

ГЕМАТОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 616.155.194-02:616.61]-092-085

Айтбаев К.А.¹, Муркамилов И.Т.^{2,3}, Фомин В.В.⁴, Райимжанов З.Р.⁵, Реджапова Н.А.⁶, Юсупов Ф.А.⁶, Айдаров З.А.²

НЕФРОГЕННАЯ АНЕМИЯ: ПРОГРЕСС В ПОНИМАНИИ ПАТОФИЗИОЛОГИИ И ПОТЕНЦИАЛ НОВЫХ ПОДХОДОВ К БЕЗОПАСНОЙ ТЕРАПИИ

¹Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и медицины, 720040, Бишкек, Кыргызстан;

²Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, 720020, Бишкек, Кыргызстан;

³Национальный центр кардиологии и терапии им. акад. М. Миррахимова, 720040, Бишкек, Кыргызстан;

⁴ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ (Сеченовский университет), 119991, Москва, Россия;

⁵ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Министерства обороны РФ, 105229, Москва, Россия;

⁶Ошский государственный университет, 714000, г. Ош, Кыргызстан

Нормоцитарная нормохромная анемия является одним из признаков прогрессирующей хронической болезни почек (ХБП), которая связана главным образом с абсолютным или относительным снижением продукции эритропоэтина и дефицитом железа. С открытием в последнее десятилетие гепсидина — регулятора гомеостаза железа, а также различных факторов и сигнальных путей, регулирующих его метаболизм, мы стали значительно лучше понимать патофизиологию анемии при ХБП. В результате резко активизировались исследования по разработке потенциально новых препаратов, которые могли бы с большей эффективностью и безопасностью лечить почечную анемию. В обзоре изложены современные представления о физиологической и патологической роли железа, а также основных механизмах регуляции его метаболизма в организме человека. Особое внимание уделено гепсидину, играющему ключевую роль в регуляции внеклеточного содержания железа. Кроме того, освещаются вопросы, связанные с риск-профилем имеющихся в настоящее время подходов к терапии анемии при ХБП, а также некоторыми потенциально новыми методами лечения, которые могут стать доступными в ближайшей перспективе.

Ключевые слова: анемия; хроническая болезнь почек; воспаление; гепсидин; метаболизм железа; эритропоэтин-стимулирующие агенты.

Для цитирования: Айтбаев К.А., Муркамилов И.Т., Фомин В.В., Райимжанов З.Р., Реджапова Н.А., Юсупов Ф.А., Айдаров З.А. Нефрогенная анемия: прогресс в понимании патофизиологии и потенциал новых подходов к безопасной терапии. Клиническая лабораторная диагностика. 2017; 62 (12):735-741. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-12-735-741>

Aitbaev K.A.¹, Murkamilov I.T.^{2,3}, Fomin V.V.⁴, Rayimzhanov Z.R.⁵, Redzhapova N.A.⁶, Yusupov F.A.⁶, Aidarov Z.A.²

THE NEPHROGENIC ANEMIA: PROGRESSION IN COMPREHENSION OF PATHOPHYSIOLOGY AND A POTENTIAL OF THE NEW APPROACHES TO SAFE THERAPY

¹The research institute of molecular biology and medicine, 720040 Bishkek, Kyrgyzstan

²The I.K. Akhunbaev Kyrgyzstan state medical academy, 720020 Bishkek, Kyrgyzstan

³The academician M. Mirrakhimov National center of cardiology and therapy, 7200490 Bishkek, Kyrgyzstan

⁴The Federal state autonomous educational institution of higher education "The I.M. Sechenov first Moscow state medical university" of Minzdrav of Russia, 119992 Moscow, Russia

⁵The Osh state university, 714000 Osh, Kyrgyzstan

The normocytic normochromic anemia is one of signs of progressing chronic kidney diseases mainly related to absolute or relative decreasing of production of erythropoietin and iron deficiency. The last decade discovery of hepcidin (regulator of iron homeostasis) and also various factors and signaling pathways regulating its metabolism the pathophysiology of anemia under chronic kidney diseases is understood significantly better. As a result, dramatically increased research concerning development of potentially new pharmaceuticals that can be used for treatment of kidney anemia with more or less efficiency and safety. The review words actual conceptions of physiological and pathological role of iron and also about main mechanisms of regulation its metabolism in human organism. The particular attention is given to hepcidin playing a key role in regulation of extra-cellular content of iron. Furthermore, the issues are covered related to risk profile of actual approaches to therapy of anemia under chronic kidney diseases and also certain potentially dangerous methods of treatment that can become available in nearest perspective.

Key words: anemia; chronic kidney diseases; inflammation; hepcidin; iron metabolism; erythropoietin-stimulating agents

For citation: Aitbaev K.A., Murkamilov I.T., Fomin V.V., Rayimzhanov Z.R., Redzhapova N.A., Yusupov F.A., Aidarov Z.A. The nephrogenic anemia: progression in comprehension of pathophysiology and a potential of the new approaches to safe therapy. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics) 2017; 62 (12): 735-741. (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-12-735-741>

Для корреспонденции: Муркамилов Илхом Торобекович, канд. мед. наук, ассистент каф. факультетской терапии Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева, врач-нефролог I квалификационной категории; e-mail: murkamilov.i@mail.ru

For correspondence: *Murkamilov I.T.*, candidate of medical sciences, assistant of the chair of faculty therapy of the I.K. Akhunbaev Kyrgyzstan state medical academy. e-mail: murkamilov.i@mail.ru

Conflict of interests. *The authors declare absence of conflict of interests.*

Acknowledgment. *The study had no sponsor support.*

Received 17.07.2017
Accepted 21.07.2017

Введение. Анемия — частая спутница хронической болезни почек (ХБП) и связана со значительной заболеваемостью и смертностью. Нефрогенная анемия обусловлена многими причинами, однако главными из них являются всё же дефицит выработки эндогенного эритропоэтина (ЭПО) и снижение биодоступности железа. Гепсидин — регуляторный белок гомеостаза железа, продуцируемый в печени гепатоцитами, играет важную роль в метаболизме железа, регулируя всасывание железа из двенадцатиперстной кишки и высвобождение его из макрофагов путём взаимодействия и инактивации ферропортина — транспортного белка железа. В свою очередь, содержание самого гепсидина в крови также регулируется воздействием ряда факторов, главными из которых являются статус железа, воспаление, эритропоэз и гипоксия.

Метаболизм железа и его регуляция. Обмен железа в норме. Железо является важным микроэлементом, необходимым для ряда катаболических и метаболических процессов в организме. Поскольку в организме человека отсутствуют физиологические механизмы выведения железа, регулирование поглощения диетического железа из двенадцатиперстной кишки играет важную роль в гомеостазе железа. У здоровых людей при среднем поступлении с пищей 10—20 мг железа в сут, около 1—2 мг абсорбируется в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) для поддержания баланса железа. После всасывания в ЖКТ железо поступает в кровоток, связывается с трансферрином (ТРФ) плазмы и переносится в ткани, где большая часть железа поглощается костным мозгом для синтеза гемоглобина, а меньшая — мышцами для синтеза миоглобина и респираторных ферментов. Избыток железа хранится в основном в печени. Макрофаги разрушают эритроцитарный гемоглобин и высвобождают железо обратно в плазму, после чего железо может повторно использоваться для эритропоэза в костном мозге. Если доступно для эритропоэза железа недостаточно, развивается анемия. В то же время его избыток может привести к перегрузке железом. К общим причинам перегрузки железом относятся генетические заболевания, такие как наследственный гемохроматоз, а к приобретённым — многократные трансфузии эритроцитарной массы и повторные инфузии парентерального железа. Избыток железа вреден для здоровья, так как способствует образованию свободных радикалов, вызывающих окислительный стресс и повреждение тканей [1].

Роль гепсидина. Метаболизм железа жёстко регулирует гормон гепсидин, который продуцируется в основном гепатоцитами и в меньшей степени другими тканями, включая почки [2]. Гепсидин — 25-аминокислотный богатый цистеином пептид, отрицательный регулятор поглощения железа кишечником и высвобождения его из макрофагов и печёночных хранилищ. Он секретируется в циркуляцию и связывается с ферропортином — экспортером железа, экспрессированным на поверхности энтероцитов, макрофагов и гепатоцитов, вызывая интернализацию и деградацию ферропортина. Это огра-

ничивает поглощение и выделение железа из клеток и увеличивает его задержку в печени и макрофагах [3].

Помимо регулирования метаболизма железа, гепсидин, как полагают, может вносить косвенный вклад в противомикробную защиту организма человека за счёт снижения концентрации железа в кровотоке (плазма с низким содержанием железа проявляет бактериостатический эффект), поскольку этот металл необходим для роста бактерий. Так, было обнаружено, что в мышечных моделях и культивируемых макрофагах гепсидин модулирует транскрипцию, индуцированную липополисахаридом, что указывает на его роль в модуляции острых воспалительных реакций на бактериальные инфекции [4].

Регуляция гепсидина. Как указывалось выше, экспрессия самого гепсидина также регулируется рядом факторов. Так, двумя главными положительными регуляторами продукции гепсидина являются статус железа и воспаление, которые, повышая его уровень, ограничивают доступность железа для эритропоэза и других зависимых от железа процессов. Аналогичным образом эритропоэз и гипоксия подавляют экспрессию гепсидина, что приводит к повышению биодоступности железа.

Статус железа. Железосодержащие ткани и циркулирующее, связанное с трансферрином, железо оказывают отчётливое регулирующее действие на экспрессию гепсидина в гепатоцитах. Транскрипция гена гепсидина стимулируется двойным влиянием: запасами железа в печени и концентрацией голотрансферрина (насыщенного железом трансферрина) в плазме. При этом внутриклеточные запасы железа проявляют свои эффекты через регулируемое железом производство костных морфогенетических белков (BMPs, bone morphogenetic proteins), действующих на рецепторы BMPs и ассоциированные с ними внутриклеточные протеины SMAD (similar to mothers against decapentaglegic), активируя SMAD и увеличивая тем самым синтез гепсидина [5]. В то же время циркулирующее железо, связанное с трансферрином, влияет на транскрипцию гена гепсидина через сигнальный путь «протеин гемохроматоза (HFE, human hemochromatosis protein)/трансферриновый рецептор 2 (TFR2)» [6]. Мутации этих рецепторов связаны с наследственным гемохроматозом, приводящим к перегрузке железом через нарушение регуляции экспрессии гепсидина [7].

Воспаление. Уровень гепсидина увеличивается при воспалениях, и этот эффект, по всей видимости, развивался эволюционно в качестве механизма защиты хозяина. Интерлейкин-6 действует через сигнальный путь JAK2/STAT3 и в меньшей степени — интерферон γ и интерлейкин-1, которые являются первичными воспалительными индукторами экспрессии гепсидина [8]. Недавно был идентифицирован новый воспалительный сигнальный путь, стимулирующий продукцию гепсидина через активацию В, рецепторы BMP и SMAD [9].

Гипоксия. Гипоксия является мощным ингибитором продукции гепсидина даже при отсутствии анемии и,

следовательно, увеличивает доступность железа [10]. Гипоксия-индуцибельные факторы HIFs (hypoxia-inducible factors) — транскрипционные факторы, которые регулируют экспрессию генов в ответ на гипоксию, включая гены, необходимые для метаболизма железа и эритропоэза. Синтез эритропоэтина регулируется в печени и почках с помощью HIF-2 α . Активность HIFs контролируется доменами пролил-4-гидроксилазы (PHD), которые действуют как кислородные датчики. При нормальных концентрациях кислорода ферменты PHD гидроксилируют субъединицу HIF- α , что приводит к её быстрой деградации. При более низких концентрациях кислорода активность HIF-PH снижается и происходит накопление HIF- α , что приводит к повышению уровня ЭПО и его рецептора и снижению уровня гепсидина, что в конечном счёте увеличивает доступность железа и эритропоэз [11].

Аналогичные эффекты наблюдались при гипоксии на большой высоте. В исследовании здоровых добровольцев, подвергшихся воздействию высокогорья (3400—5400 м над уровнем моря), гипоксия вызывала заметное угнетение продукции гепсидина, которое, как оказалось, было результатом комбинированного действия гипоксии, вызванного повышенным эритропоэзом и истощением запасов железа [12].

Эритропоэз. Повышенный уровень эритропоэза, видимо, угнетает экспрессию гепсидина, что позволяет повысить биодоступность железа для удовлетворения возросших потребностей в продукции красных кровяных телец. Установлено, что эритроферрон (ERFE), относительно новый гормон, идентифицированный в 2014 г., регулирует обмен железа, снижая уровень гепсидина в периоды стрессового эритропоэза [13]. Этот белок считается долгожданным эритроидным фактором, который ингибирует гепсидин при повышенной эритропоэтической активности и может способствовать патогенезу железодефицитных анемий. L. Kautz и соавт. [13] показали на моделях животных, что кровотечение или введение ЭПО приводят к высвобождению из эритробластов эритроферрона, который действует непосредственно на гепатоциты для подавления продукции гепсидина [13]. При неэффективном эритропоэзе ERFE, секретируемый в массовых количествах возросшим числом предшественников эритроидов, может подавлять сигнал накопления железа и блокировать производство гепсидина [13, 14].

Эритропоэзстимулирующие агенты (ЭСА) широко используются для лечения анемии при ХБП. ЭСА значительно снижают уровни сывороточного гепсидина и ферритина, что приводит к эффективному эритропоэзу и высвобождению накопленного железа [15]. H. Honda и соавт. [16] исследовали связь между ERFE и биомаркерами метаболизма железа у пациентов с гемодиализом и обнаружили, что уровни ERFE были связаны обратной зависимостью с уровнями гепсидина и ферритина и положительно коррелировали с растворимым рецептором трансферрина. Авторы также показали, что использование ЭСА повышает уровни ERFE, снижает содержание гепсидина и способствует мобилизации железа из его депо во время эритропоэза.

Анемия при ХБП. Анемия — наиболее раннее и частое осложнение ХБП, и по мере прогрессирования почечной недостаточности выраженность её возрастает. Анемия у пациентов с почечной недостаточностью обуславливает низкое качество жизни и высокие показа-

тели заболеваемости, что подтверждается ростом числа госпитализаций и эпизодов сердечно-сосудистых заболеваний, включая гипертрофию левого желудочка, сердечную недостаточность и более высокую смертность от неблагоприятных сердечных событий [17, 18].

Анемия при ХБП, как правило, нормохромная и нормоцитарная и, как полагают, является следствием двух основных причин — недостаточного продуцирования ЭПО почками и снижением абсорбции и доступности железа. При ХБП дефицит железа может быть как абсолютным (низкие уровни запасов железа и его концентрации в циркулирующей крови), так и функциональным (низкий уровень циркулирующего железа при нормальных его запасах в организме), причем обе формы приводят к железодефицитному эритропоэзу с развитием почечной анемии, а также к пониженной чувствительности к ЭСА [19].

Полагают, что снижение абсорбции и биодоступности железа является следствием чрезмерного производства гепсидина [20], частично обусловленного уменьшением почечного клиренса [21] и частично — ответом на повышенную продукцию при ХБП интерлейкина-6 или других провоспалительных цитокинов [22, 23]. ХБП, как правило, ассоциируется с хроническим воспалительным состоянием, в частности, повышенным уровнем в плазме интерлейкина-6, который является основным медиатором острой фазы воспалительной реакции. У пациентов с ХБП более высокие уровни интерлейкина-6 могут быть связаны с потерей функции почек, уремией и её последствиями (такими как перегрузка жидкостью и восприимчивость к инфекциям) и, возможно, с диализными факторами [24]. Избыточные уровни гепсидина способствуют нарушению поглощения пищевого железа и освобождению железа из его хранилищ в организме [25]. Снижение доступности железа происходит также из-за удержания железа в макрофагах и гепатоцитах, что, с одной стороны, повышает запасы железа, но с другой — снижает уровень сывороточного железа и насыщения трансферрина (функциональный дефицит железа), вызывая анемию даже при наличии адекватных запасов железа, в отличие от истинного дефицита железа.

Кроме того, предложены возможные дополнительные механизмы патогенеза анемии при ХБП, включая сокращение продолжительности жизни эритроцитов, дефицит питательных веществ (фолат и В₁₂) вследствие анорексии, потери крови, связанные с гемодиализом (остатки крови в экстракорпоральном корпусе, кровотечения из мест пункции, взятие крови на анализы), а также скрытые кровопотери — кровотечения в желудочно-кишечном тракте из-за дисфункции тромбоцитов, отчасти обусловленной уремией [26].

В последнее время наблюдается интерес к витамину D и его ассоциации с анемией. Первоначально это было связано с противовоспалительным и проэритропоэтическим действием витамина D [27]. В настоящее время данные свидетельствуют о том, что витамин D действительно может модулировать гомеостаз железа через продукцию гепсидина, причём исследование показало, что 1,25-дигидроксиколекальциферол непосредственно ингибирует экспрессию гепсидина путём связывания рецептора витамина D с геном HAMP (Hepcidin antimicrobial peptide), кодирующим гепсидин [28].

Современное лечение почечной анемии. В настоящее время основой терапии почечной анемии является внутривенное введение препаратов железа и ЭСА. Однако

данный подход, несмотря на высокую эффективность, имеет и негативные стороны, которые будут рассмотрены ниже.

Риск-профиль терапии железом. В организме человека отсутствуют физиологические механизмы выведения железа, вследствие чего нарушение механизмов регуляции гомеостаза железа, его избыточное всасывание или парентеральное поступление быстро приводят к перегрузке железом, которая может иметь катастрофические последствия.

Что касается введения железа во время эпизодов острой инфекции или воспаления, которое приводит к повышенным уровням ферритина в сыворотке, мнения исследователей едины в том, что в таких случаях следует немедленно прекращать лечение железом во избежание дальнейшей пролиферации микроорганизмов, поскольку было показано, что перегрузка железом связана с более тяжёлыми последствиями при инфекционных заболеваниях, таких как малярия, туберкулез и ВИЧ [29—31]. Кроме того, установлено, что избыточное содержание железа сопряжено с развитием окислительного стресса [32] и связано с патогенезом ряда других заболеваний, таких как гемохроматоз [33], сахарный диабет, нейродегенеративные и сердечно-сосудистые патологии [34—36]. Так, например, железо обнаружено в атеросклеротических бляшках человека [37], а также имеются сведения о том, что свободное железо может играть роль в дестабилизации бляшки после кровоизлияния внутрь неё [38]. И наконец, остаются неясными долгосрочные эффекты высокодозной терапии железом. Всё перечисленное выше даёт основание сделать заключение о том, что уже давно назрела необходимость проведения больших рандомизированных контролируемых исследований в популяции больных ХБП с тем, чтобы оценить эффективность повторных инфузий железа в отношении долгосрочной безопасности, смертности и заболеваемости. В отсутствие чётких целевых значений для сывороточного ферритина и трансферрина врачи продолжают принимать в каждом конкретном случае индивидуальное решение при выборе наилучшего варианта лечения своих пациентов препаратами железа.

Риск-профиль терапии ЭСА. Особое значение при проведении терапии с помощью ЭСА имеет целевой уровень гемоглобина. В ряде клинических испытаний была предпринята попытка оценки того, какие преимущества может дать полноценная коррекция анемии по сравнению с частичной. Так, в 2006 г. два крупных рандомизированных контрольных исследования у пациентов с ХБП показали, что полная коррекция анемии по сравнению с частичной не снижает частоту сердечно-сосудистых событий [39] или даже повышает риск развития первичных комбинированных сердечно-сосудистых конечных точек [40]. В исследовании TREAT у диабетиков не выявлено положительного влияния полной коррекции анемии на выживаемость пациентов, в то же время достижение целевой концентрации гемоглобина в 13 г/дл было связано с повышением риска развития инсульта и гипертензии, а также венозных и артериальных тромбоэмболических событий [41]. В связи с этим большинство экспертов считают оптимальным целевой уровень Hb 110 г/л (11 г/дл), который позволяет избежать неконтролируемого роста концентрации Hb, продолжающегося после отмены препарата.

Другим ограничением терапии ЭСА является то, что она также требует регулярных инъекций (либо под-

кожных — для пациентов с ХБП и перитонеальным диализом, либо внутривенных — для пациентов с гемодиализом). ЭСА, особенно в высоких дозах, оказывают побочное воздействие на другие типы клеток, экспрессирующих рецепторы ЭПО, включая эндотелиальные клетки. Это приводит к таким неблагоприятным последствиям, как гипертензия [42], гиперплазия интимы (особенно в условиях воспаления) [43] и рост опухоли [44]. К другим недостаткам относится развитие резистентности к ЭСА (которое может произойти у 10—20% пациентов с терминальной стадией заболевания почек). Пациенты, нуждающиеся в повышенных дозах ЭСА, — это больные с сопутствующими инфекционными, воспалительными или злокачественными заболеваниями, приводящими к относительной резистентности к ЭСА, что может способствовать повышению смертности [45].

Учитывая высокую стоимость и потенциальные недостатки применения ЭСА, дальнейшее выяснение молекулярных механизмов анемии при ХБП и разработка более целенаправленных и безопасных методов лечения почечной анемии приобретают приоритетное значение.

В поисках новых методов лечения

Пентоксифиллин. В связи с тем, что воспаление вызывает повышение уровней гепсидина и может способствовать развитию резистентности к ЭСА, исследователи предположили, что пентоксифиллин может частично корректировать уровни провоспалительных цитокинов при ХБП, что приведёт к улучшению процессов утилизации железа и эритропоэза. Ранее было показано, что препарат обладает противовоспалительными свойствами (антиапоптотическим, антиоксидантным, анти-ФНО- α и анти-ИФН- γ) [46—48]. В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании HERO (Handling Erythropoietin Resistance with Oxpentifylline) D. Johnson и соавт. [49] изучали влияние пентоксифиллина на ЭСА-резистентную анемию у 53 пациентов с IV—V стадиями ХБП (включая пациентов с диализом). Хотя пентоксифиллин не приводил к существенному изменению степени гипочувствительности к ЭСА, он значительно повышал среднюю концентрацию гемоглобина у больных по сравнению с контрольной группой. В рамках этого же исследования в небольшой подгруппе пациентов при оценке влияния пентоксифиллина на концентрацию гепсидина в сыворотке не было обнаружено значимой разницы в его уровне у пациентов, получавших препарат, по сравнению с получавшими плацебо. В другом небольшом неконтролируемом пилотном исследовании ($n = 14$) пентоксифиллин снижал концентрацию интерлейкина-6 и повышал уровень гемоглобина у больных с IV—V стадиями ХБП невоспалительной этиологии [50]. В то же время выполненный систематический обзор и метаанализ 11 исследований не продемонстрировали убедительного эффекта пентоксифиллина на гематокрит и дозирование ЭСА [51]. Таким образом, вопрос эффективности использования данного препарата при почечной анемии остаётся открытым, и ответ на него может быть получен лишь после проведения более крупных рандомизированных исследований.

Ингибиторы HIF-PH. Роль гипоксии в регуляции гепсидина была кратко изложена выше. Низкомолекулярные ингибиторы пролилгидроксилазы (PHI, prolyl-hydroxylase inhibitors) имитируют реакцию на клеточное снижение уровней кислорода, повышают уровни HIF и тем самым увеличивают продукцию ЭПО, способствуя развитию эритропоэза. Эти препараты в настоящее вре-

мя находятся на различных этапах клинических испытаний по оценке их эффективности при почечной анемии.

Один из таких агентов *goxadustat*, пероральный ингибитор HIF-PH, при испытании у 60 пациентов с диализом в ходе фазы 2 клинических испытаний повышал в течение 7 нед его применения уровень гемоглобина на 2,0 г/л независимо от исходного уровня насыщения железом, содержания С-реактивного белка, режима приёма препаратов железа или метода диализа. Кроме того, он снижал концентрацию гепсидина в сыворотке, а также путем ингибирования HIF-PH приводил к повышению уровня HIF и стимулировал эритропоэз [52].

Совсем недавно Р.Е. Pergola и соавт. [53] изучали влияние препарата *vadadustat* по сравнению с плацебо у 210 пациентов без диализного лечения с III—V стадиями ХБП в 20-недельном многоцентровом исследовании фазы 2b клинических испытаний. Исследователи показали, что 55% пациентов из группы, получавшей *vadadustat*, достигли первичной конечной точки (достижение или поддержание среднего уровня гемоглобина более 11 г/дл в течение последних 2 нед лечения или повышение концентрации гемоглобина до 1,2 г/дл и более по сравнению с исходным уровнем) по сравнению с 10% в группе плацебо. Препарат повышал и поддерживал уровень гемоглобина, существенно увеличивал как ретикулоцитарную, так и общую способность к связыванию железа и значительно снижал уровни сывороточного гепсидина и ферритина.

Подобные небольшие доклинические и клинические исследования продемонстрировали также некоторые плейотропные эффекты данного класса препаратов (*molidustat* корректировал анемию в исследованиях на крысах, а также способствовал нормализации кровяного давления, *daprodustat* снижал уровень холестерина) [54, 55]. Преимущества этого нового класса лекарственных средств включают возможность перорального введения, низкую иммуногенность, стабильность продукта и, возможно, более низкие затраты, а также потенциальные благоприятные сердечно-сосудистые эффекты [56].

Вне зависимости от того, насколько эффективна РНИ-терапия при лечении почечной анемии по сравнению с традиционной ЭСА-терапией, её теоретически возможные побочные эффекты должны быть оценены в ходе клинических испытаний. К ним в первую очередь можно отнести потенциальную возможность: 1) повышения продукции сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), который является HIF-регулируемым ангиогенным фактором роста, что может способствовать развитию васкулопатий и прогрессированию опухолевого роста [57]; 2) развития лёгочной и системной гипертензии, поскольку HIF участвует в регуляции тонуса сосудов [58, 59].

Антагонисты гепсидина. В настоящее время в процессе разработки находятся несколько препаратов, которые могут противодействовать гепсидину. Это антитела против гепсидина и антикалина — искусственные человеческие белки, которые могут связывать специфические молекулы-мишени.

K.S. Cooke и соавт. [60] установили повышение уровня гемоглобина на 1,5 г/дл в течение 1 нед после инъекций антител против гепсидина на гуманизированных моделях мыши, где эндогенный мышинный гепсидин был заменён человеческим гепсидином, а воспаление индуцировано с помощью убитых нагреванием *Brucella abortus*. Наибольший эффект был получен при сочета-

нии ЭСА и антигепсидиновых антител: данная комбинация увеличивала концентрацию гемоглобина более чем на 3 г/дл через 1 нед эксперимента по сравнению с контрольными мышами, которым вводили только антитела. Улучшение показателей гемоглобина, по мнению авторов, произошло в результате повышения уровней железа в сыворотке крови и улучшения гемоглобинизации предшественников эритроидных клеток. При этом воспалительные реакции у этих мышей не претерпели существенных изменений.

Применение антикалина *PRS-080#022* (антагонист гепсидина) в нарастающих дозах у 48 здоровых мужчин снижал уровни гепсидина и увеличивал насыщение сыворотки железом и трансферрином без значительных побочных эффектов [61]. Полученные положительные результаты стали основанием для американской компании «Pieris Pharmaceuticals» для продолжения испытаний данного антагониста гепсидина *PRS-080#022*, но уже у пациентов с диализом в фазе 1b плацебо-контролируемого исследования.

Витамин D. Недавние исследования показали, что концентрация витамина D обратно пропорциональна уровню гепсидина и положительно связана с концентрациями гемоглобина и железа [62, 63]. S. Zughaier и соавт. [64] продемонстрировали *in vitro*, что витамин D связан с уменьшением продукции прогепсидиновых цитокинов, таких как IL-6 и IL-1β. В поисковом исследовании *in vivo* 38 пациентов с ХБП на ранней стадии (2/3) получали в течение 3 мес высокие дозы перорального витамина D₃ по сравнению с группой плацебо. При этом изменение концентрации 25-гидроксихолекальциферола в сыворотке крови в ходе исследования было обратно пропорционально изменению уровня гепсидина. Эти данные имеют важное значение, поскольку подавляющее большинство пациентов с ХБП имеют дефицит витамина D. В связи с этим коррекция уровней витамина D в качестве вспомогательной терапии анемии является привлекательной, учитывая недорогую стоимость, доступность, благоприятный профиль безопасности и потенциал снижения зависимости от других, более дорогих, методов лечения.

Блокаторы MIR-122. Совсем недавно M. Rivkin и соавт. [65] установили механизм, посредством которого воспаление способствует развитию анемии. Исследователи обнаружили, что инъекция липополисахарида мышам приводит к экспрессии микроРНК122 (MIR122) в печени, которая в дальнейшем секретируется в кровоток. Повышенные уровни MIR122 были найдены также в почках. После этого авторы инъекцировали MIR122 мышам, которым ранее вводили фенилгидразин. Последний вызывал лизис эритроцитов, что приводило к гемолитической анемии и увеличению производства эритропоэтина у мышей. Однако у мышей, получавших инъекции MIR122, уровни ЭПО в плазме были значительно снижены. В то же время блокада экспрессии MIR122 посредством инъекции мышам антагониста олигонуклеотида MIR122 повышала уровни эритропоэтина, ретикулоцитов и гемоглобина в крови. Авторы заявляют, что блокада экспрессии MIR122 могла бы стать новым подходом к лечению анемии, ассоциированной с воспалением, существенно уменьшив развитие или прогрессирование анемии без рисков, характерных для рекомбинантного эритропоэтина.

Заключение. Печатающиеся достижения на пути к изучению патофизиологии анемии при ХБП, связанные

с открытием регулятора гомеостаза железа гепсидина и механизмов кислородзависимой регуляции эритропоэза, а также более глубоким пониманием взаимосвязей между эритропоэтином, железом и хроническим воспалением, открыли широкий простор для поиска новых, более физиологичных и безопасных фармакологических средств, направленных на коррекцию анемии при ХБП. В последние годы разработаны и уже проходят клинические испытания новые агенты с различными механизмами терапевтического действия. Хотя первоначальные результаты испытаний и свидетельствуют об эффективности данных препаратов, тем не менее предстоит ещё долгосрочные клинические исследования по оценке их безопасности. В случае успешного завершения этих испытаний они могут не только снизить нашу зависимость от железа и ЭСА, но и обеспечить более безопасную и менее дорогостоящую терапию почечной анемии.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Beutler E., Hoffbrand A.V., Cook J.D. Iron deficiency and overload. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* 2003; 2003(1): 40—61.
2. Park C.H., Valore E.V., Waring A.J., Ganz T. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J. Biol. Chem.* 2001; 276(11): 7806—10.
3. Ramey G., Deschemin J.C., Durel B., Canonne-Hergaux F., Nicolas G., Vaulont S. Hepcidin targets ferroportin for degradation in hepatocytes. *Haematologica.* 2010; 95(3): 501—4.
4. De Domenico I., Zhang T.Y., Koenig C.L., Branch R.W., London N., Lo E. et al. Hepcidin mediates transcriptional changes that modulate acute cytokine-induced inflammatory responses in mice. *J. Clin. Invest.* 2010; 120(7): 2395—2405.
5. Core A.B., Canali S., Babitt J.L. Hemojuvelin and bone morphogenetic protein (BMP) signaling in iron homeostasis. *Front Pharmacol.* 2014; 5: 104.
6. Corradini E., Meynard D., Wu Q., Chen S., Ventura P., Pietrangeli A. et al. Serum and liver iron differently regulate the bone morphogenetic protein 6 (BMP6)-SMAD signaling pathway in mice. *Hepatology.* 2011; 54(1): 273—84.
7. Bridle K.R., Frazer D.M., Wilkins S.J., Dixon J.L., Purdie D.M., Crawford D.H. et al. Disrupted hepcidin regulation in HFE-associated haemochromatosis and the liver as a regulator of body iron homeostasis. *Lancet.* 2003; 361(9358): 669—73.
8. Nemeth E., Rivera S., Gabayan V., Keller V., Taudorf S., Pedersen B.K. et al. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J. Clin. Invest.* 2004; 113(9): 1271—6.
9. Besson-Fournier C., Latour C., Kautz L., Bertrand J., Ganz T., Roth M.P. 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(2): 431—9.
10. Nicolas G., Chauvet C., Viatte L., Danan J.L., Bigard X., Devaux I. et al. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation. *J. Clin. Invest.* 2002; 110(7): 1037—44.
11. Liu Q., Davidoff O., Niss K., Haase V.H. Hypoxia-inducible factor regulates hepcidin via erythropoietin-induced erythropoiesis. *J. Clin. Invest.* 2012; 122(12): 4635—44.
12. Piperno A., Galimberti S., Mariani R., Pelucchi S., Ravasi G., Lombardi C. et al. Modulation of hepcidin production during hypoxia-induced erythropoiesis in humans in vivo: Data from the HIGHCARE project. *Blood.* 2011; 117(10): 2953—9.
13. Kautz L., Jung G., Valore E.V., Rivella S., Nemeth E., Ganz T. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. *Nat. Genet.* 2014; 46(7): 678—84.
14. Kautz L., Nemeth E. Molecular liaisons between erythropoiesis and iron metabolism. *Blood.* 2014; 124(4): 479—82.
15. Onuma S., Honda H., Kobayashi Y., Yamamoto T., Michihata T., Shibagaki K. et al. Effects of long-term erythropoiesis-stimulating agents on iron metabolism in patients on hemodialysis. *Ther. Apher. Dial.* 2015; 19(6): 582—9.
16. Honda H., Kobayashi Y., Onuma S., Shibagaki K., Yuza T., Hirao K. et al. Associations among erythroferrone and biomarkers of erythropoiesis and iron metabolism, and treatment with long-term erythropoiesis-stimulating agents in patients on hemodialysis. *PLoS One.* 2016; 11(3): e0151601.
17. McClellan W.M., Flanders W.D., Langston R.D., Jurkovic Z., Presley R. Anemia and renal insufficiency are independent risk factors for death among patients with congestive heart failure admitted to community hospitals: A population-based study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002; 13(7): 1928—36.
18. Astor B.C., Arnett D.K., Brown A., Coresh J. Association of kidney function and hemoglobin with left ventricular morphology among African Americans: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am. J. Kidney Dis.* 2004; 43(5): 836—45.
19. Panwar B., Gutierrez O.M. Disorders of iron metabolism and anemia in chronic kidney disease. *Semin Nephrol.* 2016; 36(4): 252—61.
20. Kuragano T., Shimonaka Y., Kida A., Furuta M., Nanami M., Otaki Y. et al. Determinants of hepcidin in patients on maintenance hemodialysis: Role of inflammation. *Am. J. Nephrol.* 2010; 31(6): 534—40.
21. Zaritsky J., Young B., Wang H.J., Westerman M., Olbina G., Nemeth E. et al. Hepcidin — a potential novel biomarker for iron status in chronic kidney disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 4(6): 1051—6.
22. Milward E.A., Trinder D., Wilcox C.E., Britton R.S., Ramm G.A., Olynyk J.K. Is HFE involved in increased hepcidin expression and hypoferrremia in inflammation and anemia of chronic disease? *Hepatology.* 2005; 41(4): 936—8.
23. Eleftheriadis T., Liakopoulos V., Antoniadi G., Kartsios C., Stefanidis I. The role of hepcidin in iron homeostasis and anemia in hemodialysis patients. *Semin Dial.* 2009; 22(1): 70—7.
24. Pecoito-Filho R., Lindholm B., Axelsson J., Stenvinkel P. Update on interleukin-6 and its role in chronic renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003; 18(6): 1042—5.
25. Babitt J.L., Lin H.Y. Molecular mechanisms of hepcidin regulation: Implications for the anemia of CKD. *Am. J. Kidney Dis.* 2010; 55(4): 726—41.
26. Vos F.E., Schollum J.B., Coulter C.V., Doyle T.C., Duffull S.B., Walker R.J. Red blood cell survival in long-term dialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* 2011; 58(4): 591—8.
27. Alon D.B., Chaimovitz C., Dvilansky A., Lugassy G., Douvdevani A., Shany S. et al. Novel role of 1,25(OH)₂D₃ in induction of erythroid progenitor cell proliferation. *Exp. Hematol.* 2002; 30(5): 403—9.
28. Bacchetta J., Zaritsky J.J., Sea J.L., Chun R.F., Lisse T.S., Zavala K. et al. Suppression of iron-regulatory hepcidin by vitamin D. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2014; 25(3): 564—72.
29. Sazawal S., Black R.E., Ramsan M., Chwaya H.M., Stoltzfus R.J., Dutta A. et al. Effects of routine prophylactic supplementation with iron and folic acid on admission to hospital and mortality in preschool children in a high malaria transmission setting: Community-based, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2006; 367(9505): 133—43.
30. Boelaert J.R., Vandecasteele S.J., Appelberg R., Gordeuk V.R. The effect of the host's iron status on tuberculosis. *J. Infect. Dis.* 2007; 195(12): 1745—53.
31. McDermid J.M., Jaye A., Schim van der Loeff M.F., Todd J., Bates C., Austin S. et al. Elevated iron status strongly predicts mortality in West African adults with HIV infection. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2007; 46(4): 498—507.
32. Druke T., Witko-Sarsat V., Massy Z., Descamps-Latscha Z., Guerin A.P., Marchais S.J. et al. Iron therapy, advanced oxidation protein products, and carotid artery intima-media thickness in end-stage renal disease. *Circulation.* 2002; 106(17): 2212—7.
33. Barany P., Eriksson L.C., Hulcrantz R., Pettersson E., Bergstrom

- J. Serum ferritin and tissue iron in anemic dialysis patients. *Miner Electrolyte Metab.* 1997; 23(3—6): 273—6.
34. Hentze M.W., Muckenthaler M.U., Andrews N.C. Balancing acts: Molecular control of mammalian iron metabolism. *Cell.* 2004; 117(3): 285—97.
35. Saeed O., Otsuka F., Polavarapu R., Karmali V., Weiss D., Davis T. et al. Pharmacological suppression of hepcidin increases macrophage cholesterol efflux and reduces foam cell formation and atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2012; 32(2): 299—307.
36. Wilson J.G. Iron and glucose homeostasis: New lessons from hereditary haemochromatosis. *Diabetologia.* 2006; 49(7): 1459—61.
37. Stadler N., Lindner R.A., Davies M.J. Direct detection and quantification of transition metal ions in human atherosclerotic plaques: Evidence for the presence of elevated levels of iron and copper. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004; 24(5): 949—54.
38. Finn A.V., Nakano M., Polavarapu R., Karmal V., Saeed O., Zhao X. et al. Hemoglobin directs macrophage differentiation and prevents foam cell formation in human atherosclerotic plaques. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 59(2): 166—77.
39. Drueke T.B., Locatelli F., Clyne N., Eckardt K.U., Macdougall I.C., Tsakiris D. et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355(20): 2071—84.
40. Singh A.K., Szczech L., Tang K.L., Barnhart H., Sapp S., Wolfson M. et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355(20): 2085—98.
41. Winkelmayer W.C. Against TREATing all patients alike: Lessons from an FDA advisory committee meeting. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; 22(1): 1—2.
42. Liu Y., Xu Y., Thilo F., Friis U.G., Jensen B.L., Scholze A. et al. Erythropoietin increases expression and function of transient receptor potential canonical 5 channels. *Hypertension.* 2011; 58(2): 317—24.
43. Janmaat M.L., Heerkens J.L., de Bruin A.M., Klous A., de Waard V., de Vries C.J. Erythropoietin accelerates smooth muscle cell-rich vascular lesion formation in mice through endothelial cell activation involving enhanced PDGF-BB release. *Blood.* 2010; 115(7): 1453—60.
44. Hedley B.D., Allan A.L., Xenocostas A. The role of erythropoietin and erythropoiesis-stimulating agents in tumor progression. *Clin. Cancer Res.* 2011; 17(20): 6373—80.
45. Hung S.C., Lin Y.P., Tarnag D.C. Erythropoiesis-stimulating agents in chronic kidney disease: What have we learned in 25 years? *J. Formos Med. Assoc.* 2014; 113(1): 3—10.
46. Freitas J.P., Filipe P.M. Pentoxifylline. A hydroxyl radical scavenger. *Biol. Trace Elem. Res.* 1995; 47(1—3): 307—11.
47. Bienvenu J., Doche C., Gutowski M.C., Lenoble M., Lepape A., Perdrix J.P. Production of proinflammatory cytokines and cytokines involved in the TH1/TH2 balance is modulated by pentoxifylline. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1995; 25(Suppl. 2): S80—4. PMID:8699868.
48. Benbernou N., Esnault S., Potron G., Guenounou M. Regulatory effects of pentoxifylline on T-helper cell-derived cytokine production in human blood cells. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1995; 25(Suppl. 2): S75—9. (PMID:8699867).
49. Johnson D.W., Pascoe E.M., Badve S.V., Dalziel K., Cass A., Clarke P. et al. A randomized, placebo-controlled trial of pentoxifylline on erythropoiesis-stimulating agent hyporesponsiveness in anemic patients with CKD: The Handling Erythropoietin Resistance with Oxpentifylline (HERO) trial. *Am. J. Kidney Dis.* 2015; 65(1): 49—57.
50. Ferrari P., Mallon D., Trinder D., Olynyk J.K. Pentoxifylline improves haemoglobin and interleukin-6 levels in chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton).* 2010; 15(3): 344—9.
51. Bolignano D., D'Arrigo G., Pisano A., Coppolino G. Pentoxifylline for anemia in chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015; 10(8): e0134104.
52. Besarab A., Chernyavskaya E., Motylev I., Shutov E., Kubar L.M., Gurevich K. et al. Roxadustat (FG-4592): Correction of anemia in incident dialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2016; 27(4): 1225—33.
53. Pergola P.E., Spinowitz B.S., Hartman C.S., Maroni B.J., Haase V.H. Vadadustat, a novel oral HIF stabilizer, provides effective anemia treatment in nondialysis-dependent chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2016; 90(5): 1115—22.
54. Flamme I., Oehme F., Ellinghaus P., Jeske M., Keldenich J., Thuss U. Mimicking hypoxia to treat anemia: HIF-stabilizer BAY 85-3934 (Molidustat) stimulates erythropoietin production without hypertensive effects. *PLoS One.* 2014; 9(11): e111838.
55. Holdstock L., Meadowcroft A.M., Maier R., Johnson B.M., Jones D., Rastogi A. et al. Four-week studies of oral hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitor GSK1278863 for treatment of anemia. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2016; 27(4): 1234—44.
56. Maxwell P.H., Eckardt K.U. HIF prolyl hydroxylase inhibitors for the treatment of renal anaemia and beyond. *Nat. Rev. Nephrol.* 2016; 12(3): 157—68.
57. Krock B.L., Skuli N., Simon M.C. Hypoxia-induced angiogenesis: Good and evil. *Genes Cancer.* 2011; 2(12): 1117—33.
58. Kapitsinou P.P., Rajendran G., Astleford L., Michael M., Schonfeld M.P., Fields T. et al. The endothelial prolyl-4-hydroxylase domain 2/ hypoxia-inducible factor 2 axis regulates pulmonary artery pressure in mice. *Mol. Cell Biol.* 2016; 36(10): 1584—94.
59. Semenza G.L. Oxygen sensing, hypoxia-inducible factors, and disease pathophysiology. *Annu. Rev. Pathol.* 2014; 9: 47—71.
60. Cooke K.S., Hinkle B., Salimi-Moosavi H., Foltz I., King C., Rathanaswami P. et al. A fully human anti-hepcidin antibody modulates iron metabolism in both mice and nonhuman primates. *Blood.* 2013; 122(17): 3054—61.
61. Moebius U., Feuerer W., Fenzl E., Swelm R., Swinkels D.W., Hohlbaum A. A Phase I Study Investigating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamic activity of the Hepcidin Antagonist PRS-080#022. Results from a Randomized, Placebo Controlled, Double-Blind Study Following Single Administration to Healthy Subjects. *Blood.* 2015; 126(23): 536.
62. Carvalho C., Isakova T., Collerone G., Olbina G., Wolf M., Westerman M. et al. Hepcidin and disordered mineral metabolism in chronic kidney disease. *Clin. Nephrol.* 2011; 76(2): 90—8.
63. Icardi A., Paoletti E., De Nicola L., Mazzaferro S., Russo R., Cozzolino M. Renal anaemia and EPO hypo responsiveness associated with vitamin D deficiency: The potential role of inflammation. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013; 28(7): 1672—9.
64. Zughair S.M., Alvarez J.A., Sloan J.H., Konrad R.J., Tangpricha V. The role of vitamin D in regulating the iron-hepcidin-ferroportin axis in monocytes. *J. Clin. Transl. Endocrinol.* 2014; 1(1): e19—e25.
65. Rivkin M., Simerzin A., Zorde-Khvaleyevsky E., Chai C., Yuval J.B., Rosenberg N. et al. Inflammation-Induced Expression and Secretion of MicroRNA122 Leads to Reduced Blood Levels of Kidney-Derived Erythropoietin and Anemia. *Gastroenterology.* 2016; 151: 999—1010.

Поступила 17.07.17

Принята к печати 21.07.17