

НЯКОИ ФАКТОРИ, ОТГОВОРНИ ЗА РАЗВИТИЕТО НА ЕРИТРОПОЕТИНОВА РЕЗИСТЕНТНОСТ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ХРОНИЧНО БЪБРЕЧНО ЗАБОЛЯВАНЕ

Мирослава Бенкова¹, Светла Стайкова¹, Трифон Червенков²

¹Клиника по нефрология, УМБАЛ „Св. Марина“, Медицински университет – Варна

²Лаборатория по Клинична имунология, УМБАЛ „Св. Марина“, Медицински университет – Варна

SOME FACTORS RESPONSIBLE FOR THE DEVELOPMENT OF ERYTHROPOIETIN RESISTANCE IN CHRONIC KIDNEY DISEASE PATIENTS

Miroslava Benkova¹, Svetla Staykova¹, Trifon Chervenkov²

¹Clinic of Nephrology, St. Marina University Hospital, Medical University of Varna

²Laboratory of Clinical Immunology, St. Marina University Hospital, Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

Хроничното бъбречно заболяване (ХБЗ) е глобален социалнозначим здравен проблем, който в наши дни засяга повече от 10% от световното население. Анемията е често усложнение при ХБЗ и се свързва с намалено качество на живот, повишена заболеваемост и смъртност и по-високи разходи за лечение. Еритропоетиновата резистентност е често срещано състояние при лечението на анемията при пациенти с ХБЗ и е един от най-мощните предиктори на риска за кардиоваскуларни инциденти и смъртност. Целта на настоящото изследване е да се анализират някои фактори, водещи до развитие на еритропоетинова резистентност при пациенти с хронично бъбречно заболяване в преддиализен стадий и на диализно лечение. При 80 пациенти на Клиниката по нефрология на УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна са изследвани демографски показатели, нива на серумно желязо, фолиева киселина, витамин В12, iPTH, iFGF23, разтворим еритропоетинов рецептор (sEPOR) и antiEPOab.

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

ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) is a global socially significant health problem that now affects more than 10% of the world's population. Anemia is a common complication of CKD and is associated with reduced quality of life, increased morbidity and mortality, and higher treatment costs. Erythropoietin resistance is a common condition in the treatment of anemia in patients with CKD and is one of the most potent predictors of risk for cardiovascular events and mortality. The aim of the present study was to analyze some factors leading to the development of erythropoietin resistance in patients with chronic kidney disease. In 80 patients of the Clinic of Nephrology of St. Marina University Hospital, Varna, demographic indicators, levels of serum iron, folic acid, vitamin B12, iPTH, iFGF23, soluble erythropoietin receptor (sEPOR) and antiEPOab were studied.

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

ВЪВЕДЕНИЕ

Хроничното бъбречно заболяване (ХБЗ) е глобален социалнозначим здравен проблем, който в наши дни засяга повече от 10% от световното население (1,11). Анемията е често усложнение при ХБЗ и се свързва с намалено качество на живот (16,21), повишена заболеваемост и смъртност (3,15) и по-високи разходи за лечение (23). Еритропоетиновата резистентност е един от най-мощните предиктори на риска за кардиоваскуларни инциденти и смъртност (9,14,28). Kidney Disease: Improving Global Outcome (KDIGO) дефинира еритропоетиновата резистентност като първична, когато няма покачване на хемоглобиновите нива спрямо изходните един месец след започване на лечението с ECA в дози, съобразени с телесното тегло на пациента. Придобитата еритропоетинова резистентност е налице, когато се налага двукратно повишаване на дозите на ECA (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: остро или хронично възпаление, малнутриция, вторичен хиперпаратиреоидизъм, алуминиева интоксикация, хемолиза, дефицит на фолиева киселина и витамин B12, миелосупресивни агенти, апластична анемия, използване на ACE – инхибитори и ангиотензин-рецепторни блокери, генетичен полиморфизъм, антитела срещу еритропоетина (6,10). Адекватността на диализата, диализната модалност и биосъвместимостта на диализните мембрани също играят важна роля. Бързите темпове, с които нараства ХБЗ, налагат промяна в глобалния подход в лечението на крайния му стадий и към по-агресивна първична превенция (19, 27).

Целта на настоящото изследване е да се анализират някои фактори, водещи до развитие на еритропоетинова резистентност при пациенти с хронично бъбречно заболяване в преддиализен стадий и на диализно лечение.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

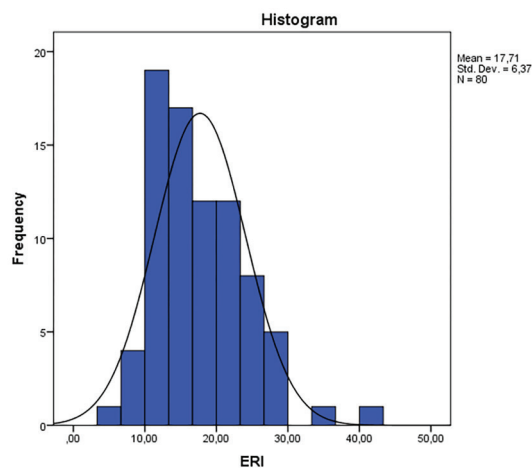
Изследвани са 80 пациенти на Клиниката по нефрология към УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна, разпределени в две групи: 30 пациенти с хронично бъбречно заболяване в преддиализен стадий (стадий 3-5) и 50 пациенти с ХБЗ 5-и стадий, на диализно лечение, проследени клинично и изследвани по рутинни методи. Настоящото проучване е проведено за период от 6 месеца – април–октомври 2021 г. и се осъществява във връзка с проект № 20001, финансиран от Фонд „Наука“ към МУ-Варна и Решение на КЕНИ № 101/24.03.2021 г.

Изследвани са демографски показатели, ниво на серумно желязо, фолиева киселина, витамин B12, iPTH, iFGF23, разтворим еритропоетинов рецептор (sEPOR) и antiEPOab. ERI се определя като средна седмична доза еритропоетин (EPO) на килограм телесно тегло (wt) (IU/kg/week), разделена на средната стойност на хемоглобин (Hb) g/dL: $ERI = (EPO/wt)/Hb$. Резултатите са обработени с SPSS v. 20.0, като са използвани дисперсионен, вариационен, сравнителен и корелационен анализи. За ниво на значимост се приема $p < 0.05$.

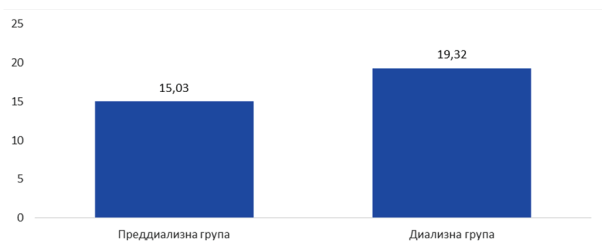
РЕЗУЛТАТИ

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 .

Средната стойност на ERI е 17.71 ± 6.37 , като минималната е 5.95, а максималната 41.0 (Фиг. 1).



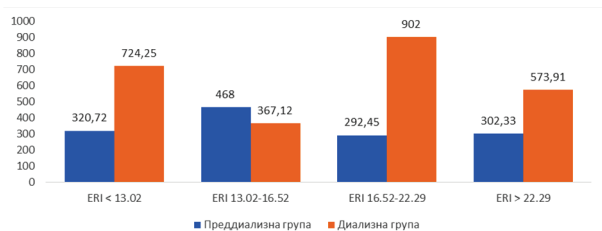
Фиг. 1. Разпределение според ERI



Фиг. 2. Средни стойности на ERI според изследваната група

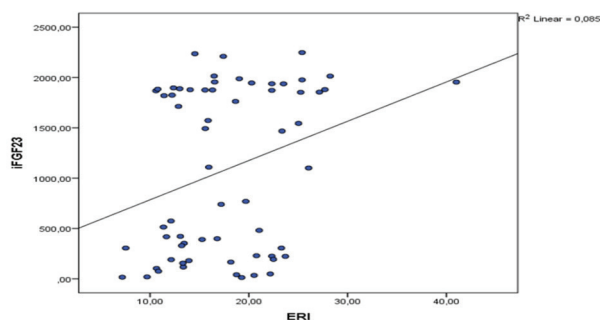
Намерена е съществена разлика в стойностите на ERI според изследваната група ($p=0.003$), като при пациентите в диализния стадий се наблюдава по-голям риск от развитието на еритропоетинова резистентност (Фиг. 2). Не се установява връзка между ERI с пола и възрастта на изследваните пациенти. Въпреки това може да се каже, че в преддиализната група ERI има по-ниски стойности при мъжете ($p<0.05$), докато в диализната група няма съществена разлика. Не се установи съществена разлика и в средните стойности на ERI според диагнозата на пациентите.

Намерена е съществена разлика в средните стойности на iPTH според стойностите на ERI в двете изследвани групи ($p=0.042$) (фиг. 3).



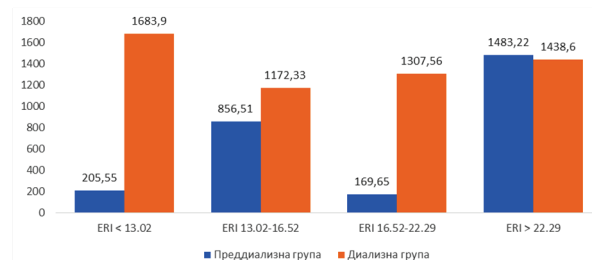
Фиг. 3. Сравнителен анализ между нивата на ERI и iPTH според изследваните групи

Установена е правопрпорционална умерена зависимост между ERI и iFGF-23 ($r=0.03$; $p=0.02$), като високите нива на ERI корелират с високите нива на iFGF-23 (Фиг. 4).



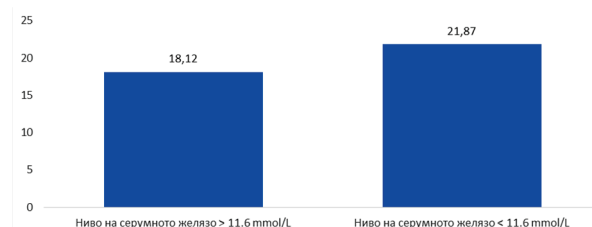
Фиг. 4. Корелация между ERI и iFGF-23

При провеждане на сравнителен анализ между нивата на iFGF-23 според нивата на ERI се откриха значително по-високи стойности при пациентите в диализния стадий ($p<0.001$), с изключение на най-високите нива на ERI >22.29 , където и в двете групи концентрации-те на iFGF-23 са високи (съответно 1483.22 pg/ml за пациентите в преддиализната група към 1438.60 pg/ml за пациентите в диализната група) (фиг. 5).



Фиг. 5. Сравнителен анализ между нивата на ERI и нивата на iFGF-23 според изследваните групи

Железният дефицит, от своя страна, също се свързва с повишен индекс на еритропое-тинова резистентност ($r=-0.398$; $p=0.004$), като нивата на серумното желязо са сигнификантно по-ниски при ERI > 15.0 ($p<0.05$) (Фиг. 6).

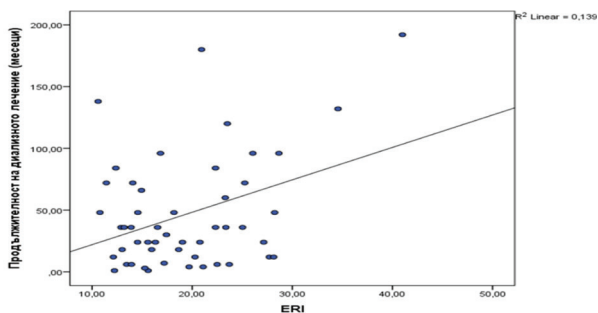


Фиг. 6. Средни стойности на ERI според серумните нива на желязо

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

По отношение продължителността на хемодиализното лечение се наблюдава умерена правопрпорционална зависимост с ERI ($r=0.373$; $p=0.008$). Колкото по-продължително е хемодиализното лечение, толкова повече се увеличава рискът за развитие на еритропоетинова резистентност (Фиг. 7).

ERI корелира умерено обратнопрпорцио-нално с URR ($r=-0.305$; $p=0.031$), което означава, че неадекватното диализно лечение се асо-

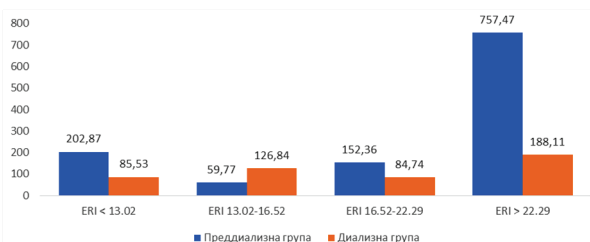


Фиг. 7. Корелационна зависимост между ERI и продължителността на диализното лечение

цира с повишен риск от развитие на еритропоетинова резистентност.

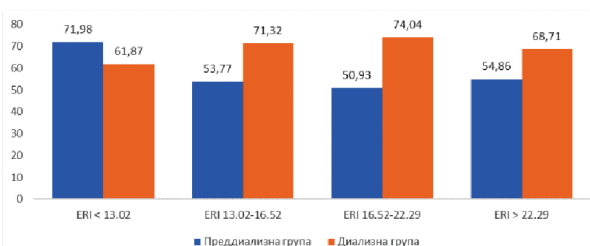
Не се намери зависимост или съществена разлика в нивата на фолиевата киселина и ERI, като при пациентите от диализната група се наблюдават по-високи нива на фолиевата киселина, което се дължи на пероралната субституция. Подобни резултати се установяват и по отношение на нивата на витамин B12 и нивата на ERI в двете изследвани групи, където при пациентите в диализната група се наблюдава компенсаторното въздействие на лечението с витамин B12.

Намерена е съществена разлика в sEPOR според нивата на ERI между двете изследвани групи ($p=0.022$) (Фиг. 8).



Фиг. 8. Сравнителен анализ между нивата на ERI и sEPOR според изследваните групи

Въпреки че се наблюдават различия в стойностите на антителата срещу еритропоетин според нивата на ERI между пациентите в



Фиг. 9. Сравнителен анализ между нивата на ERI и antiEPoAb според изследваните групи

преддиализния и диализния стадий, не се доказва наличието на съществена разлика (Фиг. 9).

ОБСЪЖДАНЕ

Недостигът на желязо (абсолютен и функционален) е основният рисков фактор за развитие на еритропоетинова резистентност сред пациентите с хронично бъбречно заболяване. Редица състояния допринасят за желязен дефицит при ХБЗ, в това число кръвозагубата, нарушената резорбция на желязо, уремичният гастрит и хроничното възпаление (2,4,13,20). Широко прието е, че дефицитът на желязо при пациенти на хемодиализа е рисков фактор за развитието на еритропоетинова резистентност (5,8,17,18). 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 заключения (26).

Сврхсекрецията на паратирииден хормон (PTH) оказва директни ефекти върху синтеза на ендогенен еритропоетин, еритроидните прогенитори на костния мозък и оцеляването на червените клетки (7). Rao и съавт. стигат до заключението, че пациенти с по-ниски нива на PTH (266 ± 322 pg/mL) отговарят по-добре на еритропоетиновата терапия в сравнение с пациентите с по-високи нива на PTH (800 ± 248 pg/mL) (25). Тези резултати се подкрепят и от данните в настоящото изследване, като пациентите с $ERI < 15.0$ имат значително по-ниски стойности на PTH (съответно 542.91 към 660.6 pg/ml за $ERI > 15.0$; $p=0.027$).

В своето изследване Khankin и съавт. са измерили концентрациите на sEPoR при 697 пациенти на диализа, като при сравняване на нивата на sEPoR с прилаганите дози ECA те установяват, че пациентите, които са получили по-високи кумулативни дози еритропоетин през периода на проучването, са имали прогресивно по-високи изходни нива на sEPoR. Необходимостта от приложение на ECA в групите с висок срещу нисък sEPoR е приблизително 3 пъти по-висока (OR 2,8, 95% CI 1,3–6,4). Ние също установихме съществена разлика в sEPOR според нивата на ERI между двете изследвани групи (12).

При проследяване, обхващащо 128 пациенти на диализа, Rahbar и сътр. не установяват ко-

релация между възраст, пол, причина за ХБЗ, продължителност на хемодиализата, ниво на хемоглобина, доза и продължителност на лечение с рекомбинантен ЕРО и нивата на анти-телата срещу ЕРО. В нашето наблюдение също не се установиха такива зависимости (24).

Продължителността на диализната сесия също може да бъде свързана с еритропоетно-вия отговор – проучване, обхващащо 300 хемодиализни пациенти, показва, че един допълнителен час лечение може да намали седмичните нужди от ЕСА с почти 2000 IU (22). В нашето наблюдение също установихме тази зависимост между адекватността на диализата и индекса на еритропоетинова резистентност (ERI).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резистентността към еритропоетин е пряко свързана с честотата на коморбидност при диализните пациенти и може да се използва като маркер за ранна смъртност. Основните фактори за подобряване качеството на живот при тази група са обезпечеността на хемодиализните центрове с висококвалифицирани медицински кадри, добрата колаборация между пациенти и медицински персонал, правилната грижа за съдовия достъп, честият контрол на лабораторните показатели и ранното установяване на причините за еритропоетинова резистентност.

ЛИТЕРАТУРА

1. Манолов В, Хаджидекова С., Грозданова Р., Обмяна на желязото и атеросклеротични промени при пациенти с бъбречно заболяване *Съвременна медицина* 62(2)2018, 47-62
2. 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.
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. 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
5. Elliott J, Mishler D, Agarwal R: Hyporesponsiveness to erythropoietin: causes and management. *Adv Chronic Kidney Dis* 2009, 16(2):94–100.
6. 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
7. 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
8. 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
9. Hazin MAA Anemia in chronic kidney disease. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2020 Jan 13; 66Suppl 1(Suppl 1):s55-s58.
10. 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.
11. Jiayu Duan, Wang C., Prevalence and risk factors of chronic kidney disease and diabetic kidney disease in Chinese rural residents: a cross-sectional survey; Article number: 10408 (2019)
12. 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. Meguid El Nahas A, Bello AK. Chronic kidney disease: the global challenge. *Lancet*. 2005;365(9456):331–340.
20. 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
21. Moreno F, Gomez JML, Jofre R, Valderrabano F, Gonzalez L, GorriZ JL, et al. Nephrology dialysis transplantation quality of life in dialysis patients. A Spanish multicentre study. *NDT*. (1996) 11(Suppl 2):125–9. doi: 10.1093/ndt/11.suppl2.125
22. 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
23. Nissensohn 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
24. 24. Rahbar M., Chitsazian Z., Abdoli F Pure red cell aplasia due to antibody against erythropoietin in hemodialysis patients *J Nephropathol*. 2017 Jan; 6(1): 25–29.; Published online 2016 Aug 22. doi: 10.15171/jnp.2017.05
25. 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
26. 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>
27. Tsang JY, Blakeman T, Hegarty J, Humphreys J, Harvey G. Understanding the implementation of interventions to improve the management of chronic kidney disease in primary care: a rapid realist review. *Implement Sci*. 2016;11(1):47
28. Zhang Y, Thamer M, Stefanik K, Kaufman J, Cotter DJ. Epoetin requirements predict mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2004;44:866–876

Адрес за кореспонденция:
Д-р Мирослава Бенкова
Медицински университет – Варна
Клиника по нефрология,
УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна
ул. „Марин Дринов“ 55
Варна, 9000
e-mail: benkova_miroslava@yahoo.com