УДК 616.61

ЭРИТРОПОЭТИН – МАРКЕР ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК НА ДОКЛИНИЧЕСКОЙ СТАДИИ

[1]Бородулин В.Б., [1]Бычков Е.Н., [1]Протопопов А.А., [1]Ребров А.П., [1]Шевченко О.В., [1]Нестеренко О.В., [2]Киселев А.Р., [1]Бобылева Е.В.

[1]ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, e-mail: ronikia@gmail.com;
[2]ФГБУ «Саратовский НИИ кардиологии» Минздрава России, Саратов

В работе изучена возможность использования эритропоэтина как раннего маркера хронической болезни почек (ХБП). Методы. Обследовано 72 пациента (42 % мужчин) с ХБП в возрасте 51,7 ± 13,4 лет и 10 здоровых добровольцев (50 % мужчин) в возрасте 49,6 ± 11,2 лет. Всем пациентам проводилась полная клиническая диагностика ХБП, а также определялся уровень эритропоэтина крови. Результаты. Выявлено, что уровень эритропоэтина крови у больных с 1, 2 и 3-й стадиями ХБП статистически значимо ($p < 0,05$) выше, чем у здоровых лиц. На 4-й стадии ХБП наблюдается снижение уровня эритропоэтина до уровня здоровых лиц. Заключение. Повышение уровня эритропоэтина в крови ассоциировано с развитием и прогрессированием ХБП, что может быть использовано в ранней диагностике данного заболевания.

Ключевые слова: эритропоэтин, хроническая болезнь почек, диагностика

ERYTHROPOIETIN IS A MARKER OF CHRONIC KIDNEY DISEASE AT THE PRE-CLINICAL STAGE

[1]Borodulin V.B., [1]Bychkov E.N., [1]Protopopov A.A., [1]Rebrov A.P., [1]Shevchenko O.V., [1]Nesterenko O.V., [2]Kiselev A.R., [1]Bobyleva E.V.

[1]Saratov State Medical University n.a. V.I. Rasumovsky, Saratov, e-mail: ronikia@gmail.com;
[2]Saratov Research Institute of Cardiology, Saratov

In this study, we investigated the use of erythropoietin as an early marker of chronic kidney disease (CKD). *Methods:* 72 patients with CKD (42 % male) aged 51,7 ± 13,4 years and 10 healthy subjects (50 % male) aged 49,6 ± 11,2 years were included in our study. All patients have full clinical diagnostics of CKD and blood level of erythropoietin. *Results:* It was shown that blood level of erythropoietin in patients with 1, 2 and 3rd stages of CKD was significantly ($p < 0.05$) higher than in healthy subjects. The patients with 4 stage of CKD have erythropoietin level comparable to healthy subjects. *Conclusion:* Increased erythropoietin levels in blood associated with the progression of CKD, which can be used in the early diagnosis of CKD.

Keywords: erythropoietin, chronic kidney disease, diagnosis

В последние годы широко используется нозологическое понятие «хроническая болезнь почек», которое значительно шире понятия «хроническая почечная недостаточность» [10, 12]. Согласно рекомендациям NationalKidneyFoundation от 2007 года [12], идентификация ХБП осуществляется на основании следующих критериев:

1) существующее на протяжении трех и/или более месяцев заболевание почек с соответствующими изменениями в анализах мочи независимо от того, имеется снижение функции почек или нет;

2) существующее на протяжении трех и/или более месяцев снижение функции почек, при уровнях клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м², независимо от наличия изменений в анализах мочи.

Хроническая болезнь почек (ХБП) занимает среди хронических неинфекционных заболеваний особое место, поскольку она встречается у не менее 10 % населения [9], связана с ухудшением качества жизни и в терминальной стадии приводит к необходимости применения дорогостоящих методов заместительной терапии – диализа и пересадки почки [6, 12]. К факторам риска развития ХБП относятся повышенное артериальное давление, гиперхолестеринемия, курение и алкоголь и многие другие [3, 6]. Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют, что субклинические нарушения функции почек являются независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений [8]. Учитывая, что около 40 % взрослого населения в России имеют повышенный риск развития ХБП [4], значение данной патологии в общей смертности трудно переоценить. Многие ученые подчеркивают связь ХБП со значительным повышением сердечно-сосудистой смертности [4, 7].

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) – наиболее надежный показатель, характеризующий почечную функцию как при заболеваниях почек, так и у здоровых людей. Снижение СКФ рассматривается в качестве маркера неблагоприятного прогноза сердечно-сосудистых заболеваний [4], что вполне соответствует утвердившейся

в последние годы концепции кардиоренального континуума [7]. У людей молодого возраста СКФ составляет примерно 120–130 мл/мин/1,73 м². Постепенное снижение СКФ отражает развитие почечной недостаточности. Классификация ХБП основана на СКФ, рассчитанной по формуле MDRD (ModificationofDietinRenalDisease Study) [15], и наличии повреждения почек (таблица) [12]. Основной фактор, снижающий точность формулы, – это недостаточная надежность метода определения уровня креатинина в сыворотке крови.

В последние годы повышенное внимание уделяется методам ранней диагностики ХБП и поиску надежных скрининговых методов ее диагностики. Для оценки функции почек применяют определение креатинина сыворотки, СКФ, оценку экскреции альбумина с мочой и др.

Классификация стадий ХБП на основе СКФ [9]

Стадия ХБП	Описание	СКФ (мл/мин/1,73 м^2)
1	Повреждение почки с нормальной или повышенной СКФ	≥ 90
2	Повреждение почки с незначительно сниженной СКФ	60–89
3	Умеренное снижение СКФ	30–59
4	Выраженное снижение СКФ	15–29
5	Терминальная почечная недостаточность	< 15 (или диализ)

Одним из маркеров поражения почечного интерстиция является эритропоэтин [1], который секретируется тубулярными и перитубулярными клетками почек и является гуморальным регулятором эритропоэза [2, 5, 11, 14]. Синтез и секреция эритропоэтина в почках определяются уровнем обеспечения кислородом тканей этих органов [2]. Эритропоэтин регулирует пролиферацию и дифференциацию про- и эритробластов, ускоряет синтез гемоглобина в эритроидных клетках и ретикулоцитах, «запускает» в чувствительных к нему клетках синтез эритропоэтиновой и-РНК и энзимов, участвующих в формировании гема и глобина, цитоскелета эритроцитов, увеличивает кровоток в эритропоэтической ткани костного мозга и выход в кровь ретикулоцитов [2, 5, 11, 13, 14]. Отметим, что регуляция продукции эритроцитов эритропоэтином осуществляется с помощью механизма отрицательной обратной связи, при которой секреция гормона почками контролируется кислородным сенсором почки, реагирующим на парциальное давление кислорода в крови. При увеличении содержания кислорода в периферической крови уровень эритропоэтина снижается.

Целью данного исследования было определение возможности использования концентрации эритропоэтина сыворотки крови как раннего маркера ХБП.

Материалы и методы исследования

В исследование было включено 72 пациента (30 мужчин и 42 женщины) с ХБП в возрасте 51,7 ± 13,4 лет (min–max: 18–76 лет) и 10 здоровых добровольцев (5 мужчин и 5 женщин) в возрасте 49,6 ± 11,2 лет (min–max: 20–75 лет). Все пациенты проходили обследование и лечение в клинике Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского. Дизайн исследования одобрен Этической комиссией Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского.

Критерии включения в группу ХБН:

1) подтвержденный диагноз ХБП, согласно [9];
2) возраст от 18 до 80 лет.

Критерии исключения:

1) сахарный диабет;
2) онкологические заболевания и кисты почек;
3) трансплантация почек в анамнезе;
4) стеноз почечных артерий;
5) ревматоидный артрит;
6) синдром приобретенного иммуннодефицита;
7) язвенный колит;
8) прочие хронические заболевания в стадии обострения;
9) острые состояния любой этиологии.

Критерии включения в группу здоровых лиц:

1) подтвержденное отсутствие ХБП;
2) возраст от 18 до 80 лет.

Критерии исключения: наличие других хронических и острых заболеваний.

Всем пациентам выполнялись следующие виды исследований:

1) исследование концентрации эритропоэтина в крови (забор венозной крови выполнялся с 7.30 до 12.00 для снижения влияния суточной динамики эритропоэтина на результаты исследования) на автоматическом анализаторе IMMULITE / IMMULITE 1000 EPO (Siemens Healthcare DiagnosticsInc., USA);
2) биохимический анализ крови (креатинин).

СКФ рассчитывали по формуле MDRD [12].

Было выделено четыре группы пациентов по стадиям ХБП в соответствии с [3]. 8 больных (11,11%) имели 1-ю стадию ХБП, 25 (34,72%) – 2-ю стадию, 22 (30,55%) – 3-ю стадию, 17 (23,61%) – 4-ю стадию ХБП. Причинами ХБП были: гипертоническая болезнь – у 64 (88,8%), хронический гломерулонефрит – у 14 (19,4%), пиелонефрит – у 7 (9,72%), прочие причины – у 27 (37,5%). У большинства больных гипертонической болезнью встречался хронический пиелонефрит и гломерулонефрит. Средний уровень гемоглобина составлял 120,9 ± 23,2 г/л. Среди обследованных не было больных с терминальной почечной недостаточность, получавших почечную заместительную терапию.

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием программного пакета «Statistica 6.1». Сравнение групп по количественным показателям выполнялось на основе критерия Манна–Уитни. Количественные данные представлены в виде M ± σ (при нормальном распределении) или медианы и квартильного диапазона – Me (25 %; 75 %) (при распределении, отличном от нормального).

Результаты исследования и их обсуждение

Было выявлено, что уровень эритропоэтина у больных с 1, 2 и 3 стадиями ХБП статистически значимо выше, чем в группе здоровых лиц ($p < 0,05$) (рис. 1). На 4-й стадии ХБП наблюдается снижение уровня эритропоэтина до уровня здоровых лиц. Мы полагаем, что это свидетельствует о декомпенсации нарушений выработки эритропоэтина.

Выработка эритропоэтина в организме человека регулируется на уровне транскрипции его гена. Естественным физиологическим стимулом, увеличивающим количество синтезирующих эритропоэтин клеток, является гипоксия [5]. При гипоксии почечной ткани количество эритропоэтина значительно возрастает относительно нормы 0,01–0,08 МЕ/мл плазмы. На рис. 2 представлена обобщенная схема активации синтеза эритропоэтина при ишемии тканей почек [2, 13].

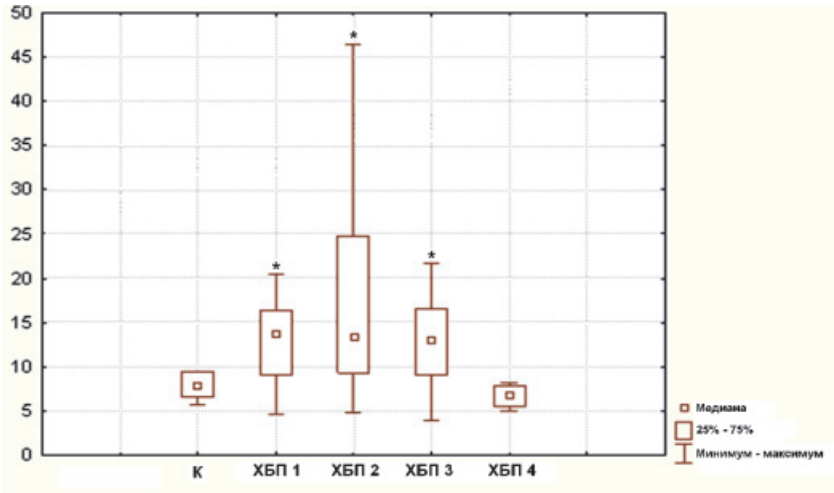

*Рис. 1. Уровень эритропоэтина в крови (МЕ/мл) больных ХБП разных стадий (ХБП 1-4) и в группе контроля (К). Примечание: данные представлены в виде медианы (Me) и квартильного диапазона. * – статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от группы здоровых лиц*

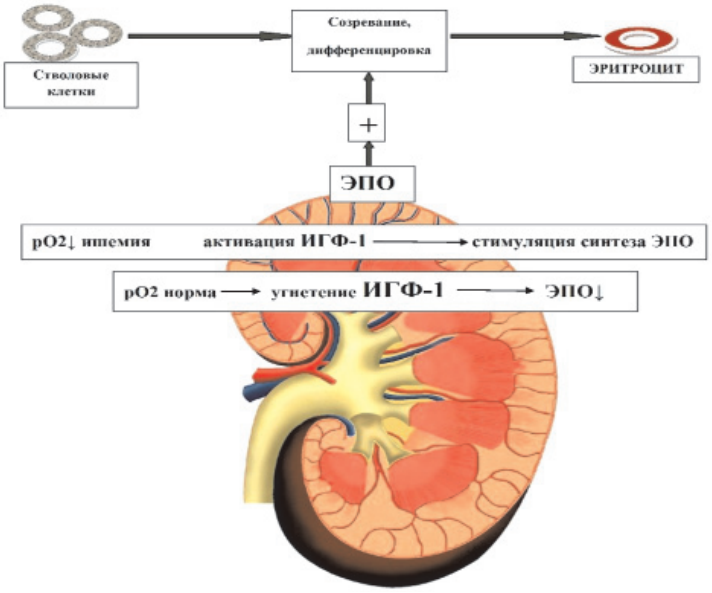

Рис. 2. Активация синтеза эритропоэтина при ишемии почечной ткани. Примечание: pO_2 – парциальное давление кислорода в крови, ИГФ-1 – индуцируемый гипоксией фактор-1, ЭПО – эритропоэтин

При нормальном уровне парциального давления O_2 в ткани почки радикалы кислорода, продуцируемые оксидазой, прежде всего перекись водорода, препятствуют формированию в почечной ткани «индуцируемого гипоксией фактора-1 (ИГФ-1)», стимулирующего транскрипцию эритропоэтиновой иРНК и синтез эритропоэтина. При снижении кислородного обеспечения ткани почек (pO_2 до 20–40 мм рт. ст.) продукция оксидазой перекиси водорода уменьшается. Нарастает активация ИГФ-1 в цитозоле и его перемещение в ядро клетки, где ИГФ-1 специфически связывается с ДНК, вызывая экспрессию гена эритропоэтина. Это мощные компенсаторные механизмы, обеспечивающие в условиях нарастающей ишемии повышенное образование эритропоэтина и достаточный гемопоэз (анемия, как правило, не определяется). Поэтому на этой стадии заболевания вполне ожидаемо увеличение уровня эритропоэтина – «нарастающая» компенсация. Усугубление ишемии негативно влияет не только на функциональное состояние, но и на жизнеспособность эпителия перитубулярных капилляров. На этом фоне в мозговом веществе почки увеличивается концентрация лактата с параллельным сдвигом pH в кислую сторону и дальнейшим усугублением гипоксии интерстиция. Это обусловливает нарушение функционального состояния перитубулярных фибробластов, продуцирующих эритропоэтин. Не исключена роль оксидативного стресса в развитии заболевания. Реактивные формы кислорода, взаимодействуя с окисью азота (NO) в эндотелии, образуют промежуточные продукты, например, пероксинитрит, из-за чего снижается общая доступность оксида азота и возрастает сосудистый тонус. Страдает функция и выживаемость перитубулярных фибробластов, и продукция эритропоэтина резко падает. Можно предположить, что повреждение интерстициальных клеток, вырабатывающих эритропоэтин, или нарушение взаимодействия между канальцами, перитубулярными фибробластами и эндотелием, необходимого для нормального гемопоэза, способствуют ухудшению секреции эритропоэтина

В нашем исследовании показано повышение уровня эритропоэтина при развитии ХБП, свидетельствующее о важном значении гипоксии почечных тканей в патогенезе данного заболевания. При этом по мере прогрессирования патологии усиливаются и ишемические повреждения почек, приводящие в итоге к снижению уровня эритропоэтина на терминальных стадиях ХБП. Отметим, что в последнее время эритропоэтину стало уделяться особое внимание при разработке новых подходов к лечению пациентов с терминальной стадией ХБП [11]. Расширяются представления и о роли эритропоэтина не только при ХБП, но и при заболеваниях других органов и систем [13]. В нашем исследование выявлено, что значительное повышение эритропоэтина в крови наблюдается уже на ранних стадиях ХБП, это увеличивает ценность данного показателя в клинической практике для ранней диагностики ХБП.

Заключение

Таким образом, в проведенном исследовании было показано важное значение концентрации эритропоэтина в плазме крови для диагностики ХБП, в том числе на ранних стадиях развития заболевания. Патофизиологические основы повышения уровня эритропоэтина на ранних стадиях ХБП требуют дальнейшего изучения.

Список литературы

1. Ермоленко В.М., Николаев А.Ю. Кардиопротективный эффект препаратов эритропоэтина на преддиализных стадиях хронической болезни почек // Клиницист. – 2007. – № 2. – С. 55–59.

2. Зинчук В.В., Глуткин С.В., Шульга Е.В. Эритропоэтин и кислородтранспортная функция крови // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2012. – № 75(1). – С. 39–42.

3. Мухин Н.А., Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. и др. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек // Терапевтический архив. – 2004. – № 6. – С. 39–46.

4. Николайчук Е.И., Беляева О.Д., Баженова Е.А., Дыкман Н.А., Беркович О.А. Маркеры неблагоприятного прогноза у пациентов с сердечной недостаточностью ишемического генеза // Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. – 2010. – № 5. – С. 20.

5. Павлов А.Д., Морщакова Е.Ф. Эритропоэтин: молекулярно-генетические и клинические аспекты // Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2007. – № 6(2). – С. 30–38.

6. Смирнов А.В. Хроническая болезнь почек или хроническое заболевание почек? // Нефрология. – 2004. – № 8(1). – С. 101–102.

7. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии // Нефрология. – 2005. – № 9(3). – С. 7–15.

8. Anavekar N. S., Pfeffer M. A. Cardiovascular risk in chronic kidney disease. Kidney Int 2004; 66: S1–S15.

9. Coresh J., Byrd-Holt D., Astror B.D. et al. Chronic kidney disease awareness, prevalence and trends among U.S. adults, 1999 to 2000. J Am SocNephrol 2005; 16: 180–188.

10. Chronic kidney disease. In: A.D.A.M. Medical Encyclopedia. PubMed Health. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0001503.

11. DonnellyS. Whyiserythropoietinmadeinthekidney? The kidney functions as a critmeter. Am J Kidney Dis 2001; 38: 415–425.

12. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. AmJKidneyDis 2007; 49: S1–S180.

13. Provatopoulou S.T., Ziroyiannis P.N. Clinical use of erythropoietin in chronic kidney disease: outcomes and future prospects. Hippokratia 2011; 15(2): 109–115.

14. Schuster S.J., Wilson J.H., Erslev A.J., Caro J. Physiologic regulation and tissue localization of renal erythropoietin messenger RNA. Blood 1987; 70(1): 316–318.

15. Stevens A.L., Coresh J., Greene T., Levey A.S. Assessing Kidney Function – Measured and Estimated Glomerular Filtration Rate. N Engl J Med 2006; 354: 2473–2483.

References

1. Ermolenko V.M., Nikolaev A.Y. Cardioprotective effect of erythropoietin preparations for predialysis stages of chronic kidney disease. Clinician, 2007, 2, pp. 55–59.

2. Zinchuk V.V., Glutkin S.V., Shulga E.V. Erythropoietin and blood oxygen. Experimental and Clinical Pharmacology. 2012, 75(1), pp. 39–42.

3. Mukchin N.A., Moiseev S.V., Cobalava G.D. et al. Cardiorenal interactions: clinical significance and role in the pathogenesis of diseases of the cardiovascular system and the kidneys. Therapeutic Archives, 2004, 6, pp. 39–46.

4. Nikolaychuk E.I., Belyaeva O.D., Baghenova E.A., Dykman N.A., Bercovich O.A. Markers of poor prognosis in patients with heart failure of ischemic origin. Bulletin of the Federal Center of Heart, Blood and Endocrinology. n.a. V.A. Almazov, 2010, 5, pp. 20.

5. Pavlov A.D., Morshchakova E.F. Erythropoietin: molecular genetic and clinical aspects. Questions of Hematology, Oncology and immunopathology in pediatrics, 2007, 6(2), pp. 30–38.

6. Smirnov A.V.Chronic kidney disease, or chronic kidney illness? Nephrology, 2004, 8(1), pp. 101–102.

7. Smirnov A.V., Dobronravov V.A., Kayukov I.G. Cardiorenal continuum: pathogenetic basis of preventive nephrology, Nephrology, 2005, 9(3), pp. 7–15.

8. Anavekar N.S., Pfeffer M.A. Cardiovascular risk in chronic kidney disease. Kidney Int., 2004, 66, pp. S1–S15.

9. Coresh J., Byrd-Holt D., Astror B.D. et al. Chronic kidney disease awareness, prevalence and trends among U.S. adults, 1999 to 2000. J Am SocNephrol, 2005, 16, pp. 180–188.

10. Chronic kidney disease. In: A.D.A.M. Medical Encyclopedia. PubMed Health. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0001503.

11. Donnelly S. Whyiserythropoietinmadeinthekidney? The kidney functions as a critmeter. Am J Kidney Dis., 2001, 38, pp. 415–425.

12. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. AmJKidneyDis., 2007, 49, pp. S1–S180.

13. Provatopoulou S.T., Ziroyiannis P.N. Clinical use of erythropoietin in chronic kidney disease: outcomes and future prospects. Hippokratia, 2011, 15(2), pp. 109–115.

14. Schuster S.J., Wilson J.H., Erslev A.J., Caro J. Physiologic regulation and tissue localization of renal erythropoietin messenger RNA. Blood, 1987, 70(1), pp. 316–318.

15. Stevens A.L., Coresh J., Greene T., Levey A.S. Assessing Kidney Function – Measured and Estimated Glomerular Filtration Rate. N Engl J Med 2006, 354, pp. 2473–2483.

Рецензенты:

Горемыкин В.И., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской педиатрии, ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов;

Болотова Н.В., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней, ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 17.10.2013.