

ПРИЧИНИ ЗА РАЗВИТИЕ НА ЕРИТРОПОЕТИНОВА РЕЗИСТЕНТНОСТ СРЕД ПАЦИЕНТИТЕ С ХРОНИЧНО БЪБРЕЧНО ЗАБОЛЯВАНЕ НА ДИАЛИЗНО ЛЕЧЕНИЕ

Мирослава Бенкова-Петрова

*Втора катедра по вътрешни болести, Факултет по медицина,
Медицински университет – Варна*

FACTORS RESPONSIBLE FOR THE DEVELOPMENT OF ERYTHROPOIETIN RESISTANCE AMONG PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE UNDERGOING DIALYSIS

Miroslava Benkova-Petrova

Second Department of Internal Diseases, Faculty of Medicine, Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

Хроничното бъбречно заболяване (ХБЗ) е глобален социално значим здравен проблем, засягащ повече от 10% от населението в световен мащаб. Едно от усложненията на ХБЗ е анемичният синдром, който се свързва с намалено качество на живот, повишена заболеваемост и смъртност и по-високи разходи за лечение. Често срещано състояние при лечението на анемията при пациенти с ХБЗ е еритропоетиновата резистентност. Тя е един от най-мощните предиктори на риска за кардиоваскуларни инциденти и смъртност. Целта на настоящото изследване е да се анализират някои от основните фактори, водещи до развитие на еритропоетинова резистентност. При 50 пациенти, провеждащи регулярно хемодиализно лечение в Клиниката по нефрология и диализа на УМБАЛ „Св. Марина“ гр. Варна, са изследвани демографски показатели, нива на серумното желязо, ТЖСК, трансферинова сатурация (ТСАТ), URR, ERI, CRP и iPTH.

ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) is a global socially significant health problem affecting more than 10% of the world's population. One of the complications of CKD is the anemic syndrome, which is associated with reduced quality of life, increased morbidity and mortality and higher treatment costs. A common condition in the treatment of anemia in patients with CKD is erythropoietin resistance. It is one of the most powerful predictors of the risk of cardiovascular accidents and mortality. The aim of the present study was to analyze some of the major factors leading to the development of erythropoietin resistance. In 50 patients undergoing regular hemodialysis treatment at the Clinic of Nephrology of the St. Marina University Hospital, Varna were studied demographic indicators, levels of serum iron, TIBC, TSAT (transferrin saturation), URR, ERI, CRP and iPTH.

Ключови думи: еритропоетинова резистентност, хронично бъбречно заболяване, хемодиализа, желязен дефицит

Keywords: erythropoietin resistance, chronic kidney disease, hemodialysis, iron deficiency

ВЪВЕДЕНИЕ

Хроничното бъбречно заболяване (ХБЗ) е глобален социално значим здравен проблем, засягащ повече от 10% от населението в световен мащаб (2). Едно от усложненията на ХБЗ е анемичният синдром, който се свързва с намалено качество на живот (12,16), повишена заболяемост и смъртност (3,15) и по-високи разходи за лечение (21). Често срещано състояние при лечението на анемията при пациенти с ХБЗ е еритропоетинова резистентност. Тя е един от най-мощните предиктори на риска за кардиоваскуларни инциденти и смъртност (10,14,25). Kidney Disease: Improving Global Outcome (KDIGO) дефинира еритропоетинова резистентност като първична, когато няма покачване на хемоглобиновите нива спрямо изходните един месец след започване на лечението с ЕСА в дози, съобразени с телесното тегло на пациента. Придобитата еритропоетинова резистентност е налице когато се налага двукратно повишаване на дозите на ЕСА (спрямо досегашните) с до над 50% с цел поддържане на стабилни хемоглобинови концентрации. Недостигът на желязо (абсолютен и функционален) е основният рисков фактор за развитие на еритропоетинова резистентност сред пациентите с хронично бъбречно заболяване (ХБЗ). Дори и след адекватна желязна субституция редица други фактори също са от значение: вторичен хиперпаратиреоидизъм, дефицит на фолиева киселина и витамин В12, остро или хронично възпаление, малнутриция, алуминиева интоксикация, хемолита, миелосупресивни агенти, използване на АСЕ-инхибитори и ангиотензин-рецепторни блокери, генетичен полиморфизъм, апластична анемия, антитела срещу еритропоетин (7,11). Важна роля играят също адекватността на диализата, диализната модалност и биосъвместимостта на диализните мембрани.

Целта на настоящото изследване е да се анализират някои от основните фактори, водещи до развитие на еритропоетинова резистентност при пациенти на хронична хемодиализа.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

При 50 пациенти, провеждащи регулярно хемодиализно лечение в Клиниката по не-

фрология на УМБАЛ „Св. Марина“ гр. Варна са изследвани демографски показатели, нива на серумното желязо, ТЖСК, ТСАТ, URR, ERI, CRP и iPTH. Резултатите са обработени с SPSS v. 20.0, като са използвани дисперсионен, вариационен, сравнителен и корелационен анализи. За ниво на значимост приехме $p < 0.05$.

ERI се определя като средна седмична доза еритропоетин (ЕРО) на килограм телесно тегло (wt) (IU/kg/week), разделена на средната стойност на хемоглобин (Hgb) g/dL:

$$ERI = (EPO/wt)/Hgb$$

Формулата се използва за изчисление на ERI при пациенти, провеждащи лечение с еритропоетин алфа/бета.

За изчисляване на URR (Urea Reduction Ratio) е използвана формулата:

$$URR = (Upre - Upost)/Upre \times 100\%$$

РЕЗУЛТАТИ

Средната възраст на изследваните пациенти е 62.3 ± 13.5 г. (36–88 г.), като преобладават мъжете (58.0%). Средната продължителност на хемодиализата е 46.5 ± 45.6 мес. (1–192 мес.), като характеристиката на пациентите е представена на Табл. 1.

След проучване на литературата и установените резултати определихме прагова стойност на ERI 15.0 и разпределихме пациентите в две подгрупи – с $ERI < 15.0$ и $ERI > 15.0$.

Не се установи съществена разлика и зависимост между ERI и възрастта на изследваните пациенти. По отношение на пола също не се намери разлика, като около 2/3 от мъжете и жените имат нива на $ERI < 15.0$.

ERI корелира умерено обратнопорционално с URR ($r = -0.305$; $p = 0.031$), което означава, че неадекватното диализно лечение се асоциира с повишен риск от развитие на еритропоетинова резистентност.

Железният дефицит от своя страна също се свързва с повишен индекс на еритропоетинова резистентност ($r = -0.398$; $p = 0.004$), като нивата на серумното желязо са сигнификантно по-ниски при $ERI > 15.0$ ($p < 0.05$) (Фиг. 1).

ТСАТ корелира негативно с ERI ($r = -0.366$; $p = 0.009$), като ниските стойности на ТСАТ са свързани с развитие на еритропоетинова резистентност. При пациентите с

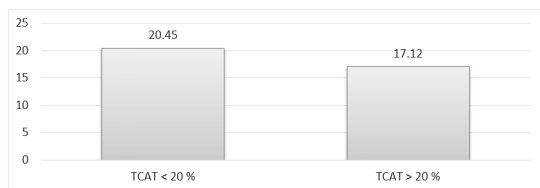
Табл. 1. Характеристика на пациентите

Показател	Стойност
Възраст	mean±SD (range) 62.3±13.5 г. (36–88 г.)
Пол	Мъже 29/58.0 %
	Жени 21/42.0 %
URR	mean±SD (range) 68.03±9.48 (43.18–86.00)
ERI	mean±SD (range) 19.32±6.47 (10.60–41.00)
Серумно желязо	mean±SD (range) 9.87±5.46 (1.20–30.10)
	< 11.6 mmol/L 34/68.0%
	В норма 16/32.0%
ТЖСК	mean±SD (range) 40.68±9.77 (20.90–64.20)
	< 44.8 mmol/L 35/70.0%
	В норма 15/30.0%
ТСАТ	mean±SD (range) 28.52±16.65 (2.30–95.00)
	< 20% 17/34.0%
	В норма 33/66.0%
CRP	mean±SD (range) 26.67±13.16 (1.22–57.06)
	> 5 mg/L 48/96.0%
	В норма 2/4.0%
iPTH	mean±SD (range) 622.94±735.48 (10.90–2500.0)
	> 87 pg/mL 46/92.0%
	В норма 4/8.0%
Продължителност на хемодиализата	mean±SD (range) 46.5±45.6 мес. (1–192 мес.)

ТСАТ<20% се установяват по-високи нива на ERI, в сравнение с тези с ТСАТ>20% (p<0.05) (Фиг. 2).



Фиг. 1. Средни стойности на ERI според серумните нива на желязо

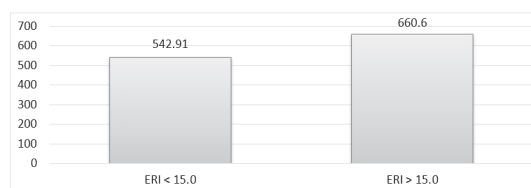


Фиг. 2. Средни стойности на ERI според стойностите на ТСАТ

В настоящото изследване не се намери зависимост между ERI и CRP, въпреки че се наблюдава тенденция пациентите с по-високи стойности на индекса за еритропоетинова резистентност да имат трайно завишени нива на CRP.

Доказа се съществена разлика в нивата на iPTH според ERI (p=0.027), като пациентите с ERI<15.0 имат значително по-ниски нива на паратхормон (Фиг. 3).

По отношение на продължителността на хемодиализното лечение се намери умерена правопрпорционална зависимост с ERI



Фиг. 3. Средни стойности на iPTH според стойностите на ERI

($r=0.373$; $p=0.008$). Колкото по-продължително е хемодиализното лечение толкова повече се увеличава рискът за развитие на еритропоетинова резистентност.

При извършване на мултирегресионен стъпков анализ се установи, че основен предиктор за намален отговор спрямо лечението с ЕСА са нивата на серумното желязо ($p=0.025$).

ОБСЪЖДАНЕ

Основният рисков фактор за развитие на еритропоетинова резистентност сред пациентите с хронично бъбречно заболяване е недостигът на желязо (абсолютен и функционален) (6,9,17,18). Кръвозагубата, нарушената резорбция на желязо, уремичният гастрит и хроничното възпаление са състояния, които също допринасят за железен дефицит при ХБЗ (4,5,13,19). В своето проследяване *Schneider и съавт.* изследват 1015 пациенти на хемодиализа и доказват, че ниските нива на серумното желязо и ТСАТ се асоциират с еритропоетинова резистентност, което е в съответствие и с нашите резултати (24). В проучването "European Survey on Anemia Management" (ESAM) *Jacobs и съавт.* установяват неадекватни запаси от желязо при повече от петдесет процента от всички пациенти, лекувани с еритропоеза – стимулиращи агенти (ЕСА) (11). В настоящото изследване 68% от пациентите са с железен дефицит, въпреки провежданата субституираща терапия с интравенозен железен препарат. Установихме и негативна зависимост между стойностите на серумното желязо и ERI ($r=-0.305$; $p=0.031$), като проведенният мултирегресионен стъпков анализ показва, че нивата на серумното желязо са основен фактор за еритропоетинова резистентност.

Отново *Schneider и съавт.* демонстрират, че CRP е независим предиктор за развитие на еритропоетинова резистентност (24). В настоящото изследване не намерихме зависимост между ERI и CRP, въпреки че се наблюдава тенденция пациентите с по-високи стойности на индекса за еритропоетинова резистентност да имат трайно завишени нива на CRP.

Директни ефекти върху синтеза на ендогенен еритропоетин, еритроидните прогенитори на костния мозък и оцеляването

на червените кръвни клетки оказва и свръхсекрецията на паратироиден хормон (PTH) (8). *Rao* и съавт. стигат до заключението, че пациентите с по-ниски нива на PTH (266 ± 322 pg/mL) отговарят по-добре на еритропоетинова терапия в сравнение с тези с по-високи нива на PTH (800 ± 248 pg/mL) (23). *Gaweda* и съавт. демонстрират, че пациентите, провеждащи адекватно диализно лечение, се нуждаят от по-ниски дози ЕСА (8). Продължителността на диализната сесия също може да бъде свързана с еритропоетиновия отговор – проучване, обхващащо 300 хемодиализни пациенти, показва, че един допълнителен час лечение може да намали седмичните нужди от ЕСА с почти 2000 IU (20). В нашето наблюдение също намерихме тази зависимост между адекватността на диализата и индекса на еритропоетинова резистентност (ERI).

В своето проучване *Schneider и съавт.* установяват, че напредналата възраст и мъжкият пол са предиктори за резистентност към ЕСА (24). Тези резултати се потвърждават и от *Panichi и съавт.* – пациентите, които принадлежат към групата с най-висок ERI, са по-възрастни и предимно мъже (22). По същия начин, в обсервационно наблюдение на 1710 пациенти, *Lopez-Gomez и съавт.* установяват, че резистентността към еритропоетин е свързана с по-напреднала възраст, като женският пол е рисков фактор за развитието ѝ (18). В свое проспективно проследяване, обхващащо 775 пациенти на хемодиализа за период от 12 години, Ашикова отчита статистически значима разлика по отношение на еритропоетинова резистентност при жените, не получаващи ЕСА преди започване на хемодиализа, в сравнение с мъжете ($p=0.013$). В същото проследяване се установява и статистически значима разлика в средното ниво на хемоглобин при жени, които не са били лекувани с ЕСА преди започване на ХД лечение, в сравнение с мъжете ($p=0.047006$) (1). За разлика от данните на тези автори в настоящото изследване не се установи зависимост между ERI и възрастта на изследваните пациенти. При 2/3 от мъжете и жените са налице завишени стойности на $ERI>15.0$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Еритропоетиновата резистентност може да се използва като маркер за ранна

смъртност, тъй като тя е пряко свързана с честотата на коморбидност при диализните пациенти. От значение за подобряване качеството на живот при тази група са ранното установяване на причините за резистентност към еритропоетина, добрата колаборация между пациентите и медицинския персонал, обезпечеността на хемодиализните центрове с висококвалифицирани медицински кадри, честият контрол на лабораторните показатели и правилната грижа за съдовия достъп.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ашикова К. Различна ли е резистентността на хемодиализните пациенти към еритропоетин-стимулиращи агенти (ЕСА) при лечение на ренална анемия в зависимост от това дали преди хемодиализа болните са лекувани с ЕСА? Нефрология, диализа и токсикология, брой 3,2020, 12-13
2. Манолов В, Хаджидекова С., Грозданова Р., Обмяна на желязото желязото и атеросклеротични атеросклеротични промени при пациенти пациенти с бъбречно бъбречно заболяване. Съвременна медицина 62(2)2018, 47-62
3. Astor BC, Coresh J, Heiss G, Pettitt D. Kidney function and anemia as risk factors for coronary heart disease and mortality: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Am Hear J.* (2006) 151:492–500. doi: 10.1016/j.ahj.2005.03.055
4. Aoun M, Karam R, Sleilaty G, Antoun L, Ammar W, Barretti P. Iron deficiency across chronic kidney disease stages: is there a reverse gender pattern? *PLoS One.* 2018;13(1):e0191541. doi:10.1371/journal.pone.01915415.
5. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Matsushita K, van der Velde M, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet.* 2010
6. Elliott J, Mishler D, Agarwal R: Hyporesponsiveness to erythropoietin: causes and management. *Adv Chronic Kidney Dis* 2009, 16(2):94–100.
7. Elton Jonh, Freitas Santos, Raimunda Sheyla Carneiro Dias, Janielle Ferreira de Brito Lima, Natalino Salgado Filho Alcione Miranda dos Santos. Erythropoietin Resistance in Patients with Chronic Kidney Disease: Current Perspectives, *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2020; 13: 231–237. Published online 2020 Oct 8. doi: 10.2147/IJNRD.S239151;
8. Gaweda AE, Goldsmith LJ, Brier ME, Aronoff GR. Iron, inflammation, dialysis adequacy, nutritional status, and hyperparathyroidism modify erythropoietic response. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(4):576–81
9. Greenwood RN, Ronco C, Gastaldon F et al. Erythropoietin dose variation in different facilities in different countries and its relationship to drug resistance. *Kidney Int* 2003; 64: S78–S86
10. Hazin MAA Anemia in chronic kidney disease. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2020 Jan 13; 66Suppl 1(Suppl 1):s55-s58.;
11. Jacobs C, Frei D, Perkins AC: Results of the European survey on anaemia management 2003 (ESAM 2003): current status of anaemia management in dialysis patients, factors affecting epoetin dosage and changes in anaemia management over the last 5 years. *Nephrol Dial Transplant* 2005, 20(Suppl 3):iii3–iii24
12. Khankin E., Mutter W, Tamez H., Yuan H-T, Karumanchi A., Soluble Erythropoietin Receptor Contributes to Erythropoietin Resistance in End-Stage Renal Disease *PLoS One.* 2010; 5(2): e9246. Published online 2010 Feb 16. doi: 10.1371/journal.pone.0009246;
13. Kidney Disease Improving global outcomes Anemia work group. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2012;2(4):279–335. doi:10.1038/kisup.2012.37.
14. Kilpatrick RD, Critchlow CW, Fishbane S et al. Greater epoetin alfa responsiveness is associated with improved survival in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1077–1083.
15. Kovesdy CP, Trivedi BK, Kalantar-Zadeh K, Anderson JE. Association of anemia with outcomes in men with moderate and severe chronic kidney disease. *Kidney Int.* (2006) 69:560–4. doi: 10.1038/sj.ki.5000105
16. Lefebvre P, Vekeman F, Sarokhan B, Enny C, Provenzano RCP. Relationship between hemoglobin level and quality of life in anemic patients with chronic kidney disease receiving epoetin alfa. *Curr Med Res Opin.* (2006) 22:1929–37. doi: 10.1185/030079906X132541
17. Locatelli F, Aljama P, Barany P, Canaud B, Carrera F, Eckardt KU, Horl WH, Macdougall IC, Macleod A, Wiecek A, et al: Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004, 19(Suppl 2):ii1–ii47
18. Lopez-Gomez JM, Portoles JM, Aljama P: Factors that condition the response to erythropoietin in patients on hemodialysis

- and their relation to mortality. *Kidney Int Suppl* 2008, 111:S75–S81.
19. Mikhail A, Brown C, Williams JA, et al. Renal association clinical practice guideline on anaemia of chronic kidney disease. *BMC Nephrol.* 2017;18(1):345. doi:10.1186/s12882-017-0688-1
 20. Movilli E, Cancarini GC, Zani R, Camerini C, Sandrini M, Maiorca R. Adequacy of dialysis reduces the doses of recombinant erythropoietin independently from the use of biocompatible membranes in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16(1):111–4
 21. Nissenson AR, Wade S, Goodnough T, Knight K, Dubois RW. Economic burden of anemia in an insured population. *J Manag Care Pharm.* (2005) 11:565–74. doi: 10.18553/jmcp.2005.11.7.565.
 22. Panichi V, Rosati A, Bigazzi R, Paoletti S, Mantuano E, Beati S, Marchetti V, Bernabini G, Grazi G, Rizza GM, et al: Anaemia and resistance to erythropoiesis-stimulating agents as prognostic factors in haemodialysis patients: results from the RISCAVID study. *Nephrol Dial Transplant* 2011, 26(8):2641–2648
 23. Rao DS, Shih M, Mohini R. Effect of serum parathyroid hormone and bone marrow fibrosis on the response to erythropoietin in uremia. *N Engl J Med.* 1993;328(3):171–5
 24. Schneider A., Schneider M., Predicting erythropoietin resistance in hemodialysis patients with type 2 diabetes *BMC Nephrology* 2013, 14:67 <http://www.biomedcentral.com/1471-2369/14/67>
 25. ZhangY, ThamerM,StefanikK, KaufmanJ, CotterDJ. Epoetin requirements predict mortality in hemodialysis patients. *AmJKidney Dis.*2004;44:866-876

Адрес за кореспонденция:
Мирослава Бенкова-Петрова
Факултет по медицина
Медицински Университет – Варна
ул. Марин Дринов 55
9002 Варна
e-mail: benkova_miroslava@yahoo.com
