сигналу продукции EPO значительно ниже в печени, чем в почках. Продукция EPO в печени имеет биологическое значение у пациентов после нефрэктомии или при аплазии почки с тяжелой и продолжительной гипоксией, а также в случае гепатоцеллюлярной регенерации, например, в фазе восстановления после вирусного гепатита (Nangaku M., Eckardt K.U., 2006).

Молекулярные механизмы переключения синтеза EPO мало изучены. Основную роль в этом процессе играет снижение экспрессии транскрипционного активатора GATA4 (Gordeuk V.R., 2005). В условиях умеренной/тяжелой гипоксии или фармакологической активации факторов, индуцируемых гипоксией (hypoxia-inducible factor – HIF), печень способна вырабатывать EPO за счет увеличения EPO-продуцирующих гепатоцитов, локализованных вокруг воротной вены (Maxwell P.H., et al., 1994). Для достаточной фармакологической индукции EPO в гепатоцитах необходима инактивация трех ферментов HIF-пролилгидроксилаз (HIF-PHDs) или инактивация VHL–E3 комплекса убиквитин лидаза (Pastore Y. et al., 2003). Гепатоциты ведут себя по-разному по отношению к почечным EPCs, которые чувствительны к инактивации PHD2, что указывает на деградацию HIF в EPCs.

2.7. Синтез эритропоэтина в других тканях

Синтез мРНК ЕРО также был обнаружен в нейронах и глиальных клетках, ткани легкого, кардиомиоцитах, клетках костного мозга, селезенки, волосяных фолликулах, ткани урогенитального тракта (мужского и женского) и остеобластах (Miro-Murillo M. et al., 2011; Rankin E.V. et al., 2012). Все эти типы клеток продуцируют ЕРО не только в физиологических условиях, но и при стресс-индуцированном эритропоэзе, а также в условиях системной активации НИФ. Показано, что системная активация НИФ в кожных покровах модулирует продукцию ЕРО в почках и печени опосредованно через НИФ-1- и оксид азота (NO)-опосредованным воздействием посредством дермального кровотока, что приводит к изменению кровотока в почках и печени (Boutin A.T. et al., 2008).

2.8. Ангиотензин II

Система ренин-ангиотензин способна влиять на увеличение продукции эритроцитов. Показано, что ангиотензин II (Ang II) стимулирует эритропоэз двумя способами. Во-первых, Ang II увеличивает производство ЕРО. Во-вторых, Ang II является фактором роста миелоидных эритроцитарных предшественников (Dunn et al., 2007; Vlahakos et al., 2010). Показано, что введение Ang II повышает уровень ЕРО плазмы до 17 IU l⁻¹ (против 11 IU l⁻¹ в контроле) у здоровых мужчин (Gossmann et al., 2001). Кроме того, было обнаружено, что введение Ang II в дозах, повышающих кровяное давление (1.3 µg min⁻¹ в течение 6 часов), приводит к повышению концентрации ЕРО у мужчин после кровотечения (750 мл) в качестве основного физиологического стимула (Freudenthaler et al., 1999).

Показано, что система ренин-Ang II усиливает эритропоэз главным образом через Ang II-1a-рецептор ЕРО-продуцирующих почечных клеток (Dunn et al., 2007). Существует регуляция обратной связи для массы эритроцитов и объема крови посредством ЕРО и Ang II. У здоровых мужчин при введении рекомбинантного человеческого ЕРО (rhЕро) показано увеличение массы эритроцитов, а увеличение гематокрита (Hct) сопровождается уменьшением объема плаз-

мы, что, вероятно, связано с подавлением системы ренин-ангиотензин-альдостерон и приводит к постоянству объема крови. Таким образом, лечение ЕРО у здоровых людей повышает Нб с помощью двух механизмов:

- 1) увеличения массы эритроцитов;
- 2) уменьшения объема плазмы (Lundby et al., 2007).

2.9. Гипоксия и эритропоэз

Изучение и понимание кислородзависимой регуляции эритропоэза позволило получить новые знания о патогенезе анемии, связанной с почечной недостаточностью. Большинство современных знаний о кислородзависимом контроле продукции ЕРО было получено в экспериментальных исследованиях *in vitro* с использованием клеток гепатомы человека (линии Hep3В и HepG2). Продукция ЕРО в зависимости от степени тяжести гипоксии приводит к повышению уровня ЕРО в сыворотке в несколько сотен раз. Транскрипция гена ЕРО активируется гипоксия-индуцируемым фактором (HIF).

HIF – это белок, активирующий не только ЕРО, но и фактор роста эндотелия сосудов, тромбоцитарный фактор роста, гликолитические ферменты (альдолаза А, энолаза-1, лактатдегидрогеназа А, фосфофруктокиназа-1, фосфоглицераткиназа-1).

Функции HIF:

1. регулирует и координирует эритропоэз, стимулируя почки и печень к продукции ЕРО,
2. способствует поглощению и использованию железа,
3. изменяет костномозговое микроокружение, способствуя созреванию и пролиферации эритроидных клеток-предшественников.

HIF состоит из двух частей: субъединица HIF-1 α состоит из 826 аминокислот (120 kDa, изоформы 1, 2 α , 3 α), а субъединица HIF-1 β имеет две изоформы из 774 и 789 аминокислот (90–95 kDa). В эксперименте показано, что при уменьшении кислорода активность HIF-1 α и HIF-1 β возрастает в геометрической прогрессии, а при нормоксических условиях субъединица HIF-1 α быстро гидроксилируется и деградирует (Huang L.E. et al., 1997).

Идентифицированы три HIF б-субъединицы: HIF-1 α , HIF-2 α и HIF-3 α . Решающую роль в регуляции клеточной гипоксии играют HIF-2 α и HIF-3 α : они не только участвуют в доставке кислорода и клеточной адаптации к гипоксии, но и включают анаэробный метаболизм, ангиогенез, митохондриальный метаболизм, клеточный рост и дифференцировку (Semenza G.L., 2001). В условиях гипоксии HIF-2 активируется и регулирует выработку эритропоэтина перитубулярными интерстициальными фибробластподобными клетками и гепатоцитами. Первоначально HIF-2 α был идентифицирован в эндотелиальных клетках, в последующих исследованиях продемонстрирована экспрессия в гепатоцитах, кардиомиоцитах, глиальных клетках, пневмоцитах II типа и в почечных перитубулярных интерстициальных клетках.

HIF-2 играет решающую роль в регуляции поглощения железа. Он увеличивает транскрипцию генов, кодирующих транспортер двухвалентных металлов (Dmt1) и дуоденальную цитохром b редуктазу 1 (Dcytb), что показано в эксперименте на животных (Shah Y.M. et al., 2009; Mastrogriannaki M. et al., 2011). Dmt1 проникает через мембрану клеток, экспрессируется на границе щеточной каемки двенадцатиперстной кишки вместе с трансферрином в эндосомах предшественников эритроцитов, в мембране макрофагов и других типах клеток, где участвует в транспорте железа, поставляемого трансферрином в цитоплазму. В регуляции железа принимают участие:

1. трансферрин, который транспортирует железо в трехвалентную форму (Fe³⁺) в плазме крови;
2. рецептор трансферрина (кодируемый TfR1);
3. церулоплазмин, который окисляет Fe²⁺ до Fe³⁺ и имеет важное значение для транспорта железа;
4. гемоксигеназа-1, который играет решающее значение для утилизации железа из фагоцитированных эритроцитов;
5. ферропортин (кодируемый FPN), единственный клеточный экспортер железа, предназначенный для деградации гепсидина (Mukhopadhyay S.K. et al., 2000; Lee P.J. et al., 1997; Taylor M. et al., 2011).

В почках и печени HIF-2 способствует гипоксической индукции эритропоэтина и связывается со специфическими регуляторными элементами гена EPO, которые контролируют его кислород-

зависимую транскрипцию (Rankin E.B. et al., 2007; Haase V.H., 2013). Показано, что механизмы почечной и печеночной экспрессии ЕРО различаются: почечные клетки полностью реагируют на гипоксию, а клетки печени отвечают по-разному. В эксперименте у мышей показано, что 8 kb почка-индуцируемый элемент локализуется в 5'-области гена ЕРО и необходим для почечной транскрипции ЕРО. Печень-индуцированный элемент находится в 3'-области гена ЕРО и усиливает классическую гипоксию, которая необходима для гипоксической индукции ЕРО в гепатоцитах, что было продемонстрировано в эксперименте у мышей (Suzuki N. et al., 2011). Несмотря на то, что в области почек был идентифицирован 5'-гипоксия-зависимый элемент (HRE), его роль *in vivo* остается неясной (рис. 9).

Гипоксия непосредственно влияет на костный мозг, стимулируя экспрессию ЕРО, регулирует компоненты синтеза гемоглобина, модулирует содержание стволовых клеток, происхождение, дифференцировку и созревание (Yamashita T. et al., 2008). Локализация ЕРО-экспрессирующих клеток в кортикальной зоне регулирует продукцию гормона, то есть существует постоянное соотношение между расходом крови и потреблением кислорода, при этом экстракция кислорода мала. На почечную кортикальную область почти не оказывают влияния изменения сердечного выброса и кровотока, так как потребление почечного кислорода уменьшается при снижении клубочковой фильтрации.

2.10. Воспаление и эритропоэтин

Развитие системного воспаления при ХПН может приводить к развитию аутоиммунных заболеваний и инфекций у больных с СД и/или использованием сосудистого доступа.

Основой патофизиологии анемии воспаления является продукция провоспалительных цитокинов (IL-1, TNF- α , IFN- γ и IL-6), которые ингибируют необходимую и адекватную реакцию эритропоэза. Воспаление увеличивает поглощение железа клетками ретикулоэндотелиальной системы. Показано развитие резистентности к ЕРО на фоне остеодистрофии, которая сопровождается повышенной

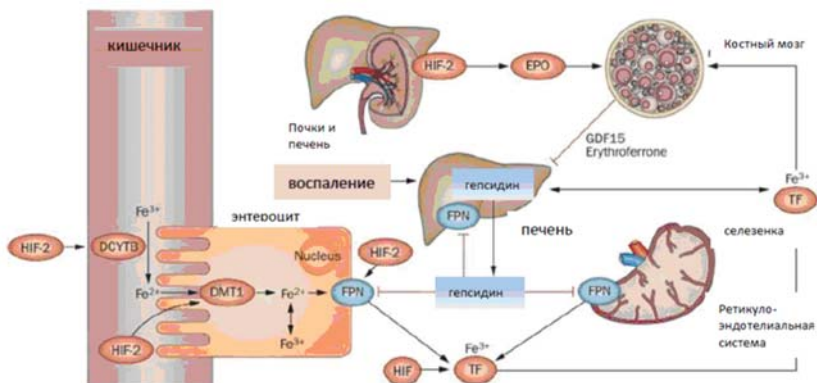


Рис. 9. HIF координирует выработку эритропоэтина с метаболизмом железа. HIF-2 стимулирует синтез эритропоэтина в почках и печени, что повышает уровень эритропоэтина в сыворотке крови, стимулируя эритропоэз в костном мозге (Kouy Mark J., Haase Volker H., 2015). В двенадцатиперстной кишке DCYTB восстанавливает Fe^{3+} до Fe^{2+} , которое затем поступает в энтероциты через DMT1. DCYTB и DMT1 регулируются HIF-2. Затем железо высвобождается в кровоток через FPN, который также индуцируется HIF-2. В кровотоке железо переносится в комплексе с трансферрином в печень, костный мозг и другие органы; клетки ретикулоэндотелиальной системы получают железо посредством фагоцитоза стареющих эритроцитов. Трансферрин регулируется HIF, и гипоксия и/или фармакологическое ингибирование RHD повышают уровень трансферрина в сыворотке крови. Повышенная эритропоэтическая активность в костном мозге приводит к выработке GDF15 и эритроферрона, которые подавляют гепсидин в гепатоцитах. Подавление гепсидина увеличивает экспрессию FPN в энтероцитах, гепатоцитах и макрофагах, что приводит к повышенному усвоению железа и его мобилизации из внутренних запасов. Воспаление стимулирует выработку гепсидина в печени и приводит к снижению экспрессии FPN и гипоферремии.

Сокращения: DCYTB — дуоденальная цитохром b-редуктаза 1; DMT1 — переносчик двухвалентных металлов 1; EPO — эритропоэтин плазмы; Fe^{2+} — двухвалентное железо; Fe^{3+} , трёхвалентное железо; FPN, ферропортин; GDF15, фактор дифференцировки роста 15; HIF, индуцируемый гипоксией фактор; TF, трансферрин.

продукцией воспалительных цитокинов (Duarte ME et al., 2002; Santos FR, et al 2003). В эксперименте на модели воспаления у крыс показано, что IL-1 β действует посредством TNF на развитие супрессии почечного эритропоэтина.

При воспалении происходит трансформация почечных эритропоэтин-продуцирующих фибробласт-подобных клеток в пролиферирующие миофибробласты с сигнализацией TNF через NF- κ B, подавляя транскрипцию EPO (Souma T, et al. 2013). Показано, что TNF- α вызывает повреждение эритроцитов, индуцированное свободными радикалами, что приводит к увеличению эритрофагоцитоза. Также повышение уровня TNF- α ингибирует формирование эритроидных колоний. Введение анти-TNF- α антител снижает количество апоптотических клеток в популяции эритроидных предшественников (Papadaki Ha et al 2002).

На более поздней стадии эритропоэза воспаление и /или инфекции ограничивают поступление железа в костный мозг путем индукции транскрипции HAMP (который кодирует гепсидин) с помощью сигнализации IL-6 посредством пути STAT3 и сигнализации активин В через BMP/Smad1/5/8 пути (Besson-Fournier C. et al., 2012). Гепсидин связывается с экспортером железа ферропортином, в результате происходит интернализация и деградация, подавляя продукцию ферропортина во всех клетках. Ключевые клетки, поставляющие железо в эритроидные клетки для синтеза гемоглобина и находящиеся под влиянием гепсидина, страдают от макрофагов, которые перерабатывают железо из:

- фагоцитированных стареющих эритроцитов;
- гепатоцитов, которые являются основными клетками для хранения железа;
- энтероцитов двенадцатиперстной кишки, которые поглощают диетическое железо (Nemeth E. et al., 2004).

2.11. Нарушения метаболизма железа

Дефицит железа или ограничение его доступности для эритропоэза является важным механизмом развития почечной анемии. На этом фоне воспаление нарушает доступность железа для синте-

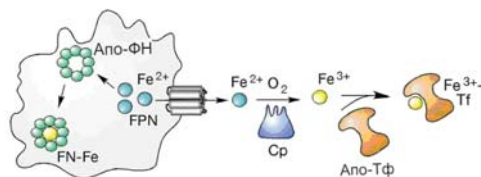
за гемоглобина, а проведение гемодиализа вызывает периодические потери крови во время диализа. Эти потери в 4-8 раз превышают ежедневную потерю 1-2 мг железа в физиологических условиях через желудочно-кишечный тракт и кожные покровы, в меньшей степени с мочой, а у женщин детородного периода в период менструации и во время родов и приводят к дефициту железа (Kalantar-Zadeh K. et al, 2009; Besarab A., Coyne D.W., 2010). В среднем ежегодные потери железа у диализных больных составляют 1,5–2,0 г. В норме гемоглобин-синтезирующие эритроидные клетки потребляют 25 мг железа в день. Макрофаги, фагоцитирующие стареющие эритроциты и утилизирующие железо из распавшегося гемоглобина, являются самыми крупными поставщиками железа. Железо, поступающее в плазму из макрофагов связывается с трансферрином (ТФ) плазмы, доставляется в клетки путем взаимодействия ТФ с мембранными трансферриновыми рецепторами (ТfR1) для повторного использования эритроидными клетками-предшественниками.

Трансферрин – это гликопротеин с молекулярной массой 79.550 Да. Основным местом продукции ТФ является печень. ТФ имеет два участка для связывания железа, которые предполагают существование аroferric, моноferric или diferric трансферрин в зависимости от степени насыщения железом. Такой механизм обеспечивает более 90% всего железа, необходимого для физиологических процессов и эритропоэза. При превышении железосвязывающей способности ТФ железо быстро удаляется из плазмы и осаждается в гепатоцитах и островковых клетках поджелудочной железы.

Выведение железа из макрофагов обусловлено свободной диффузией внутриклеточного лабильного железа (Fe^{2+}) по всей плазматической мембране посредством FPN (Potdar A.A., et al. 2014). Вне клетки церулоплазмин индуцирует трансформацию Fe^{2+} в Fe^{3+} , при этом Apo-ТФ связывает Fe^{3+} с образованием моно- Fe^{3+} и di- Fe^{3+} ТФ. Эритроидные предшественники получают железо посредством ТФ рецептор-зависимого эндоцитоза holo-ТФ. Далее железо транспортируется в цитоплазму транспортером двухвалентных металлов (DMT1), где железо встраивается в активные центры ферментов, а затем в митохондрии для использования в биосинтезе гема. В эксперименте на модели наследственного дефицита ТФ (гипотрансферринемические мыши) доказано, что ТФ играет важней-

шую роль в доставке железа для эритропоэза и регуляции экспрессии гепсидина (Bartnikas T.B. et al., 2011). Таким образом, отсутствие TF-опосредованной доставки железа в эритроцит связано с развитием анемии (рис.10).

А. Механизм пассивного градиента



В. Облегченный транспортный механизм

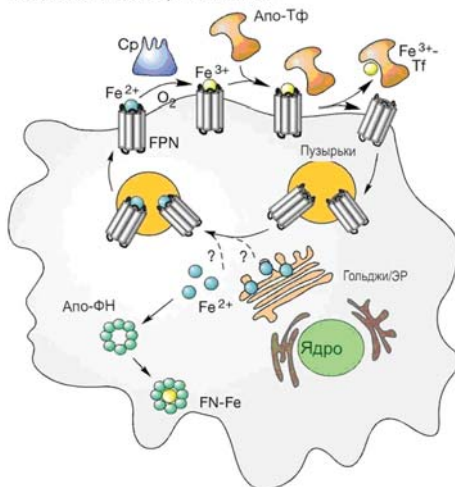


Рис. 10. Механизм облегченного транспорта и пассивной диффузии железа из макрофагальных клеток (Bartnikas T.B. et al., 2011).

Рис. 1А: Механизм пассивной диффузии, при котором отрицательный градиент двухвалентного железа через клеточную мембрану приводит к высвобождению клеточного железа;

Рис. 1В: Механизм облегченного транспорта, в котором FPN играет активную роль и переносит железо к клеточной мембране для высвобождения клеточного железа.

Важную роль в регуляции обмена железа играют железо-регулирующие белки (IRP1 и IRP2). Эти белки связываются с железо-регулирующим элементом (IRES) в 5'- и 3'-нетранслируемой области (НТО) мРНК, которые контролируют экспрессию белков, вовлеченных в импорт, экспорт и аккумуляцию клеточного железа (Pantopoulos K., 2004; Rouault T.A., 2006).

В большинстве клеток мРНК ферропортина регулируется 5'-IRE, в результате снижения экспорта железа сохраняется внутриклеточный уровень железа. Альтернативное соединение дуоденальных энтероцитов и эритроидных клеток-предшественников продуцирует мРНК ферропортина без 5'-IRES, а постоянная экспрессия ферропортина во время дефицита железа позволяет всасываться железу из двенадцатиперстной кишки и уменьшает накопление железа в эритроидных предшественниках (Zhang D.L. et al., 2009; 2011). Дефицит железа приводит к связыванию IRP с 5'-IRE мРНК, кодирующей ген ALAS2 (erythroid-specific aminolevulinate synthase gene (ALAS2), контролирующей скорость синтеза порфирина, который уменьшает накопление протопорфирина и гема в эритроблестах. В свою очередь, снижение гемма повышает активность HRI, который ингибирует синтез эритробластного протеина. Следовательно, дефицит железа в меньшей степени приводит к максимальной продукции эритропоэтина, что уменьшает количество эритроидных клеток-предшественников, переживших эритропоэтин-зависимый период. HRI (heme-regulated inhibitor (HRI)) ингибирует синтез эритробластного белка в гемоглобсинсинтезируемом периоде, что приводит к образованию меньшего количества более мелких эритроцитов, содержащих меньшие количества гемоглобина.

Координация между железом плазмы, утилизацией и хранением железа осуществляется посредством взаимодействия пептидного гормона гепсидина с единственным транспортером железа ферропортином (FPN), кодируемого FPN1 (SLC40A1). Регулирование абсорбции и распределение железа в тканях осуществляется посредством экспрессии рецептора FPN, трансмембранного белка, который является единственным клеточным экспортером железа. При снижении внутриклеточного железа происходит блокада перемещения FPN, что предотвращает чрезмерное истощение внутриклеточного железа. При увеличении уровня внутриклеточного железа по-

вышенное перемещение FPN обеспечивает экспорт переработанного железа из макрофагов (Zhang D.L., Hughes R.M., 2009).

FPN присутствует в энтероцитах двенадцатиперстной кишки, селезеночных и печеночных макрофагах и, в меньшей степени, в гепатоцитах, то есть во всех клетках, которые экспортируют железо. FPN также встречается в легких, в почечных канальцах и в предшественниках эритроцитов в костном мозге (Wolff N.A. et al., 2011; Zhang D.L. et al., 2009). FPN представляет собой мембранный белок с 10-12 трансмембранными доменами, которые представлены тремя группами:

1 группа идентифицирует FPN посредством анализа мутантного гена;

2 группа идентифицирует FPN1 при экспрессии в слизистой двенадцатиперстной кишки при дефиците железа;

3 группа идентифицирует FPN1, как железо-чувствительный элемент (IRE)-содержащий мРНК (Mao J. et al., 2010).

Транскрипция FPN1 увеличивается в макрофагах в ответ на гем или железо. Гем-индуцированная транскрипция FPN1 развивается в результате действия гема на транскрипционный фактор Bach1 (Marro S. et al., 2010). Также индуцировать транскрипцию FPN1 может железо, однако соответствующий транскрипционный фактор не идентифицирован. Мощными индукторами транскрипции FPN1 являются гем, а также протопорфирин IX. Показано, что в макрофагах костного мозга соли железа индуцируют транскрипцию FPN1. Уровень FPN также регулируется посттранскрипционно, что было основано на присутствии IRE в 5'-нетранслируемой области мРНК FP (Troadec M.B. et al., 2010).

2.12. Гепсидин и гомеостаз железа

Первичным регулятором системного гомеостаза железа и, следовательно, доступности железа для эритропоэза является биоактивный гепсидин. Гепсидин синтезируется как прегормон, расщепляется внутри клетки и состоит из 25 аминокислот, содержит четыре дисульфидные связи и синтезируется в основном гепатоцитами,

в меньшей степени макрофагами и адипоцитами, которые экспрессируют мРНК гепсидина (Liu X.V. et al., 2005). Впервые гепсидин был идентифицирован в моче и в плазме крови человека. В дополнение к 25-аа форме мочевой гепсидин содержит 20-22-аа формы, усеченные на NH₂-конце. Биоактивная форма гепсидина представляет собой 25-аа-форму. Методом спектрометрии показано, что человеческий мочевой гепсидин богат β-листками и образует простую шпильку, стабилизированную тремя дисульфидными связями, образуя удивительную местную дисульфидную связь (Hunter H.N. et al., 2002). Функциональная роль этой связи пока не уточнена. Ген гепсидина содержит три экзона, которые кодируют 72-аа препрогепсидин с характерным расщеплением фурина непосредственно терминальной NH₂ до 25-аа основных видов гепсидина, выявляемых в плазме и моче (Park C.H. et al., 2001).

Основными продуцентами гепсидина являются гепатоциты, вероятно, из-за их локализации выше портальной венозной системы, которая доставляет железо, абсорбируемое в кишечнике, или из-за их близости к клеткам Купфера, которые чувствительны к патогенам и рециркулирующим эритроцитам.

Продукция гепсидина регулируется железом таким образом, что большее количество гепсидина вырабатывается гепатоцитами при избытке железа, что ограничивает дальнейшее всасывание железа и выход из запасов. При недостатке железа гепатоциты продуцируют мало гепсидина или вообще не продуцируют, это позволяет большому количеству железа попадать в плазму. В эксперименте на мышах показано, что гепсидин является отрицательным регулятором переноса железа в тонком кишечнике и плаценте и индуцирует удержание железа в селезеночных макрофагах, участвующих в утилизации железа из стареющих эритроцитов. В ответ на кровопотерю или гипоксию физиологически увеличивается продукция эритроцитов. Поэтому и продукция гепсидина также гомеостатически регулируется анемией и гипоксией. При уменьшении уровня гепсидина большее количество железа поступает из пищи и из мест аккумуляции пула в макрофагах и гепатоцитах (Nicolas G. et al., 2009).

Железо плазмы и печени регулирует транскрипцию гепсидина посредством четких перекрывающихся путей, которые сходятся на пути костномозговых морфогенетических белков (ВМР) для повы-

шения транскрипции гепсидина. Аккумуляция сывороточного и печеночного железа активирует рецептор BMP и его путь Smad1/5/8, увеличивая концентрацию мРНК гепсидина в гепатоцитах. Также для этого ответа требуется BMP ко-рецептор гемоювелин (HJV), который поддерживает передачу сигнала посредством BMP/Smad пути сигнальной трансдукции (Montosi G. et al., 2001). В эксперименте показано, что BMP6 и гемоювелин необходимы для нормального гомеостаза железа у мышей, а у людей мутации гемоювелина приводят к тяжелой недостаточности гепсидина. BMPs, в отличие от BMP6, включая BMP2, 4, 5, 7, 9, также могут индуцировать экспрессию гепсидина *in vitro*, однако их физиологическая роль в регуляции железа еще не уточнена. Рецепторы BMP являются тетрамерами рецепторов серин / треонинкиназы, обычно с двумя субъединицами I типа и двумя II типа. Рецептор BMP, участвующий в регуляции железа, использует как Alk2, так и Alk3 в качестве субъединиц I типа и ActRIIA или, возможно, BMPRII в качестве субъединиц II типа [Xia Y. et al, 2008]. Другие мембранные белки, такие как рецептор неогенин и серинпротеаза, матриптаза-2 (MT-2, называемая трансмембранной серин-протеазой 6 или TMPRSS6) также влияют на синтез гепсидина, посредством модуляции концентрации гемоювелина на клеточной мембране [Lee D.H. et al., 2010; Silvestri L. et al., 2008].

Гепсидин плазмы крови циркулирует в ассоциации с $\alpha 2$ -макроглобулином [Peslova G. et al., 2009]. Однако сродство связывающего белка для гепсидина относительно низкое (около 200-300 нМ), поэтому значительная часть гепсидина остается несвязанной при физиологических концентрациях. Из-за небольшого размера (2,7 кДа) гепсидин легко проходит через гломерулярную мембрану, но, как и другие небольшие белки, затем реабсорбируется и разлагается в проксимальных канальцах. При ХБП клиренс гепсидина снижается, что приводит к его накоплению в плазме, где он может способствовать секвестрации железа в макрофагах и ограничивать доступность железа для эритропоэза (Ganz T. et al., 2008). Этот механизм может в значительной степени способствовать развитию нефрогенной анемии.

Уровень гепсидина также является реагентом острой фазы воспаления. Синтез гепсидина индуцируется воспалением и инфекци-

ей. Воспаление индуцируется преимущественно IL-6 через сигнальный путь STAT-3, вследствие чего активируется Jak/Stat путь передачи сигнала в ядро и осуществляется регуляция экспрессии гена гепсидина (Nicolas G. et al., 2002). Таким образом:

- IL-6 вызывают синтез гепсидина в гепатоцитах человека;
- антитела против IL-6 блокируют индукцию мРНК гепсидина в клеточных линиях гепатоцитов человека, обработанных супернатантами макрофагов, стимулированных LPS- или пептидогликаном;
- через 2 часа после инфузии IL-6 у здоровых доноров увеличивается экскреция гепсидина с мочой в среднем в 7,5 раз.

При инфузии IL-6 количество гепсидина увеличивается, а уровень сывороточного железа и насыщение трансферрина уменьшаются на 30%. То есть, гепсидин является главным медиатором гипоферремии при воспалении (по крайней мере, остром) (Nemeth E. et al., 2004). К регуляторам гепсидина относятся гормон роста (HGF/EGF), стероидные гормоны (эстроген, тестостерон) и метаболические пути (голодание/глюконеогенез). Однако роль этих факторов в гомеостазе гепсидина и железа и патобиологии пока не совсем понятна (Goodnough J.B. et al., 2012; Latour C. et al., 2013; Vecchi C. et al., 2013).

В исследованиях на мышах показано, что гепсидин индуцирует утрату FPN из клеток слизистой кишечника, селезенки, макрофагов костного мозга и гепатоцитов (Chaston T. et al., 2008; Ramey G. et al., 2010). При связывании гепсидина с FPN развивается деградация FPN и приводит к взаимодействию цитозольной Janus киназы 2 (Jak2) с FPN. После связывания Jak2 с FPN две молекулы Jak2 аутофосфорилируют и фосфорилируют Jak2, затем фосфорилируют FPN на одном из соседних остатков тирозина (Y302–303). Фосфорилирование этих остатков приводит к интернализации комплекса FPN-гепсидин посредством динамина (эукариотической клеточной ГТФазы, участвующей в эндоцитозе) и epsin-зависимого эндоцитоза (De Domenico I. et al., 2007). Неинтернализованные мутанты FPN связывают гепсидин и экспортируют железо. Авторы работы делают вывод о том, что гепсидин не влияет на транспортную активность железа FPN, но воздействует на концентрацию FPN на клеточной мембране. Уровень мРНК FPN регулируется железом.

К супрессорам гепсидина относится белок суперсемейства TNF- α Fam132b, кодируемый как Fam132b, был описан как мионектин или

СТРР1516, член родственного семейства протеинов С1q / TNF (СТРР) (Kautz L. et al., 2008). Белок был назван эритроферрон (ERFE). В эксперименте на модели анемии у мышей при удалении ERFE показано, что ERFE играет важную роль в восстановлении после анемии, возникающей при воспалении, также ERFE может способствовать патологической супрессии гепсидина в условиях неэффективного эритропоэза. При патологии почек хроническое воспаление и дефицит ЕРО приводят к уменьшению числа эритробластов, которые продуцируют эритроферрон. К супрессорам гепсидина относится фактор дифференциации роста 15 (GDF15), входящий в суперсемейство трансформирующего фактора роста- β и продуцируется поздними эритроидными предшественниками (Tanno T. et al., 2007). GDF15 подавляет экспрессию гепсидина во время неэффективного эритропоэза. Высокие концентрации GDF15 понижают регуляцию экспрессии мРНК гепсидина в первичных гепатоцитах человека (Theurl I., et al 2010). На более ранней стадии дифференцировки эритробластов выделен скрученный гомолог-1 гастрюляционного белка (TWSG1), представляющий собой BMP-связывающий белок. Однако *in vivo* не доказано, что TWSG1 играет регуляторную роль в патологическом подавлении гепсидина. Таким образом, подобно GDF15, TWSG1 не является физиологическим супрессором гепсидина, и его роль в неэффективном эритропоэзе не изучена (Kim A., Nemeth E., 2015). Таким образом, гепсидин является гормоном, ответственным за регуляцию рециркуляции и баланса железа.

2.13. Уремические токсины

ХБП, характеризующаяся прогрессирующей потерей функции почек, сопровождается накоплением уремических токсинов. Вместо того, чтобы фильтроваться и выводиться почками, эти уремические токсины накапливаются в крови и приводят к недостаточной продукции эритропоэтина перитубулярными клетками почек и, в конечном итоге, к нарушению эритропоэза из-за снижения продукции эритроцитов (Macdougall I.C., 2001). В 2003 году Европейская рабочая группа по борьбе с токсинами (European Uremic Toxin Work

Group) классифицировала 90 подобных соединений. Сегодня этот список включает в себя 146 соединений (Hamza E. et al., 2020). Все эти соединения классифицированы на 3 группы на основе их физико-химических характеристик, таких как молекулярная масса, способность связывать белок и характер удаления с помощью диализа:

1. водорастворимые соединения с небольшим молекулярным весом (≤ 500 кДа), например, мочевины, креатинин, маннитол, сорбитол и т.д.;

2. большие пептиды с молекулярным весом (≥ 500 кДа), которые принято называть средними молекулами, например, β_2 -микроглобулин, лептин, цистатин С и т.д.;

3. связанные с белком соединения, например, производные фенола или индола, гомоцистеин, индоксил сульфат, пара-крезол, ИЛ-1 β , ИЛ6, TNF- α .

По сравнению с небольшими водорастворимыми молекулами, которые легко удаляются при стандартном диализе, средние молекулы удаляются через мембраны диализатора с большим размером пор. Молекулы, связанные с белком, с другой стороны, не так легко удаляются с помощью текущей процедуры диализа из-за резистентности, вызванной связыванием с белком. Даже увеличение размера пор не улучшает удаление (Lesaffer G., 2000).

Среди множества уремических токсинов наиболее изучаемыми в последнее время являются индоксил сульфат (ИС) и паракрезол сульфат (p-крезол сульфат). Оба токсина экскретируются почками путем тубулярной канальцевой секреции, поэтому они накапливаются в крови больных с нарушенной функцией почек.

Многие эффекты ИС при почечной анемии связаны с нарушением синтеза ЭПО в почках из-за подавления транскрипции гена ЭПО в зависимости от фактора, индуцированного гипоксией (HIF), что усугубляет гипоксию в почках. Кроме того, ИС способствует самоуничтожению эритроцитов, известному как эриптоз, характеризующийся сморщиванием эритроцитов из-за проникновения внеклеточно Ca^{2+} (Ahmed M.S.E., 2013).

Другим возможным механизмом, описанным в 2013 году в исследовании Adelibieke с соавторами для объяснения индуцированной ИС анемии, является подавление сигнального АКТ-пути ЕРО рецептора (АКТ сигнальный путь – внутриклеточный путь переда-

чи сигнала, который способствует выживанию и росту в ответ на внеклеточные сигналы). Они предположили, что ИС подавляет индуцированное ЭПО фосфорилирование EPOR в эндотелиальных клетках пупочной вены человека (HUVEC). В том же исследова-

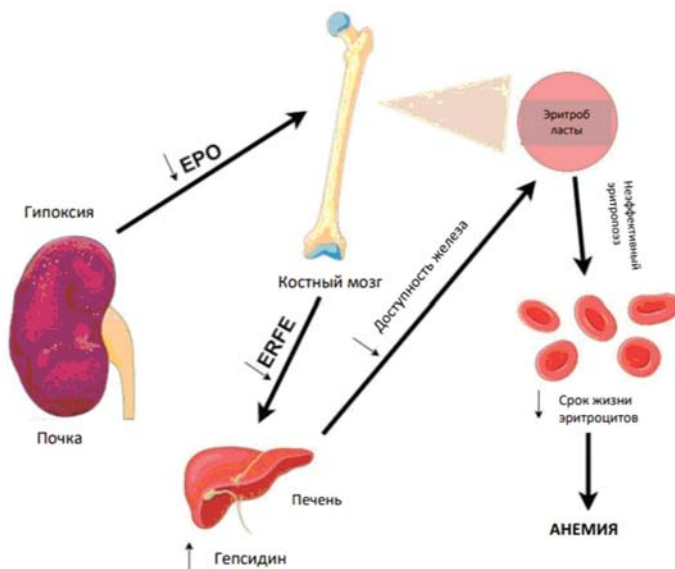


Рис. 11. Обзор регуляции эритропоэза при уремии.

При гипоксии и при ХБП накопление уремических токсинов почками приводит к снижению продукции ЭПО. Вследствие этого в процессе эритропоэза из-за меньшего образования эритробластов продукция ERFE снижается. Поскольку ERFE является регулятором гепсидина, снижение продукции ERFE приводит к увеличению гепсидина. Таким образом, это приводит к снижению доступности железа. Как следствие, многие эритробласты подвергаются апоптозу до завершения дифференцировки, что приводит к неэффективному эритропоэзу и образованию меньшего количества эритроцитов.

Сокращения: ЭПО – эритропоэтин; ERFE – эритроферрон.

нии основное внимание уделяется дополнительному механизму, с помощью которого ЭПО индуцирует выработку тромбоспондина-1 (TSP-1), эритроидстимулирующего фактора. Известно, что TSP-1 стимулирует пролиферацию эритробластов под действием ЭПО (Congote L.F. et al., 2010). Это интересно, так как было описано, что ИС снижает индуцированную ЭПО экспрессию TSP-1 в HUVEC путем подавления фосфорилирования АКТ (Congote L.F. et al., 2005).

В другом исследовании было показано, что ИС отрицательно влияет на экспрессию ЭПО у пациентов с ХБП. В том исследовании крысам с ХБП давали препарат AST-120 (перорально вводимый кишечный сорбент, который может поглощать ИС). На фоне терапии авторы наблюдали снижение уровней сывороточного ИС и увеличение экспрессии ЭПО (Wu C.-J. et al., 2019).

Упрощенно схема патогенеза почечной анемии представлена на рис. 11.



3. Классификация анемии

В зависимости от выраженности снижения концентрации гемоглобина принято выделять три степени тяжести анемии:

- анемия легкой степени – снижение уровня гемоглобина до 90 г/л;
- анемия средней степени – уровень гемоглобина от 90 до 70 г/л;
- тяжелая анемия – гемоглобин менее 70 г/л.



4. Клиническая картина

Клинические проявления анемии обусловлены развитием гипоксии тканей и компенсаторными реакциями, в первую очередь, со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной и центральной нервной систем. Наиболее характерными и в то же время неспецифичными проявлениями анемии являются слабость, повышенная утомляемость, снижение работоспособности, снижение способности концентрировать внимание, сонливость. Пациенты могут жаловаться на головокружения, шум в ушах, мелькание «мушек перед глазами», могут наблюдаться предобморочные и обморочные состояния, а также сердцебиения, возникающие или усиливающиеся при физической нагрузке, одышка при физической нагрузке.

При объективном осмотре у пациентов выявляются бледность кожных покровов и видимых слизистых (желтушность кожи и слизистых при гемолизе), тахикардия, тахипноэ. При аускультации – приглушенность сердечных тонов, систолический шум на верхушке сердца и над крупными сосудами.

При электрокардиографии часто обнаруживаются депрессия сегмента ST, сглаженный или инвертированный зубец T, могут наблюдаться нарушения сердечного ритма и проводимости.



5. Диагностика

Анемия при ХБП гипопролиферативная, как правило, нормохромная и нормоцитарная, то есть морфологически неотличима от анемии хронических заболеваний. Диагноз нефрогенной анемии

является своего рода диагнозом исключения и устанавливается после исключения анемии другого генеза. При этом, чем более выражено несоответствие между выраженностью анемии и тяжестью течения ХБП (сохранная СКФ, низкая протеинурия, нормотензия), тем более тщательной проверки требует наличие анемии в отношении других возможных ее причин, помимо дефицита продукции эритропоэтина (ЭПО).

Всем пациентам с ХБП (независимо от возраста и стадии ХБП) первично показано обследование с определением следующих показателей:

- концентрация Hb – для определения степени тяжести анемии;
- эритроцитарные индексы – для выявления типа анемии. Макроцитоз может свидетельствовать о дефиците фолатов и витамина B₁₂. Дефицит железа, особенно длительно существующий, проявляется гипохромией;

- количество ретикулоцитов (абсолютное) – для оценки активности эритропоэза. Рутинное определение уровня эритропоэтина в настоящее время не рекомендуется;

- концентрация ферритина в плазме (сыворотке) – для определения запасов железа. Следует помнить, что на уровень сывороточного ферритина влияет воспаление, поэтому его величину надо интерпретировать с осторожностью у пациентов с ХБП, особенно диализных, у которых может присутствовать субклиническое воспаление;

- количество железа, доступного для эритропоэза, оценивают путем измерения одного из 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;
- концентрация в плазме или сыворотке интактного паратиреоидного гормона (iPTH);

- расчет лейкоцитарной формулы крови и определение количества тромбоцитов;
- гемолитические тесты;
- электрофорез или иммуноблоттинг белков крови (мочи);
- концентрация алюминия в плазме крови;
- в отдельных случаях - электрофорез Hb и исследование костного мозга.



б. Целевые уровни гемоглобина при лечении почечной анемии

В настоящее время, согласно большинству имеющихся рекомендаций, целью лечения является повышение уровня гемоглобина до 100-120 г/л, и это в равной степени относится к больным как в преддиализных стадиях ХБП, так и к больным на диализе и после трансплантации почки.

Приближаться к верхней границе рекомендовано:

- у пациентов низкого риска (молодых, относительно сохранных);
- пациентов со стенокардией и другими проявлениями ИБС, у которых снижение уровня гемоглобина приводит к усилению симптомов ишемии;
- пациентов, демонстрирующих улучшение качества жизни при более высоких значениях гемоглобина.

Приближаться к нижней границе целевого диапазона рекомендовано у пациентов высокого риска, особенно больных с сахарным диабетом, злокачественными новообразованиями, инсультом, ишемическим поражением сердца, тяжелым поражением периферических сосудов, осложненным сосудистым доступом и недостаточным ответом на терапию.

У пациентов на диализе следует помнить о динамике уровня гемоглобина от процедуры к процедуре. Междиализное увеличение веса способствует снижению уровня гемоглобина, в то время как

интрадиализная ультрафильтрация приводит к повышению его уровня. Таким образом, образец крови перед диализом недооценивает уровень эволемического гемоглобина, в то время как образец после диализа завышает его оценку. И действительно, изменения гематокрита могут варьировать от начала к концу диализа до 6% в зависимости от объема ультрафильтрации. В исследовании Movilli E. с соавторами (2002) у пациентов, леченных ХГД, получавших эритропоэтин подкожно, средний уровень гемоглобина до диализа был на 10 г/л ниже, чем средний уровень гемоглобина после диализа.



7. Лечение почечной анемии

Коррекцию анемии у пациентов с ХБП С3-С5 и С5Д рекомендуется начинать при уровне гемоглобина 90-100 г/л и достаточном для стимуляции эритропоэза пула железа.

7.1. Препараты железа

Дефицит железа, как было сказано выше, является важным фактором развития почечной анемии. По данным ВОЗ, дефицит железа в организме человека является одним из наиболее распространенных дефицитов питательных веществ во всем мире.

Оптимальными уровнями показателей обмена железа являются:

- уровень ферритина 200-500 мкг/л;
- насыщение трансферрина 20-50%;
- число гипохромных эритроцитов <2,5%.

В отсутствие причин для явных нарушений всасывания железа в ЖКТ можно использовать пероральные препараты железа с

учетом потенциальной токсичности двухвалентного железа для эпителия проксимальных канальцев. Приемлемо применение любых препаратов железа для приема внутрь. Суточная доза элементарного железа должна составлять как минимум 200 мг. При наличии нарушений ЖКТ или других причин ухудшения всасывания железа, особенно при прогрессировании уремии, следует использовать препараты железа для парентерального применения.

На поздних стадиях ХБП регулярный гемодиализ способствует абсолютному дефициту железа. Потеря крови происходит несколькими способами: кровопотеря в экстракорпоральном контуре (диализатор, магистрали), из мест пункции сосудистого доступа, рутинные лабораторные исследования, потери крови при использовании катетеров. Эта кровопотеря может достигать 3-4 л в год, что эквивалентно 2 г железа. Поэтому внутривенное введение препаратов железа является обязательной мерой профилактики дефицита железа.

Прежде чем начинать терапию, необходимо определить тип дефицита – абсолютный или относительный.

Абсолютный дефицит железа – это общее снижение запасов железа в организме, определяемое при:

- уровне ферритина сыворотки < 100 мкг/л;
- % насыщения трансферрина $< 20\%$.

Функциональный дефицит железа проявляется неспособностью обеспечить необходимым количеством железа пролиферирующие эритробласты, несмотря на достаточные запасы железа в организме. Лабораторно определяются:

- уровень ферритина > 100 мкг/л;
- % насыщение трансферрина $< 20\%$.

При выявлении абсолютного дефицита железа рекомендуется внутривенное введение 1000 мг железа за 6-10 недель. Обычно вводят по 100 мг железа 1-2 раза в неделю до достижения целевого гемоглобина. В последующем вводятся поддерживающие дозы железа за 1 раз в 2-4 недели под обязательным лабораторным контролем (например, 100 мг 1 раз в неделю). Следует иметь в виду, что для повышения уровня гемоглобина на 10 г/л необходимо не менее 150 мг железа.

Таблица 2. Препараты железа для внутривенного применения

Препарат железа	Название	Конц. железа (мг/мл)	Максимальная доза (мг)
Сахарат железа	Венофер Ликфер	20	500 (7 мг/кг)
Железа III гидроксид волимальтозного комплекса	Феринжект	50	1000 (15 мг/кг)
Низкомолекулярный декстран железа	Космофер	50	>1000/до 3 г (20 мг/кг)
Наночастицы оксида железа, покрытые полусинтетическим углеводом	Ферумокситол	30	510 (7 мг/кг)
Комплекс железоз-изомальтозид	Монофер	100	>1000 (20 мг/кг)

Перечисленные в таблице препараты имеют практически одинаковую эффективность в восполнении запасов железа и низкую токсичность. Однако при внутривенном введении первой дозы препаратов железа необходимо обеспечить наблюдение за пациентом во время введения и не менее 60 минут после введения. Это связано с возможным развитием аллергических реакций. Так, описаны случаи смерти больных от анафилактических реакций на введение железа III гидроксид декстрана, обусловленных антителами к декстрану.

Внутривенные формы препаратов железа не рекомендуется использовать у пациентов с активным инфекционным процессом. Это связано с тем, что железо необходимо для роста и пролиферации большинства патогенных организмов, включая бактерии, вирусы, грибы, паразитов и гельминтов, а также оказывает подавляющий эффект на иммунную систему и реакцию организма на микробы.

Ниже приводятся примеры интерпретации результатов статуса железа и решение о необходимости дальнейшей терапии препаратами железа:

- снижение уровня ферритина и гемоглобина указывает на кровопотерю, например, при ХГД или через ЖКТ. В этом случае показана терапия железом; в зависимости от клинической ситуации может потребоваться дальнейшее обследование;

- снижение уровня ферритина после начала терапии эритропоэтин-стимулирующими средствами с сопутствующим повышением уровня гемоглобина указывает на ответ на проводимую терапию с перемещением железа из депо в костный мозг: дальнейшая терапия железом определяется целевым уровнем ферритина;
- повышение уровня ферритина и падение TSAT предполагают наличие очага воспаления (сепсис, инфицирование сосудистого доступа, хирургическое вмешательство). Дальнейшая терапия железом зависит от целевого уровня ферритина и клинической ситуации;
- обнаружение TSAT менее 20% в сочетании с уровнем ферритина более 500 мкг / л у анемичных больных представляет собой особенно трудную проблему для клиницистов. Эта ситуация может указывать на опосредованную воспалением ретикуло-эндотелиальную блокаду железа. В этой ситуации руководством KDOQI предлагается учитывать содержание железа. Подобная ситуация анализировалась в исследовании DRIVE. В результате было показано, что после повышения дозы ЭПО у анемичных пациентов с высоким содержанием ферритина и низким уровнем TSAT курс внутривенного введения железа оказался более эффективен, чем отказ от препаратов железа (Coyne D.W. et al., 2007);
- наконец, неизвестно, полезно ли лечение пациентов с ХБП и уровнем гемоглобина > 120 г / л при дефиците железа.

7.2. Лечение почечной анемии с использованием средств, стимулирующих эритропоэз (ССЭ)

Основным механизмом развития анемии при ХБП является нарушением синтеза эритропоэтина почками, что было рассмотрено выше. В начале второй половины 20-го века Erslev показал, что плазма анемичных кроликов, содержащая фактор, способный стимулировать эритропоэз, потенциально может быть использована в качестве терапевтического агента. В 1957 году исследователи обнаружили, что этот эритропоэтический фактор вырабатывается почками. Два десятилетия спустя это вещество было выделено из мочи, собранной у пациентов с апластической анемией, и названо эритро-

поэтином. Благодаря достижениям в области биотехнологии ген ЭПО был успешно выделен и клонирован. Это открытие проложило путь к следующему прорыву — разработке рекомбинантного человеческого эритропоэтина, которая имела целью заместить недостаточную эндогенную продукцию ЭПО на фоне прогрессирования ХБП (Borawski B. et al., 2021).

В 1980-х годах в клиническую практику был введен рекомбинантный человеческий эритропоэтин для лечения анемии у пациентов с ХБП.

В 1985 году Lin F.K. с соавт. опубликовали результаты своей работы «Cloning and expression of the human erythropoietin gene». Авторы первыми получили эритропоэтин в культуре клеток линии СНО (эпителиоподобные клетки из яичника китайского хомячка). Для этого была использована плазида, которая содержала ген эритропоэтина человека под контролем промотора поздних генов вируса SV40. Для получения следующего рекомбинантного эритропоэтина использована линия клеток из почки хомячка (ВНК), в которые встраивали две плазмиды, одна из которых содержала ген эритропоэтина человека, другая – ген дегидрофолатредуктазы. В последующем разработка технологии получения рекомбинантных эритропоэтинов на основе клеток линии СНО позволила начать промышленный выпуск лекарственных препаратов группы рекомбинантных эритропоэтинов. Сегодня мы имеем в арсенале эритропоэтин-стимулирующих препараты короткого и пролонгированного действия. Пролонгированные препараты удобны тем, что можно вводить их реже первых препаратов рчЭПО.

*Таблица 3.
Эритропоэтин-стимулирующие препараты*

Непатентованное название	Торговое название	
Эпоэтин альфа	Эпрекс Аэприн Бинокрит	Эральфон Эпокрин
Эпоэтин бета	Рекормон Эпостим Эритроestim	Веро-Эпоэтин Эритропоэтин
Дарбэпоэтин альфа	Аранесп Дарбэстим	
Метоксиполиэтиленгликоль эпоэтин бета	Мирцера	

Лечение анемии обычно проводят в два этапа:

- фаза коррекции, в ходе которой необходимо достичь нижней границы целевого уровня гемоглобина не более чем за 4 мес;
- фаза поддерживающей терапии.

В фазу коррекции применяют так называемые стартовые дозы рчЭПО, которые обычно на 30% выше поддерживающих доз. Диапазон стартовых доз в нашей стране при п/к введении обычно составляет 50-100 ед/кг веса в неделю или в среднем 6000 ед/нед на 1 пациента. Внутривенно препараты ЭПО вводят 3 раза в неделю. Доза ЭПО должна титроваться в соответствии с уровнем гемоглобина. Мониторинг содержания гемоглобина в начальной фазе лечения следует проводить каждые 2 нед, в поддерживающей – 1 раз в мес.

Для дарбэпоэтина альфа начальная доза при п/к или в/в введении препарата составляет 0,45 мкг/кг массы тела один раз в неделю. У пациентов, не получающих диализ, может применяться начальная доза, равная 0,75 мкг/кг, п/к один раз в две недели. При переводе с рчЭПО на дарбэпоэтин альфа используется коэффициент пересчета, равный 240 (недельная доза рчЭПО в международных единицах делится на 240 и получается разовая недельная доза дарбэпоэтина альфа в мкг).

В целом, начальная терапия ЭПО направлена на достижение скорости повышения уровня гемоглобина от 10 до 20 г/л в месяц. Эта скорость роста считается безопасной. Изменение уровня гемоглобина менее чем на 10 г/л или более чем на 20 г/л указывает на необходимость поэтапной еженедельной коррекции дозы ЭПО на 25% в большую или меньшую сторону. Скорость увеличения концентрации гемоглобина >20 г/л в месяц нежелательна. В этом случае необходимо снижение общей недельной дозы ССЭ на 25-50%.

В фазе поддерживающей терапии при стабилизации уровня гемоглобина его концентрацию следует определять каждый месяц. У пациентов с ХБП, не получающих диализ, возможен более редкий контроль уровня гемоглобина. Колебания концентрации гемоглобина >10 г/л указывают на необходимость поэтапной коррекции дозы на 25% в большую или меньшую сторону и/или изменения кратности введения соответственно типу ССЭ.

Выбирая путь введения препарата, надо помнить, что среди эритропоэтин-стимулирующих агентов короткого действия подкожное введение связано примерно с 30%-ным снижением потребности в дозе по сравнению с внутривенным введением для того же целевого результата гемоглобина. Среди препаратов длительного действия эффективность подкожного введения, по-видимому, эквивалентна эффективности внутривенного введения при исследуемых частотах дозирования

Резистентность к эритропоэтин-стимулирующим препаратам (ЭСП). Резистентность рассматривают как невозможность достижения целевой концентрации гемоглобина при назначении:

- эпоэтина альфа или бета в дозах 300 МЕ/кг/нед п/к или 400–450 МЕ/кг/нед в/в и более (т.е. около 20 000 МЕ/нед);

или

- дарбэпоэтина альфа в дозе более 1,5 мкг/кг/нед (т.н. около 100 мкг/нед) в течение 4–6 месяцев.

Указанные дозы более чем в 2,5 раза превышают среднюю эффективную дозу ЭСП.

Альтернативным методом измерения степени резистентности к ЕРО и оценки эффективности ЭСП в динамике является Индекс резистентности к эритропоэтину (ИРЭ), который равен отношению еженедельной дозы эпоэтина в МЕ на кг массы тела к концентрации гемоглобина в г/дл. Значения $ИРЭ \leq 10$ МЕ/кг/нед/г для эпоэтинов и $\leq 0,02$ мкг/кг/нед/г для дарбэпоэтина считают нормальными или желательными.

Основными причинами недостаточного ответа на ЭСП являются дефицит железа, острые и хронические инфекции, сопутствующее воспаление и другие состояния, сопровождающиеся избыточной продукцией провоспалительных цитокинов.

У пациентов с адекватным депо железа причинами относительной ЕРО-резистентности могут быть неадекватный диализ, хронический гемолиз, дефициты витамина В₁₂ или фолиевой кислоты, L-карнитина, дисфункция щитовидной железы (как гипертиреоз, так и гипотиреоз), злокачественные новообразования, заболевания крови и интоксикация алюминием. Также резистентность к ЭСП может развиваться при применении лекарственных препаратов — инги-

биторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) и H2-рецепторов, теофиллина, витамина А, миелосупрессантов, аллопуринола.

7.3. Гемотрансфузии

Трансфузии эритроцитарной массы как метод лечения почечной анемии стабильным пациентам даже при низком уровне гемоглобина не показаны. Решение о проведении гемотрансфузии должно быть основано на появлении симптомов, вызванных анемией, а не на произвольно выбранном критическом уровне гемоглобина.

Тем не менее, есть ситуации, когда проведение гемотрансфузии может быть оправдано. К ним относятся:

- неэффективность лечения анемии ЭСП и препаратами железа из-за костномозговой недостаточности, резистентности к ЭСП;
- гемоглобинопатии, аутоиммунная красноклеточная аплазия;
- необходимость быстрой коррекции гипоксии/гипоксемии в жизнеугрожающих ситуациях (острые коронарные синдромы, кровотечения и пр.);
- необходимость коррекции анемии перед проведением операции.

Пациентам с ХБП и анемией, подходящих для трансплантации, по возможности не рекомендуется проводить гемотрансфузии для минимизации риска аллосенсибилизации.

7.4. Новые терапевтические средства

Опасения по поводу терапии ЭПО являются основной движущей силой в поиске альтернативных терапевтических вариантов. Сегодня рассматриваются несколько вариантов.

Ингибиторы пролилгидроксилазы, индуцируемые гипоксией (Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors – HIF-PHIs), представляют собой новый подход к лечению анемии у пациентов с ХБП. HIF-PHIs – это пероральные препараты, которые имитируют естественную реакцию на гипоксию независимо от уровня кис-

лорода в клетках. К препаратам HIF-PHIS относятся дапродустат, дезидустат, энародустат, молидустат, роксадустат и вададустат (Hanna R.M. et al., 2020). HIF-PHIS стимулируют эндогенную выработку ЭПО в почках и печени и могут оказывать другие стимулирующие эритропоэз эффекты в костном мозге. Также HIF-PHIS влияют на гомеостаз железа с помощью 2 основных механизмов:

- снижение выработки гепсидина в печени ;
- усиление транскрипции генов, которые способствуют усвоению и транспортировке железа с пищей.

В большинстве клинических испытаний 2 и 3 фазы показано, что пероральное введение HIF-PHIs пациентам с ХБП было связано со снижением уровня гепсидина в плазме крови по сравнению с плацебо.

В плацебо-контролируемых исследованиях роксадустата и дапродустата у пациентов с ХБП 4-й стадии, получавших плацебо, частота нежелательных явлений была примерно одинаковой в группах, получавших плацебо и HIF-PHIs, и участники чаще отказывались от участия в исследовании из-за нежелательных явлений в группах, получавших плацебо. В недавнем метаанализе 26 исследований с участием 24 387 пациентов с диабетической и недиабетической ХБП риск развития рака был одинаковым у пациентов с HIF-PHIs и ЭПО [ОР 0,93 (95% ДИ 0,76–1,13)].

Метаанализ 46 исследований с участием 27 338 пациентов, в которых использовались все доступные препараты HIF-PHIs, не выявил существенных различий в смертности по сравнению с плацебо или терапией ЭПО как в подгруппах с диабетической ХБП, так и в подгруппах с недиабетической ХБП. Большинство исследований третьей фазы продемонстрировали, что HIF-PHIs не уступает плацебо и терапии ЭПО в предотвращении серьёзных сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с диабетической и недиабетической ХБП.

Исследования третьей фазы показали, что все шесть препаратов HIF-PH (роксадустат, дапродустат, вададустат, молидустат, дезидустат и энародустат) не уступают ЭПО в коррекции и поддержании уровня гемоглобина в исследованиях с участием пациентов с впервые выявленной или хронической болезнью почек. Исследование ROCKIES (NCT02174731) с участием 2133 пациентов, находя-

щихся на диализе, показало, что роксадустат не уступает эпоэтину альфа (среднее повышение уровня гемоглобина на 0,77 против 0,68 г/дл), и что примерно одинаковое количество времени пациенты проводят с уровнем гемоглобина выше 10 г/дл. В исследовании ASCEND-D (NCT02879305) с участием 2964 пациентов, находящихся на диализе, дапродустат не уступал терапии ЭПО в коррекции уровня гемоглобина (среднее повышение уровня гемоглобина на 0,28 против 0,10 г/дл). В исследованиях INNO2VATE (NCT02865850 и NCT02892149), в которых приняли участие 3923 пациента на диализе, вададустат не уступал дарбэпоэтину альфа по эффективности в отношении уровня гемоглобина (разница между группами в изменении уровня гемоглобина составила “0,07 г/дл в исследовании с участием пациентов на диализе и “0,18 г/дл в исследовании с участием пациентов на диализе, получавшими препарат).

Если говорить о потребности в препаратах железа на фоне приема HIF-PHi, то следует отметить, что было продемонстрировано более низкое потребление пероральных или внутривенных препаратов железа при использовании HIF-PHi по сравнению с ЭПО. В ходе объединенного анализа испытаний PYRENEES, SIERRAS, HIMALAYAS и ROCKIES пациентам, принимавшим роксадустат, требовалось в среднем 5,3 внутривенных введения препаратов железа на год лечения по сравнению с 9,6 для пациентов, принимавших ЭПО. В двух исследованиях были выявлены схожие потребности в железе у групп HIF-PHi и ESA.

Эффективность при воспалительных состояниях и резистентности к ЭПО. Эффективность терапии HIF-PHi сохранялась в условиях повышенного уровня С-реактивного белка в ряде испытаний роксадустата, дапродустата, вададустата и энародустата. Три исследования роксадустата продемонстрировали более высокий уровень гемоглобина в группе, принимавшей роксадустат, по сравнению с группой, принимавшей ЭПО. В других исследованиях роксадустата требования к дозировке были одинаковыми как для группы с высоким, так и для группы с низким уровнем С-реактивного белка, но пациентам с более высоким уровнем С-реактивного белка, принимавшим эпоэтин, требовались более высокие дозы, и у них часто наблюдался более низкий уровень гемоглобина. В исследовании ASCEND-TD пациенты, отнесённые к группе с низкой чувстви-

тельностью к ЭПО, не ответили лучше на дапродустат по сравнению с предыдущим лечением ЭПО. В других исследованиях пациентам с более высоким исходным индексом резистентности к эритропоэтину требовались более высокие дозы дапродустата для достижения целевых показателей гемоглобина, а энародустат не показал различий в потребности в дозах по сравнению с дарбэпоэтином альфа у пациентов с высокими значениями С-реактивного белка (≥ 3 мг/л). Однако вададастат повысил уровень гемоглобина у пациентов, которые не достигли целевых показателей при предыдущей терапии ЭПО.

Разрешенные препараты. Сегодня в связи с тем, что в исследовании третьей фазы эффективность и безопасность роксадустата были благоприятными по сравнению с плацебо и ЭПО, его одобрили для лечения недиализной и диализной ХБП в Чили, Китае, Европейском союзе (ЕС), Японии и Южной Корее. Роксадустат — это низкомолекулярный ингибитор пролилгидроксилазы индуцируемого гипоксией фактора, принимаемый перорально. Этот препарат обратимо связывается с HIF-пролилгидроксилазой, ферментом, отвечающим за расщепление факторов транскрипции семейства HIF в условиях нормального содержания кислорода. Ингибирование этих ферментов может привести к снижению деградации HIF, тем самым повышая активность HIF и приводя к усилению выработки эндогенного эритропоэтина и увеличению эритропоэза. У пациентов с анемией при ХБП с низкой скоростью клубочковой фильтрации роксадустат в зависимости от дозы повышает уровень гемоглобина, значительно снижает уровень ферритина и кратковременно повышает уровень эндогенного ЭПО в пределах физиологического диапазона или вблизи него по сравнению с плацебо при высоких дозах. Кроме того, пероральный приём роксадустата уменьшает нарушения обмена железа у пациентов с анемией, вызванной ХБП, повышая уровень трансферрина в сыворотке крови, улучшая всасывание железа в кишечнике, а также высвобождая накопленное железо. Вводится роксадустат перорально с кратностью приема 3 раза в неделю, в связи с чем удобен в применении в амбулаторных условиях. Период полувыведения препарата составляет около 12-15 часов, метаболизируется в основном в печени с участием цитохрома P450.

Прием вададустата был отклонен FDA в 2023 году по соображениям безопасности в отношении тромбоемболических осложнений и случая тяжелого лекарственного повреждения печени.

Дапродустат был одобрен к применению FDA в феврале 2023 года у пациентов с диабетической-ХБП с предупреждением о повышенном риске тромботических осложнений. Он не был одобрен для лечения пациентов с недиабетической-ХБП из-за недостаточных данных о безопасности в этой популяции. 12 июля 2023 года фармацевтическая компания отозвала свою заявку.

Препараты роксадустат, вададустат и дапродустат продаются в других странах за пределами Европейского союза и США; вероятно, это связано с тем, что местные регулирующие органы не требовали обширных данных третьей фазы испытаний для получения решений.

Области, вызывающие озабоченность в отношении HIF-RHIs, включают потенциальные эффекты, способствующие развитию опухолей, риск развития легочной артериальной гипертензии, эффекты, способствующие росту кист у пациентов с поликистозом почек, проангиогенные эффекты у пациентов с сосудистыми ретинопатиями, усиление кальцификации сосудов и риск аномального эмбрионального развития. Крупномасштабные клинические испытания не смогли убедительно продемонстрировать, что HIF-RHIs как класс препаратов не уступает плацебо или эстроген-содержащим препаратам в лечении сердечно-сосудистых, тромботических или онкологических осложнений. Учитывая механизм действия HIF-RHIs, из клинических испытаний были исключены пациенты с известными злокачественными новообразованиями, возникшими в течение 5 лет до начала исследования, а средняя продолжительность наблюдения в исследованиях 3-й фазы была слишком короткой для достоверной оценки проонкогенного эффекта. То же самое относится к пациентам с поликистозом почек, поскольку в ходе испытаний скорость роста кист не оценивалась систематически.

В целом, учитывая степень неопределённости в отношении пользы и вреда HIF-RHIs, следует применять принцип совместного принятия решений, чтобы обеспечить уважение к ценностям пациентов с различными потребностями и взглядами. Окончательные ответы на вопрос о том, следует ли отдавать предпочтение HIF-RHIs

или избегать их применения, будут получены в результате всесторонней оценки данных постмаркетингового наблюдения.

Группа «Заболевания почек: улучшение глобальных результатов» (The Kidney Disease: Improving Global Outcomes – KDIGO) недавно опубликовала выводы, сделанные на конференции 2021 года, посвящённой новым методам лечения анемии при ХБП: в отчёте KDIGO не содержалось конкретных рекомендаций по применению этой группы препаратов.

Следует отметить, что несмотря на то, что HIF-PHIs показали многообещающие результаты в коррекции и поддержании уровня гемоглобина, для определения их роли в лечении анемии при ХБП необходимы долгосрочные данные о безопасности. В настоящее время проводится набор участников исследования, посвященного долгосрочным результатам применения молидустата у японских пациентов (NCT04899661), которое планируется завершить в июне 2027 года. Исследование 4-й фазы, проводимое после регистрации препарата, будет оценивать долгосрочную безопасность применения дезидустата у пациентов, находящихся на диализе и без него, но набор участников еще не начат (NCT05515367).

Учитывая, что гепсидин является ключевым регулятором баланса железа, недавно была предложена стратегия снижения уровня гепсидина в качестве терапевтической тактики (Bartiomiej Borawski et al., 2021). Было показано, что антитела к гепсидину связывают гепсидин человека (и обезьяны), ингибируют его действие на ферропортин, усиливают всасывание железа с пищей и способствуют мобилизации его запасов. Стабилизаторы ферропортина имеют тенденцию снижать экспрессию гепсидина, ингибировать его действие и предотвращать деградацию ферропортина. Моноклональное антитело к антиферропортину (LY 2928057) блокирует взаимодействие гепсидина с его рецептором, тем самым уменьшая интернализацию ферропортина и обеспечивая больший приток железа. У пациентов с ХБП введение LY2928057 привело к увеличению гемоглобина и снижению уровней ферритина в сыворотке.

Интерлейкин-6 (ИЛ-6) является основным индуктором продукции гепсидина. Небольшое исследование продемонстрировало, что использование Силтуксимаба (химерное моноклональное антитело против ИЛ-6) способствовало повышению уровня гемоглобина

на 21 г/л. Однако это было связано с повышенным риском инфекций (Van Rhee F. et al., 2010).

Липокалины – это белки с низким молекулярным весом, которые естественным образом связывают, хранят и транспортируют широкий спектр молекул, например, гормоны. *Антикалины* – это белки со специально разработанными лиганд-связывающими свойствами, полученные из липокалина человека. PRS-080, антикалин против гепсидина, эффективно и специфично секвестрирует гепсидин (Renders L. Et al., 2019). Исследование на пациентах с ХБП, получающих диализ, продемонстрировало нейтрализацию гепсидина с помощью PRS-080 и последующее повышение сывороточного железа и TSAT после введения PRS-080.

Таким образом, сегодня имеется много новых данных в понимании причин развития анемии при ХБП, что, в свою очередь, приводит к развитию новых стратегий ее лечения.





Заключение

Хроническая болезнь почек представляет собой глобальную проблему здравоохранения, характеризующуюся прогрессирующей почечной недостаточностью вследствие уремии и интоксикации и связанных с ней осложнений. Анемия при ХБП является одним из наиболее распространенных осложнений, поражающих почти всех пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности. Анемия является потенциальной причиной сердечно-сосудистых заболеваний, более быстрого прогрессирования почечной недостаточности и смертности.

Основной причиной, способствующей развитию анемии, связанной с ХБП, является дефицит эритропоэтина (продуцируемого почками) и железа (обеспечиваемого рециклом стареющих эритроцитов). Знание причин и механизмов развития анемии при ХБП открывает новые возможности в разработке перспективных стратегий лечения этих пациентов. Таким образом, коррекция почечной анемии может снизить смертность, частоту госпитализаций, риск прогрессирования ХБП и улучшить качество жизни, связанное со здоровьем.

В данном пособии рассмотрены основные вопросы развития анемии и современные методы лечения. Изучение представленного материала позволит обучающимся понимать патогенетические механизмы развития анемии при ХБП и оказывать квалифицированную помощь данной категории пациентов.





Список литературы

1. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек. Ассоциация нефрологов России. – М, 2019.- 169с.
2. Национальные рекомендации «Диагностика и лечение анемии при хронической болезни почек». Ассоциация нефрологов России; Российское диализное общество. Научное общество нефрологов России. – М., 2019 – 34с.
3. Практические Клинические рекомендации KDIGO по анемии при хронической болезни почек. М. 2012. – 48с.
4. Рябов С.И. Руководство для врачей. Нефрология. Т2. Почечная недостаточность/ Под ред. Проф.С.И.Рябова - СПб, СпецЛит, 2013. – 232с.
5. Рябов С.И., Шостка Г.Д. Эритрон и почка. - Л., Наука, 1985. - 224 с.
6. Ahmed M.S.E., Abed M., Voelkl J., Lang F. Triggering of suicidal erythrocyte death by uremic toxin indoxyl sulfate. BMC Nephrol. 2013; Nov 4;14:244. doi: 10.1186/1471-2369-14-244.
7. Adelibieke Y., Shimizu H., Saito S. et al. Indoxyl sulfate counteracts endothelial effects of erythropoietin through suppression of Akt phosphorylation. Circ. J. 2013; 77: 1326–1336. doi: 10.1253/circj.CJ-12-0884.
8. Alagoz S., Dincer M.T., Eren N., et al. Prevalence of anemia in pre-dialysis chronic kidney disease: Is the study center a significant factor? PLoS One. 2020; 15(4): e0230980. doi: 10.1371/journal.pone.0230980.
9. Borawski B., Malyszko J.S., Kwiatkowska M., Malyszko J. Current Status of Renal Anemia Pharmacotherapy—What Can We Offer Today. J Clin Med. 2021 Sep; 10(18): 4149. doi: 10.3390/jcm10184149
10. Bartnikas T.B., Andrews N.C., Fleming M.D. Transferrin is a major determinant of hepcidin expression in hypotransferrinemic mice. Blood. 2011; 117(2): 630–637. doi:10.1182/blood-2010-05-287359.

11. Bessis M. Erythroblastic island, functional unity of bone marrow. *Rev Hematol.* Jan-Mar 1958; 13(1): 8-11.

12. Besarab A., Coyne D.W. Iron supplementation to treat anemia in patients with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2010 Dec;6(12):699-710. doi: 10.1038/nrneph.2010.139.

13. Besson-Fournier C., Latour C., Kautz L. et al. Induction of activin B by inflammatory stimuli up-regulates expression of the iron-regulatory peptide hepcidin through Smad1/5/8 signaling. *Blood.* 2012; 120: 431–439. DOI: 10.1182/blood-2012-02-411470

14. Boutin AT, Weidemann A, Fu Z, et al. Epidermal sensing of oxygen is essential for systemic hypoxic response. 2008 Apr 18; 133(2): 223-34. doi: 10.1016/j.cell.2008.02.038.

15. Brines M, Cerami A. Discovering erythropoietin's extra-hematopoietic functions: biology and clinical promise. *Kidney Int.* 2006; 70: 246–250. doi: 10.1038/sj.ki.5001546.

16. Chasis JA, Mohandas N. Erythroblastic islands: niches for erythropoiesis. *Blood.* 2008; 112: 470–478. doi: 10.1182/blood-2008-03-077883.

17. Chaston T., Chung B., Mascarenhas M., et al. Evidence for differential effects of hepcidin in macrophages and intestinal epithelial cells. *Gut.* 2008;57(3):374–382. doi: 10.1136/gut.2007.131722.

18. Congote L.F., Difalco M.R., Gibbs B.F. Thrombospondin 1, produced by endothelial cells under the action of erythropoietin, stimulates thymidine incorporation into erythroid cells and counteracts the inhibitory action of insulin-like growth factor binding protein. *Cytokine.* 2005; 30: 248–253. doi: 10.1016/j.cyto.2005.01.017

19. Congote L.F., Sadvakassova G., Dobocan M.C., Difalco M.R., Li Q. Erythropoietin-dependent endothelial proteins: Potential use against erythropoietin resistance. *Cytokine.* 2010; 51: 113–118. doi: 10.1016/j.cyto.2010.03.020

20. Coyne D.W., Kapoian T., Suki W., et al. DRIVE study group. Ferric gluconate is highly efficacious in anaemic haemodialysis patients with high serum ferritin and low transferrin saturation: results of the dialysis patients' response to IV iron with elevated Ferritin (DRIVE) study. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18: 975–984. doi: 10.1681/ASN.2006091034

21. Dai C, Chung IJ, Jiang S, Price JO, Krantz SB. Reduction of cell cycle progression in human erythroid progenitor cells treated with tumour necrosis factor alpha occurs with reduced CDK6 and is partially

reversed by CDK6 transduction. *Br J Haematol.* 2003; 121: 919–927. doi: 10.1046/j.1365-2141.2003.04367.x.

22. De Domenico I., Ward D.M., Langelier C., et al. The molecular mechanism of hepcidin-mediated ferroportin down-regulation. *Mol Biol Cell.* 2007;18(7): 2569–2578. doi: 10.1091/mbc.e07-01-0060.

23. De Maria R, Zeuner A, Eramo A, et al. Negative regulation of erythropoiesis by caspase-mediated cleavage of GATA-1. *Nature.* 1999; 401: 489–493. doi: 10.1038/46809.

24. Fabrick B.O., Polfliet M.M.J., Vloet R.P.M. et al. The macrophage CD163 surface glycoprotein is an erythroblast adhesion receptor. *Blood.* 2007; 109: 5223–9. doi: 10.1182/blood-2006-08-036467

25. Flores-Figueroa E., Gutiérrez-Espindola G., Montesinos J.J., Arana-Trejo R.M., Mayani H. In vitro characterization of hematopoietic microenvironment cells from patients with myelodysplastic syndrome. *Leuk Res.* 2002; 26: 677–86. doi: 10.1016/s0145-2126(01)00193-x.

26. Freudenthaler S.M., Schreeb K., Kürner T., Gleiter C.H. Angiotensin II increases erythropoietin production in healthy human volunteers. *Eur J Clin Invest.* 1999 Oct;29(10):816-23. doi: 10.1046/j.1365-2362.1999.00530.x.

27. Ganz T, Olbina G, Girelli D, Nemeth E, Westerman M. Immunoassay for human serum hepcidin. *Blood.* 2008;112:4292–4297. doi: 10.1182/blood-2008-02-139915

28. Gordeuk V.R., Stockton D.W., Prchal J.T. Congenital polycythemia/erythrocytoses. *Haematologica.* 2005 Jan; 90(1): 109-16.

29. Katie M., Kalfa Theodosia A. Phylogenetic and Ontogenetic View of Erythroblastic Islands. *Biomed Res Int.* 2015; Vol. 2015: 873628. doi: 10.1155/2015/873628.

30. Goodnough JB, Ramos E, Nemeth E, Ganz T. Inhibition of hepcidin transcription by growth factors. *Hepatology.* 2012 Jul;56(1):291-299. doi: 10.1002/hep.25615

31. Gossmann J, Burkhardt R, Harder S, et al. Angiotensin II infusion increases plasma erythropoietin levels via an angiotensin II type 1 receptor-dependent pathway. *Kidney Int.* 2001 Jul;60(1):83-6. doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.00773.x.

32. Gross A.W., Lodish H.F. Cellular trafficking and degradation of erythropoietin and novel erythropoiesis stimulating protein (NESP). *J Biol Chem.* 2006 Jan 27; 281(4): 2024-32. doi: 10.1074/jbc.M510493200

33. Haase VH. Regulation of erythropoiesis by hypoxia-inducible factors. *Blood Rev.* 2013;27:41–53. doi: 10.1016/j.blre.2012.12.003.

34. Hamza E., Metzinger L. and Metzinger-Le Meuth V. Uremic Toxins Affect Erythropoiesis during the Course of Chronic Kidney Disease. A Review *Cells.* 2020 Sep; 9(9): 2039. doi: 10.3390/cells9092039

35. Hanna R. M., Streja E., Kalantar-Zadeh K. Burden of Anemia in Chronic Kidney Disease: Beyond Erythropoietin *Adv Ther.* 2021; 38(1): 52–75. doi: 10.1007/s12325-020-01524-6

36. Hanspal M., Hanspal J.S. The association of erythroblasts with macrophages promotes erythroid proliferation and maturation: a 30-kD heparin-binding protein is involved in this contact. *Blood.* 1994; Nov 15; 84(10): 3494-504.

37. Hattangadi S.M., Wong P., Zhang L., Flygare J., Lodish H.F. From stem cell to red cell: Regulation of erythropoiesis at multiple levels by multiple proteins, RNAs, and chromatin modifications. *Blood.* 2011;118:6258–68. doi: 10.1182/blood-2011-07-356006

38. Hom J., Brian D. M., Narla M., Lionel B. The erythroblastic island as an emerging paradigm in the anemia of inflammation. *Immunol Res.* 2015 Dec; 63(0): 75–89. doi: 10.1007/s12026-015-8697-2.

39. Hunter H.N., Fulton D.B., Ganz T. and Vogel H.J. The solution structure of human hepcidin, a peptide hormone with antimicrobial activity that is involved in iron uptake and hereditary hemochromatosis. *J Biol Chem.* 2002 Oct 4; 277(40): 37597-603. doi: 10.1074/jbc.M205305200

40. Jacobsen RN, Perkins AC, Levesque J-P. Macrophages and regulation of erythropoiesis. *Curr Opin Hematol.* 2015 May; 22(3): 212-219. doi: 10.1097/MOH.000000000000131.

41. Jelkmann W. Regulation of erythropoietin production. *J Physiol.* 2011 Mar 15; 589(Pt 6):1251-1258. doi: 10.1113/jphysiol.2010.195057

42. Kalantar-Zadeh K, Aronoff GR. Hemoglobin variability in anemia of chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2009 Mar;20(3):479-87. doi: 10.1681/ASN.2007070728.

43. Kautz L., Meynard D., Monnier A. et al. Iron regulates phosphorylation of Smad1/5/8 and gene expression of Bmp6, Smad7, Id1, and Atoh8 in the mouse liver. *Blood.* 2008 Aug 15; 112(4): 1503-9. doi: 10.1182/blood-2008-03-143354.

44. Kim A., Nemeth E. New insights into iron regulation and erythropoiesis. *Curr Opin Hematol.* 2015 May; 22(3): 199–205. doi: 10.1097/MOH.000000000000132.

45. Koury M.J., Haase V.H. Anaemia in kidney disease: harnessing hypoxia responses for therapy. *Nat Rev Nephrol.* 2015 Jul; 11(7): 394–410. doi: 10.1038/nrneph.2015.82.

46. Latour C, Kautz L., Besson-Fournier C. et al. Testosterone perturbs systemic iron balance through activation of epidermal growth factor receptor signaling in the liver and repression of hepcidin. *Hepatology.* 2014 Feb; 59(2): 683–94. doi: 10.1002/hep.26648.

47. Lesaffer G., De Smet R., Lameire N., et al. Intradialytic removal of protein-bound uraemic toxins: Role of solute characteristics and of dialyser membrane. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000; 15: 50–57. doi: 10.1093/ndt/15.1.50.

48. Lee D.H., Zhou L.J., Zhou Z., et al. Neogenin inhibits HJV secretion and regulates BMP-induced hepcidin expression and iron homeostasis. *Blood.* 2010; 115: 3136–3145. doi: 10.1182/blood-2009-11-251199.

49. Lee PJ, Jiang B.H., Chin B.Y. et al. Hypoxia-inducible factor-1 mediates transcriptional activation of the heme oxygenase-1 gene in response to hypoxia. *J. Biol. Chem.* 1997; 272: 5375–5381.

50. Lin F.K., Suggs S., Lin C.H., et al. Cloning and expression of the human erythropoietin gene. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1985; 82: 7580–7584. doi: 10.1073/pnas.82.22.7580.

51. Liu X.B., Nguyen N.B., Marquess K.D. et al. Regulation of hepcidin and ferroportin expression by lipopolysaccharide in splenic macrophages. *Blood Cells, Molecules, and Diseases.* 2005;35:47–56. doi: 10.1016/j.bcmd.2005.04.006.

52. Lundby C., Calbet J.A., Sander M., et al. Exercise economy does not change after acclimatization to moderate to very high altitude. *Scand J Med Sci Sports.* 2007 Jun;17(3):281–91. doi: 10.1111/j.1600-0838.2006.00530.x.

53. Mancini E., Sanjuan-Pla A., Luciani L., et al. FOG-1 and GATA-1 act sequentially to specify definitive megakaryocytic and erythroid progenitors. *EMBO J.* 2012;31:351–365. doi: 10.1038/emboj.2011.390.

54. Mao J., McKean D.M., Warriar S., et al. The iron exporter ferroportin 1 is essential for development of the mouse embryo, forebrain

patterning and neural tube closure. *Development*. 2010; 137(18): 3079–3088. doi: 10.1242/dev.048744

55. Marro S., Chiabrando D., Messina E., et al. Heme controls ferroportin1 (FPN1) transcription involving Bach1, Nrf2 and a MARE/ARE sequence motif at position -7007 of the FPN1 promoter. *Haematologica*. 2010;95(8):1261–1268. doi: 10.3324/haematol.2009.020123.

56. Mastrogiannaki M, Mastrogiannaki M., Matak P., et al. Deletion of HIF-26 in the enterocytes decreases the severity of tissue iron loading in hepcidin knockout mice. *Blood*. 2011;119:587 †– #†– 590. doi: 10.1182/blood-2011-09-380337

57. Matsushima T., Nakashima M., Oshima K., et al. Receptor binding cancer antigen expressed on SiSo cells, a novel regulator of apoptosis of erythroid progenitor cells. *Blood*. 2001;98: 313–321. doi: 10.1182/blood.v98.2.313.

58. Maxwell P.H., Ferguson D.J., Osmond M.K., et al. Expression of a homologously recombined erythropoietin-SV40 T antigen fusion gene in mouse liver: evidence for erythropoietin production by Ito cells. *Blood*. 1994; 84: 1823–30.

59. Miro-Murillo M, Elorza A., Soro-Arn6iz I., et al. Acute Vhl gene inactivation induces cardiac HIF-dependent erythropoietin gene expression. *PLoS One*. 2011; 6(7): e22589. doi: 10.1371/journal.pone.0022589.

60. Mohandas N., Prenant M. Three-dimensional model of bone marrow. *Blood*. 1978; 51: 633–43

61. Montosi G., Donovan A., Totaro A., et al. Autosomal-dominant hemochromatosis is associated with a mutation in the ferroportin (SLC11A3) gene. *J Clin Invest*. 2001; 108(4): 619–623. doi: 10.1172/JCI13468.

62. Movilli E., Pertica N., Camerini C., et al. Pre dialysis versus post dialysis haematocrit evaluation during erythropoietin therapy. *Am J Kidney Dis*. 2002; 39: 850–853. doi: 10.1053/ajkd.2002.32007.

63. Mukhopadhyay C.K., Mazumder B., Fox P.L. Role of hypoxia-inducible factor-1 in transcriptional activation of ceruloplasmin by iron deficiency. *J. Biol. Chem*. 2000;275:21048–21054. doi: 10.1074/jbc.M000636200.

64. Nagata S. Autoimmune diseases caused by defects in clearing dead cells and nuclei expelled from erythroid precursors. *Immunol. Rev*. 2007; 220: 237–250. doi: 10.1111/j.1600-065X.2007.00571.x.

65. Nangaku M., Eckardt K.U. Pathogenesis of renal anemia. *Semin Nephrol.*2006; 26: 261-8. doi: 10.1016/j.semnephrol.2006.06.001.

66. Nemeth E., Tuttle M.S., Powelson J., et al. Heparin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science.* 2004; 306: 2090–2093. doi: 10.1126/science.1104742.

67. Nemeth E., Ganz T. Regulation of iron metabolism by hepcidin. *Annu Rev Nutr.* 2006;26:323–342. doi: 10.1146/annurev.nutr.26.061505.111303.

68. Nemeth E., Tuttle M.S., Powelson J., et al. Heparin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science.* 2004 Dec 17; 306(5704): 2090-3. doi: 10.1126/science.1104742.

69. Ney PA. Normal and disordered reticulocyte maturation. *Curr. Opin. Hematol.* 2011;18:152–157. doi: 10.1097/MOH.0b013e328345213e.

70. Nicolas G., Chauvet C., Viatte L., et al. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation. *J. Clin. Invest.* 2002 Oct; 110(7): 1037-44. doi: 10.1172/JCI15686.

71. Nissenson A.R., Wade S., Goodnough T. et al. Economic burden of anemia in an insured population. *J. Manag. Care Pharm.* 2005; 11: 565–574. doi: 10.18553/jmcp.2005.11.7.565.

72. Noguchi C.T., Asavaritikrai P., Teng R., Jia Y. Role of erythropoietin in the brain. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2007; 64: 159–171. doi: 10.1016/j.critrevonc.2007.03.001.

73. Pantopoulos K. Iron metabolism and the IRE/IRP regulatory system: an update. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2004; 1012: 1–13. doi: 10.1196/annals.1306.001

74. Pastore YD, Jelinek J, Ang S, Guan Y, Liu E, Jedlickova K, Krishnamurti L, Prchal JT. Mutations in the VHL gene in sporadic apparently congenital polycythemia.

75. *Blood.* 2003 Feb 15;101(4):1591-5. doi: 10.1182/blood-2002-06-1843.

76. Papadaki H.A., Kritikos H.D., Valatas V. et al. Anemia of chronic disease in rheumatoid arthritis is associated with increased apoptosis of bone marrow erythroid cells: improvement following anti-tumor necrosis factor-alpha antibody therapy. *Blood.* 2002;100:474–82. doi: 10.1182/blood-2002-01-0136.

77. Park C.H., Valore E.V., Waring A.J., Ganz T. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J. Biol. Chem.* 2001 Mar 16;276(11):7806-10. doi: 10.1074/jbc.M008922200

78. Peslova G., Petrak J., Kuzelova K. et al. Hepcidin, the hormone of iron metabolism, is bound specifically to alpha-2-macroglobulin in blood. *Blood.* 2009; 113: 6225–6236. doi: 10.1182/blood-2009-01-201590.

79. Potdar A.A., Sarkar J., Das N.K., et al. Computational modeling and analysis of iron release from macrophages. *PLoS Comput Biol.* 2014;10(7):e1003701. doi: 10.1371/journal.pcbi.1003701.

80. Ramey G., Deschemin J.C., Durel B., et al. Hepcidin targets ferroportin for degradation in hepatocytes. *Haematologica.* 2010; 95(3): 501–504. doi: 10.3324/haematol.2009.014399.

81. Rankin EB, et al. Hypoxia-inducible factor-2 (HIF-2) regulates hepatic erythropoietin in vivo. *J. Clin. Invest.* 2007;117:1068–1077. doi: 10.1172/JCI30117.

82. Rankin E.B., Biju M.P., Liu Q., et al. The HIF signaling pathway in osteoblasts directly modulates erythropoiesis through the production of EPO. *Cell.* 2012;149:63–74.

83. Renders L., Budde K., Rosenberger C., et al. First-in-human Phase I studies of PRS-080#22, a hepcidin antagonist, in healthy volunteers and patients with chronic kidney disease undergoing hemodialysis. *PLoS ONE.* 2019; 14: e0212023. doi: 10.1371/journal.pone.0212023

84. Rouault T.A. The role of iron regulatory proteins in mammalian iron homeostasis and disease. *Nat. Chem. Biol.* 2006; 2: 406–414. doi: 10.1038/nchembio807.

85. Santos F.R., Moyses R.M., Montenegro F.L. et al. IL-1 β , TNF- α , TGF- β , and bFGF expression in bone biopsies before and after parathyroidectomy. *Kidney Int.* 2003; 63: 899–907. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00835.x.

86. Secchiero P., Melloni E., Heikinheimo M., et al. TRAIL regulates normal erythroid maturation through an ERK-dependent pathway. *Blood.* 2004; 103: 517–522. doi: 10.1182/blood-2003-06-2137.

87. Semenza G.L. HIF-1 and mechanisms of hypoxia sensing. *Curr Opin Cell Biol.* 2001;13:167–71. doi: 10.1016/s0955-0674(00)00194-0.

88. Shah Y.M., Matsubara T., Ito S., et al. Intestinal hypoxia-inducible transcription factors are essential for iron absorption following iron deficiency. *Cell. Metab.* 2009; 9: 152–164. doi: 10.1016/j.cmet.2008.12.012.

89. Siatecka M., Bieker J.J. The multifunctional role of EKLF / KLF1 during erythropoiesis. *Blood*. 2011; 118: 2044–54. doi: 10.1182/blood-2011-03-331371.

90. Silvestri L., Pagani A., Nai A., et al. The serine protease matriptase-2 (TMPRSS6) inhibits hepcidin activation by cleaving membrane hemojuvelin. *Cell Metab*. 2008;8:502–511. doi: 10.1016/j.cmet.2008.09.012.

91. Soe-Lin S., Sheftel A.D., Wasyluk B., Ponka P. Nramp1 equips macrophages for efficient iron recycling. *Exp Hematol*. 2008; 36: 929–37. doi: 10.1016/j.exphem.2008.02.013.

92. Souma T., Yamazaki S., Moriguchi T., et al. Plasticity of renal erythropoietin-producing cells governs fibrosis. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2013; 24: 1599–1616. doi: 10.1681/ASN.2013010030.

93. Suenobu S., Takakura N., Inada T., et al. A role of EphB4 receptor and its ligand, ephrin-B2, in erythropoiesis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002; 293: 1124–1131. doi: 10.1016/S0006-291X(02)00330-3.

94. Suzuki N., Obara N., Pan X., et al. Specific contribution of the erythropoietin gene 32 enhancer to hepatic erythropoiesis after late embryonic stages. *Mol. Cell Biol*. 2011; 31: 3896–3905. doi: 10.1128/MCB.05463-11.

95. Suzuki N., Ohneda O., Takahashi S., et al. Erythroid-specific expression of the erythropoietin receptor rescued its null mutant mice from lethality. *Blood*. 2002; 100: 2279–2288. doi: 10.1182/blood-2002-01-0124.

96. Tanno T., Bhanu N.V., Oneal P.A., et al. High levels of GDF15 in thalassemia suppress expression of the iron regulatory protein hepcidin. *Nat. Med*. 2007; 13: 1096–1101. doi: 10.1038/nm1629.

97. Taylor M., Qu A., Anderson E.R., et al. Hypoxia-inducible factor-26 mediates the adaptive increase of intestinal ferroportin during iron deficiency in mice. *Gastroenterology*. 2011;140: 2044–2055. doi: 10.1053/j.gastro.2011.03.007

98. Theurl I., Finkenstedt A., Schroll A., et al. Growth differentiation factor 15 in anaemia of chronic disease, iron deficiency anaemia and mixed type anaemia. *Br J Haematol*. 2010;148:449–455. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07961.x.

99. Toda S., Segawa K., Nagata S. MerTK-mediated engulfment of pyrenocytes by central macrophages in erythroblastic islands. *Blood*. 2014;123:3963–71. doi: 10.1182/blood-2014-01-547976.

100. Troadec M.B., Ward D.M., Lo E., et al. Induction of FPN1 transcription by MTF-1 reveals a role for ferroportin in transition metal efflux. *Blood*. 2010;116(22):4657–4664. doi: 10.1182/blood-2010-04-278614.

101. Van Rhee F., Fayad L., Voorhees P., et al. Siltuximab, a novel anti-interleukin-6 monoclonal antibody, for Castleman's disease. *J. Clin. Oncol.* 2010;28:3701–3708. doi: 10.1200/JCO.2009.27.2377

102. Vecchi C, Montosi G, Garuti C, et al. Gluconeogenic Signals Regulate Iron Homeostasis Via Hpcidin in Mice. *Gastroenterology*. 2014 Apr; 146(4): 1060-9. doi: 10.1053/j.gastro.2013.12.016.

103. Viault F. Sur l'augmentation considérable du nombre des globules rouges dans le sang chez les habitants des hauts plateaux de l'Amérique du Sud. *C R Acad Sci Paris*. 1890; 111:917–918

104. Vlahakos DV, Marathias KP, Madias NE. The role of the renin-angiotensin system in the regulation of erythropoiesis. *Am J Kidney Dis*. 2010 Sep;56(3):558-65. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.12.042

105. St Peter W.L., Guo H., Kabadi S. et al. Prevalence, treatment patterns, and healthcare resource utilization in Medicare and commercially insured non-dialysis-dependent chronic kidney disease patients with and without anemia in the United States. *BMC Nephrol*. 2018; 19: 67. doi: 10.1186/s12882-018-0861-1

106. Wolff N.A., Liu W., Fenton R.A., et al. Ferroportin 1 is expressed basolaterally in rat kidney proximal tubule cells and iron excess increases its membrane trafficking. *J. Cell Mol. Med*. 2011;15:209–219. doi: 10.1111/j.1582-4934.2009.00985.x.

107. Wong M.M.Y, Tu C., Li Y., et al. Anemia and iron deficiency among chronic kidney disease Stages 3–5ND patients in the Chronic Kidney Disease Outcomes and Practice Patterns Study: often unmeasured, variably treated. *Clinical Kidney Journal*. 2019 Aug 3;13(4):613-624. doi: 10.1093/ckj/sfz091.

108. Wu C.-J., Chen C.-Y., Lai T.-S., et al. Correction: The role of indoxyl sulfate in renal anemia in patients with chronic kidney disease. *Oncotarget*. 2019;10:2006. doi: 10.18632/oncotarget.26782.

109. Xia Y., Babitt J.L., Sidis Y., et al. Hemojuvelin regulates hepcidin expression via a selective subset of BMP ligands and receptors independently of neogenin. *Blood*. 2008;111:5195–5204. doi: 10.1182/blood-2007-09-111567.

110. Yamashita T., Ohneda O., Sakiyama A., et al. The microenvironment for erythropoiesis is regulated by HIF-2 α through VCAM-1 in endothelial cells. *Blood*. 2008; 112: 1482–1492. doi: 10.1182/blood-2007-11-122648.

111. Yamazaki S., Souma T., Hirano I., et al. A mouse model of adult-onset anaemia due to erythropoietin deficiency. *Nat. Commun.* 2013; 4: 1950. doi: 10.1038/ncomms2950.

112. Zhang D.L., Senecal T., Ghosh M.C., et al. Heparin regulates ferroportin expression and intracellular iron homeostasis of erythroblasts. *Blood*. 2011;118:2868–2877. doi: 10.1182/blood-2011-01-330241.

113. Zhang D.L., Hughes R.M., Ollivierre-Wilson H., et al. A ferroportin transcript that lacks an iron-responsive element enables duodenal and erythroid precursor cells to evade translational repression. *Cell Metab.* 2009;9:461–473. doi: 10.1016/j.cmet.2009.03.006.



Центр современной литературы и книги на Васильевском

978-5-94422-204-6



Подписано в печать 09.04.2025 г. Печать цифровая
Отпечатано в типографии “Турусел”.
Санкт-Петербург, пр.Попова, д.38.
Печать цифровая. Бумага офсетная.
Тираж 100 экз. Заказ №14000.