

47–50.

4. *Патаян АВ, Савенкова НД.* Клиническая нефрология детского возраста. СПб.: Сотис, 1997: 718.

5. *Тареева ИЕ, Шилов ЕМ.* Современные представления о гломерулонефрите. Рус. мед. журн., 1997; 15; 23: 1516–1525.

6. *Niimi K, Ide K, Tsuru N.* Five cases of acute poststreptococcal glomerulonephritis with acute renal failure and nephrotic syndrome. Nippon. Jinzo Gakkai Sh 2002; 44; 1: 29–33.

7. *Olouwa WA.* Systemic complications of acute glomerulonephritis in Nigerian children. J Niger Postgrad Med 2002; 9; 2: 83–87.

8. *Shiva F, Far RR, Behjati MR.* Acute glomerulonephritis in children. JPMA 1994; 44; 5: 116–118.

9. *Sotsiou F, Dimitriadis G, Liapis H.* Diagnostic dilemmas in atypical postinfectious glomerulonephritis. Semin Diagn Pathol 2002;

19; 3: 146–159.

10. *Tasic V, Polenakovic M, Cakalarovski K.* et al. Progression of crescentic poststreptococcal glomerulonephritis to terminal uremia: twelve years after recovery from acute episode. Nephron 1998; 79; 4: 496–498.

11. *Williams W.* Poststreptococcal glomerulonephritis: How important is it as a cause of chronic renal diseases. Transplant Proc 1987; 19; 2: 97–100.

12. *Wong W, Morris M.C.* Cerebral vasculitis in a child following post-streptococcal glomerulonephritis. J Paediatr Child Health 2001; 37; 6: 597–599.

Использование венофера для лечения анемии при хронической почечной недостаточности

Л.С. Бирюкова, Н.Д. Федорова, В.В. Кирхман, А.И. Ушакова, Н.А. Томила
Городской нефрологический центр, городская клиническая больница № 52,
НИИ трансплантологии и искусственных органов МЗ РФ, г. Москва

The Treatment of the anaemia in patients with chronic renal failure with erythropoietin and intravenous ferric saccharate

L.S. Birioukova, N.D. Fedorova, V.V. Kirchman, A.I. Ushakova, N.A. Tomilina

Ключевые слова: анемия, хроническая почечная недостаточность, эритропоэтин, венофер.

Ретроспективное исследование выполнено у 59 гемодиализных пациентов, получающих препараты эритропоэтина с целью коррекции анемии. 16 больных в течение 2–3 месяцев получали венофер. Оказалось, что повышение гемоглобина отмечено только на фоне внутривенного введения железа.

A retrospective study includes 59 hemodialysis patients receiving EPO for treatment of the anaemia. 16 patients were added venofer (ferric saccharate). IV Iron has been shown to increase Hb levels in hemodialysis patients with both low and adequate ferritin levels and to have economic effect.

В настоящее время общепризнанно, что важнейшим патогенетическим механизмом анемии при хронической почечной недостаточности (ХПН) является дефицит эндогенного эритропоэтина (ЭПО) или диспропорциональная, не соответствующая степени анемии его выработка [1, 2, 4, 6, 7].

Эндогенный ЭПО в чистом виде был выделен немногим более 20 лет назад. Впоследствии с помощью методов генной инженерии был получен и рекомбинантный человеческий ЭПО. Таким образом, в настоящее время стала возможной не только коррекция анемии при ХПН, но даже и ее полное устранение.

Однако в ряде случаев введение ЭПО не сопровождается повышением гемоглобина (Hb), то есть наблюдается так называемая резистентность к действию ЭПО. Полагают, что наиболее важной причиной этой резистентности является дефицит железа [2, 5, 7].

Дефицит железа констатируют при снижении сывороточного ферритина до уровня ниже 100 нг/мл и

насыщении трансферрина железом менее 20%. Устранение дефицита железа сопровождается частичным повышением Hb при ХПН даже вне применения ЭПО [8].

Высокая стоимость ЭПО и возможность уменьшения его потребности при отсутствии дефицита железа явились главным мотивом одновременного использования препаратов ЭПО и железа.

Целью данного исследования явилось изучение эффективности и безопасности препарата железа венофер (являющегося гидроксид-сахарозным комплексом трехвалентного железа) при лечении анемии ХПН, а также выяснение экономической целесообразности его использования в комбинации с ЭПО.

Материалы и методы

Общая характеристика больных

Ретроспективные исследования выполнены у 59 больных с ХПН (случайная выборка), получающих лечение

Таблица 1
Показатели состояния запасов железа
у исследованных больных

Показатели	1-я группа: больные с дефицитом железа	2-я группа: больные без дефицита железа
Количество больных	25	34
Сывороточный ферритин, нг/мл	28–133 (медиана 78)	147–754 (медиана 227)
Насыщение трансферрина железом, %	14–26 (медиана 21)	14–47 (медиана 23)
Сывороточное железо, мкг/мл	9–18,8 13,06 ± 0,5* (медиана 13)	7,2–23,5 13,8 ± 0,74* (медиана 12,9)
НЬ, г/л	68–119	68–121
Количество больных с НЬ < 90 г/л	12 (48%)	19 (55,6%)

* – Среднее ± средняя ошибка средней.

гемодиализом. У всех больных имела место анемия, коррекция которой проводилась введением препаратов ЭПО в дозе в среднем 6 тыс. ЕД в неделю (терапия ЭПО продолжалась не менее 10 недель).

У всех больных было определено содержание запасов железа, и в зависимости от их состояния были выделены 2 группы.

Как показано в табл. 1, у 25 больных сывороточный ферритин находился в диапазоне от 28 до 133 нг/мл (медиана 78), насыщение железом трансферрина составляло от 14 до 32% (медиана 21). Таким образом, у этих больных можно было констатировать абсолютный дефицит железа. При этом уровень сывороточного железа у большинства из них (у 22) был в пределах нормальных значений и в среднем составлял 13,06 ± 0,5 мкг/мл. НЬ у этих больных колебался от 68 до 118 г/л и у 12 из них был ниже 90 г/л.

В отсутствие дефицита железа (34 больных) НЬ находился в том же диапазоне значений – от 68 до 121 г/л. В этой группе также примерно у половины больных НЬ был ниже 90 г/л. Показатель сывороточного железа в среднем составлял 13,8 ± 0,74 мкг/мл, то есть не отличался от значений в группе с дефицитом железа, хотя у 6 больных он и не достигал нормального уровня.

В исследование не включены больные, у которых сывороточный ферритин превышал 800 нг/мл.

Дизайн исследования

16 больных после определения состояния запасов железа и на фоне продолжающейся терапии ЭПО в течение 2–3 месяцев получили внутривенно препарат железа – венофер. В группе больных с дефицитом железа лечение венофером было проведено у 10 больных. Среди больных, у которых дефицит железа отсутствовал, препарат был применен в 6 случаях.

Доза венофера устанавливалась в соответствии с рекомендациями Chandler (2000) [3]: при выявлении

дефицита железа вводили 300 мг железа (3 ампулы венофера) в течение первой недели, а затем по 100 мг железа (1 ампула венофера) еженедельно. При содержании сывороточного ферритина от 150 до 400 нг/мл вводили 100 мг железа 1 раз в неделю. При содержании сывороточного ферритина более 400 нг/мл применяли 100 мг железа 1 раз в месяц.

Контрольную группу составили 43 больных, из которых у 15 имел место дефицит железа, а у 28 – он отсутствовал. У этих больных была продолжена терапия ЭПО, но венофер им не вводили.

Таким образом, больные исследованной и контрольной подгрупп различались лишь тем, что в опытных подгруппах больные получали венофер.

Показатели НЬ определяли 1 раз в месяц.

Изменение НЬ оценивали в абсолютных значениях и прирост в процентах.

Достоверным эффектом признавалось изменение НЬ на 10 г/л и более. Меньший прирост НЬ считался сомнительным эффектом.

Результаты исследования

Результаты исследований представлены в табл. 2.

Из 16 больных, получивших внутривенно венофер, у 11 НЬ повысился в течение 1–2–3-го месяцев наблюдения на 10 г/л и более (от 68–101 до 95–138 г/л), у 3 больных – лишь на 7–9 г/л, а у 2 больных – остался прежним (73–71–73 у одного и 82–70–75–85 г/л – у другого больного).

Ни в одном случае не отмечено побочных проявлений венофера.

Дальнейший анализ был проведен в зависимости от исходного состояния запасов железа в организме.

В группе больных с дефицитом железа на фоне введения венофера имело место статистически значимое возрастание НЬ. В то же время у больных, не получавших венофер, уровень НЬ оставался прежним (табл. 2).

Поскольку при случайном выборе больных исходный уровень НЬ у тех, кому вводился венофер, оказался значимо ниже, чем у больных контрольной группы с таким же дефицитом железа (82 ± 3,2 и 99 ± 3,0; $p < 0,01$), в последней были специально выделены больные (их оказалось 5) с уровнем НЬ ниже 90 г/л, то есть сопоставимым с таковым в 1-й группе. И у этих больных прослежена динамика НЬ (рис. 1).

Таблица 2
Динамика НЬ у исследованных больных на протяжении 3 месяцев после
определения запасов железа

Показатели	Дефицит железа		Отсутствие дефицита железа	
	венофер	без венофера	венофер	без венофера
Количество больных	10	15	6	28
Сывороточное железо	12,3 ± 0,7	13,5 ± 0,64	13,6 ± 0,6	13,8 ± 0,8
До введения венофера НЬ, г/л	68–98 82 ± 3,2	82–119 99 ± 3,0	68–109 87 ± 6,5	68–121 90 ± 2,8
На фоне введения венофера НЬ, г/л				
1 мес.	90,4 ± 5,1	100 ± 4,6	95 ± 9	92,7 ± 2,6
2 мес.	97,4 ± 5,5*	93,2 ± 4,2	101 ± 9,5	94,3 ± 2,4
3 мес.	102,1 ± 6,4*	94 ± 3,8	102 ± 9	89 ± 2,9

* – Изменение показателя статистически значимо в сравнении с показателем до введения венофера у больных с дефицитом железа.

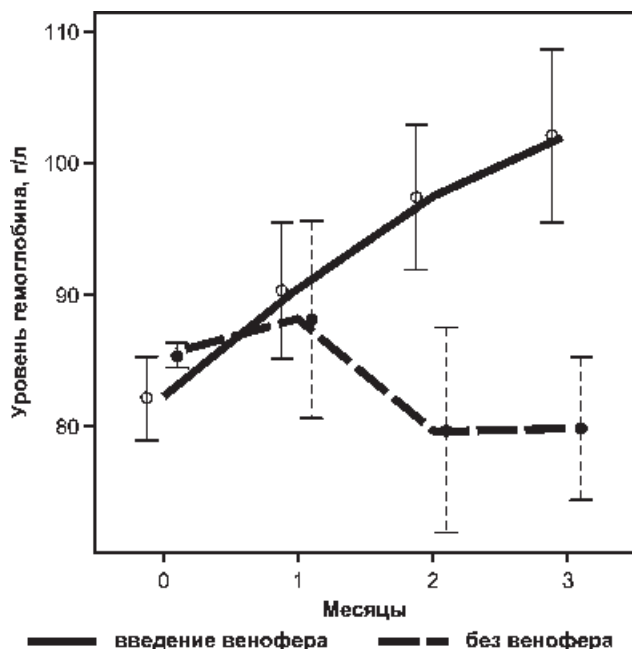


Рис. 1. Динамика уровня Hb у больных с дефицитом железа

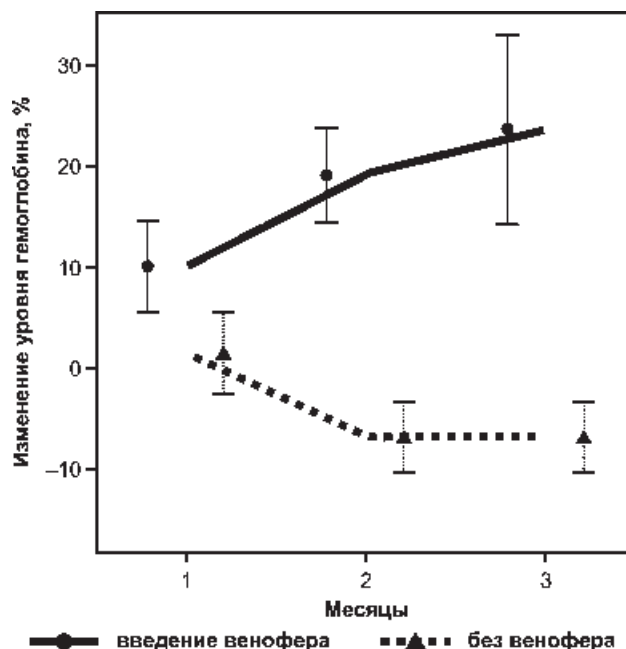


Рис. 2. Прирост Hb (в %) в группе с дефицитом железа

Как показано на рис. 1, при одинаково низком исходном уровне Hb его повышение в условиях дефицита железа наблюдалось только после введения венофера. В то же время в условиях дефицита железа лечение ЭПО было неэффективным, и уровень Hb не изменялся, если венофер не вводился.

Введение венофера у больных без дефицита железа также сопровождалось некоторым возрастанием Hb (от $87 \pm 6,5$ до 102 ± 9 г/л) (табл. 2), однако эти изменения не достигали статистической достоверности.

Учитывая различия в исходном уровне Hb, было рассчитано изменение Hb в процентах в выделенных нами подгруппах больных на протяжении 1–3-го месяцев после определения запасов железа и начала введения венофера.

Как показано в табл. 3, в группе больных с дефицитом железа статистически значимое возрастание Hb отмечалось только в случаях, когда вводили венофер. При этом к 3-му месяцу лечения венофером Hb возрастал приблизительно на 20%. В то же время в контрольной подгруппе, то есть у больных, не получавших венофер, прироста Hb не наблюдалось (рис. 2).

У больных без дефицита железа введение венофера также приводило к возрастанию Hb в среднем примерно на 17–18% в течение 2–3 мес. лечения, в то время как прироста Hb не было, если венофер не вводился (табл. 3, рис. 3).

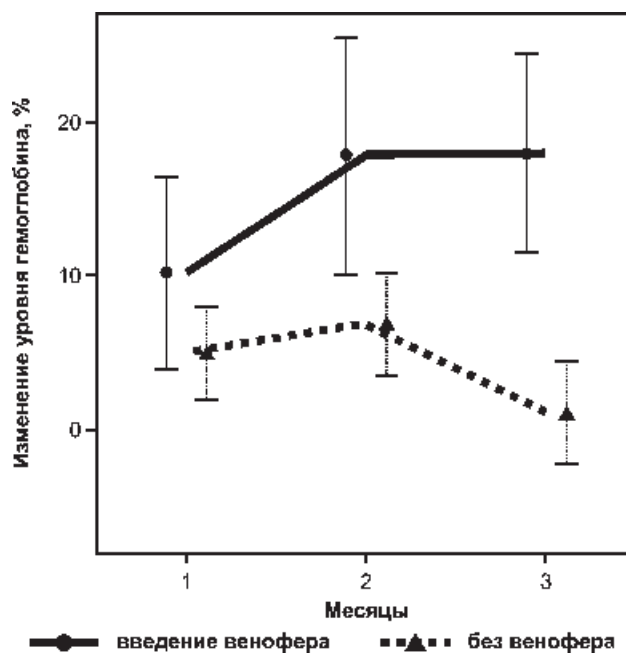


Рис. 3. Прирост Hb (в %) в группе без дефицита железа

У 5 больных повышение Hb до 124–138 г/л явилось основанием для отмены ЭПО на 2 месяца, а у 1 больного – для урежения введения ЭПО до 1 раза в 2 недели. Следует отметить, что через 2,5 месяца у всех 5 больных наблюдалось вновь снижение Hb, что заставило возобновить лечение ЭПО и венофером.

Таблица 3

Прирост Hb (в процентах) у исследованных больных

Показатели		Дефицит железа		Отсутствие дефицита железа	
		венофер	без венофера	венофер	без венофера
Количество больных		10	15	6	28
Изменение Hb (в % по отношению к исходному уровню)	1 мес.	$10,2 \pm 0,45$	$0,75 \pm 3,9$	$10,1 \pm 6,3$	$4,4 \pm 3,0$
	2 мес.	$19,3 \pm 4,6^*$	$-6,2 \pm 3,4$	$17,8 \pm 7,7$	$6,2 \pm 3,2$
	3 мес.	$23,8 \pm 9,4^*$	$-6,2 \pm 3,1$	$18 \pm 6,4$	$-0,57 \pm 3,4$

* – Статистически значимое изменение показателя по сравнению с уровнем до введения венофера.

Таким образом, данное исследование позволяет подтвердить эффективность и безопасность применения венофера. Кроме значимо-

го повышения Hb, которое позволяет предположить в дальнейшем уменьшение потребления ЭПО, у ряда больных препарат ЭПО был отменен на 2 месяца, что позволило даже в этом коротком наблюдении сэкономить 58 ампул рекормона.

Кроме того, нам хотелось подчеркнуть, что показатель сывороточного железа оказался приблизительно одинаковым ($13,06 \pm 0,5$ и $13,8 \pm 0,74$ ммоль/л; табл. 1) и при этом нормальным в группах с различным уровнем сывороточного ферритина. Иными словами, сывороточное железо недостаточно точно отражает состояние запасов железа в организме.

В качестве иллюстрации приводим клиническое наблюдение.

Больная Л., 1940 г. р. Заболевание почек в течение 38 лет, проявлялось умеренной протеинурией и позднее – присоединением артериальной гипертензии. Через 32 года наступила почечная недостаточность, проводилось лечение гемодиализом (12 часов в неделю, Kt/V 1,5). На протяжении 2001 года Hb на уровне 102–81 г/л. Выявлен дефицит железа, однако больная получала непостоянно только препараты железа внутрь и фолиевую кислоту. Тенденция к гипотонии. С октября 2001 г. начата терапия рекормоном в дозе 6000 ед. в неделю. Через 2,5 месяца лечения Hb сохранялся на уровне 85 г/л. В начале января 2002 года исследованы запасы железа: сывороточный ферритин составлял 54 нг/мл, насыщение трансферрина железом 17%, сывороточное железо было 15,8 ммоль/л. Таким образом, констатирован дефицит железа, хотя уровень сывороточного железа был нормальным. С 6.01.02 начато лечение венофером: в течение первой недели введено 300 мг железа, а затем вводили 100 мг в неделю на протяжении 2 месяцев. Продолжено лечение рекормоном в той же дозе. Через месяц отмечено повышение Hb (в феврале Hb 123 г/л, в марте Hb 120 г/л), в связи с чем в феврале уменьшена доза рекормона до 2000 ЕД в неделю, введено в течение месяца всего 4 ампулы, а в марте и апреле рекормон не вводили.

На фоне возрастания Hb отмечено повышение артериального давления и увеличение Kt/V до 2,27.

С конца апреля в отсутствие терапии рекормоном и венофером Hb понизился вновь до 94–85 г/л, что потребовало возобновления лечения рекормоном.

Заключение

Данное исследование позволяет подтвердить эффективность венофера при лечении анемии при ХПН у больных с дефицитом железа. Кажется очевидной и экономическая выгода венофера, что требует более точного изучения и расчета.

Следует также принять во внимание, что определение уровня сывороточного железа не позволяет диагностировать дефицит железа. Для выявления последнего необходимо исследование сывороточного ферритина и насыщения трансферрина железом.

Литература

1. Ермоленко В.М., Иващенко М.А. Уремия и эритропоэтин. 4: 6–15.
2. Blake P.G. Современные представления об анемии при почечной недостаточности. Нефрол. и диал. 2000; 2; 4: 247–251.
3. Chandler A. Simple and practical IV Iron protocol. 2-th National Intravenous Iron Study Day «Iron management for the millennium» 18 Jan 2000; Birmingham.
4. European Best Practice Guidelines for the management of anemia in Patients with Chronic Renal Failure. Nephrol dial Transplantation 1999; 14 (Suppl. 5): 1–50.
5. Eckardt K.U. Сердечно-сосудистые последствия почечной анемии и терапия эритропоэтином. Нефрол. и диал., 2000; 2; 3: 181–189.
6. Mac Dougal, Tucker B, Thompson J. et al. A randomized controlled study of iron supplementation in patients treated with erythropoietin. Kidn Int 1996; 50: 1694–1699.
7. Richardson D, Bartlett C, Will E.I. Optimizing Erythropoietin Therapy in Hemodialysis Patients. Am J Kidn Dis 2001; 38; 1: 109–117.
8. Currie A. Pharmacoeconomics of EPO and Iron. 1-th National Intravenous Iron Study Day «Behind the Iron Curtain» 20-th Oct. 1998; Birmingham.