

Возможности коррекции нефрогенной анемии у пациента с ВИЧ и хронической болезнью почек

В.В. Фомин✉

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Анемия – отличительное проявление хронической болезни почек (ХБП), она выявляется уже с III стадии ХБП и наблюдается у подавляющего большинства больных с терминальной почечной недостаточностью. Основным механизмом почечной анемии – снижение продукции эндогенного эритропоэтина, но также в патогенезе важную роль играют дефицитные состояния, хроническое воспаление и гиперпаратиреоз. Основным методом лечения анемии при ХБП является применение эритропоэз-стимулирующих препаратов (ЭСП), которые делятся на коротко действующие и длительно действующие. У пациентов с терминальной почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, приоритетный препарат для лечения анемии – эритропоэтин альфа. Однако в некоторых случаях развивается резистентность к ЭСП, что осложняет лечение. Одна из причин формирования резистентности к ЭСП – воспалительный процесс. В статье представлен клинический случай пациента с ВИЧ 1-го типа, вирусом гепатита С и терминальной ХБП, требующей программного гемодиализа, тяжелой анемией и резистентностью к проводимой терапии.

Ключевые слова: анемия, хроническая болезнь почек, вирус иммунодефицита человека, эритропоэтин альфа, эритропоэтин бета

Для цитирования: Фомин В.В. Возможности коррекции нефрогенной анемии у пациента с ВИЧ и хронической болезнью почек. Consilium Medicum. 2024;26(10):698–703. DOI: 10.26442/20751753.2024.10.203048

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

CASE REPORT

Options for correcting nephrogenic anemia in a patient with HIV and chronic kidney disease. Case report

Victor V. Fomin✉

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Anemia is a distinctive manifestation of chronic kidney disease (CKD); it occurs already from stage III CKD and is observed in the vast majority of patients with end-stage renal disease. The primary mechanism of renal anemia is a decrease in the production of endogenous erythropoietin; deficiency conditions, chronic inflammation, and hyperparathyroidism also play an essential role in pathogenesis. The main therapy for anemia in CKD is erythropoiesis-stimulating agents (ESAs), which are divided into short-acting and long-acting. In patients with end-stage renal disease on hemodialysis, the preferred treatment for anemia is erythropoietin alfa. However, in some cases, ESA resistance develops, which complicates treatment. One of the reasons for the emergence of ESA resistance is the inflammatory process. The article presents a clinical case of a patient with HIV type 1, hepatitis C infection, and ESRD requiring long term hemodialysis, severe anemia, and resistance to current therapy.

Keywords: anemia, chronic kidney disease, human immunodeficiency virus, erythropoietin alfa, erythropoietin beta

For citation: Fomin VV. Options for correcting nephrogenic anemia in a patient with HIV and chronic kidney disease. Case report. Consilium Medicum. 2024;26(10):698–703. DOI: 10.26442/20751753.2024.10.203048

Введение

Анемия является отличительным проявлением хронической болезни почек (ХБП) и формируется в результате сложного многофакторного влияния дисфункции почек. Анемия начинает регистрироваться уже с III стадии ХБП и наблюдается у подавляющего большинства больных с терминальной почечной недостаточностью (ТПН) [1]. Наряду с основным патогенетическим механизмом почечной анемии – снижением продукции эндогенного эритропоэтина (ЭПО) – значимую роль играют дефицитные состояния (железа, витаминов В₆, В₁₂), а также хроническое воспаление и гиперпаратиреоз.

Сегодня ТПН рассматривается как проблема общественного здравоохранения, она причиняет огромные человеческие страдания и накладывает катастрофическое экономи-

ческое бремя, главным образом на бедные страны, где менее 2% пациентов с ТПН имеют доступ к заместительной почечной терапии. Это приводит к преждевременной смерти, особенно среди тех, у кого ТПН диагностирована в возрасте до 20 лет [2]. Более того, прогнозируется рост заболеваемости ТПН в будущем, причем он будет более заметен в странах с низкими доходами, особенно в тех из них, где растет численность больных диабетом и гипертонией [3].

Почечная анемия обычно наблюдается при снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин. При дальнейшем ее снижении ниже 43 мл/мин отмечается линейная зависимость между уровнем гемоглобина (Hb) и СКФ [4].

Установлено независимое влияние анемии на риск госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых осложне-

Информация об авторе / Information about the author

✉ **Фомин Виктор Викторович** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
E-mail: fomin_v_v_1@staff.sechenov.ru

✉ **Victor V. Fomin** – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
E-mail: fomin_v_v_1@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-2682-4417

ний, риск смерти от любой причины, темпы прогрессирования ХБП до терминальной стадии [5].

В настоящее время в клинической практике для лечения нефрогенной анемии широко используются препараты рекомбинантного человеческого ЭПО, которые позволяют снизить заболеваемость и смертность больных с ХБП за счет уменьшения числа случаев сердечно-сосудистых и инфекционных осложнений.

Согласно национальным клиническим рекомендациям [6] пациентам с ХБП и уровнем Hb ниже 100 г/л рекомендуется назначение эритропоэз-стимулирующих препаратов (ЭСП), которые используются для лечения нефрогенной анемии с 1980-х годов [7, 8]. ЭПО является важнейшим фактором роста, необходимым для пролиферации и выживания эритроидных клеток-предшественников [9]. Это гематopoэтический фактор, синтезируемый в перитубулярных интерстициальных клетках, выстилающих корковое вещество почки [10]. Механизм его действия реализуется путем избирательного взаимодействия с ЭПО-рецепторами на поверхности стволовой клетки костного мозга. Под действием ЭПО стволовая клетка начинает делиться и дифференцироваться до зрелого эритроцита. Сила стимулирующего сигнала и величина ЭПО-ответа прямо пропорциональны сродству молекулы ЭПО к ЭПО-рецептору и числу простимулированных рецепторов и обратно пропорциональны времени взаимодействия ЭПО с ЭПО-рецептором [11], сигнал должен быть коротким и сильным. ЭПО высвобождается, главным образом, вследствие гипоксии. У пациентов, страдающих ТПН, высвобождение ЭПО недостаточно из-за эрозии нормальной микрососудистой сети почек, обнаруживающей кислород, повышенного перитубулярного давления кислорода, необходимого для высвобождения ЭПО, превращения перитубулярных интерстициальных клеток в матрикс, генерирующий фибробласты, агрегации провоспалительных цитокинов, препятствующих выработке ЭПО, и вегетативной симпатической дисрегуляции [12].

Стимуляторы ЭПО подразделяются на 2 большие категории: короткодействующие (эпоэтин альфа, эпоэтин бета, эпоэтин дельта, эпоэтин омега и эпоэтин тета) и длительно-го действия (дарбэпоэтин альфа, непрерывный активатор рецепторов ЭПО – CERA, пегинесатид) [9]. Эпоэтин альфа и эпоэтин бета представляют собой рекомбинантный человеческий ЭПО, который получают с использованием клеток яичника китайского хомячка, трансфицированных подлинным человеческим геном ЭПО [9, 12]. ЭПО альфа является приоритетным препаратом для лечения анемии у пациентов, находящихся на гемодиализе, в течение последних двух десятилетий [13, 14]. Эпоэтин альфа имеет самый короткий период полужизни из всех рекомбинантных эпоэтинов [15, 16], что исключает гиперстимуляцию и улучшает переносимость, обеспечивая эффективное и безопасное достижение целевого уровня Hb, а также является важным условием для установления повышенной выработки эритроцитов только тогда, когда это необходимо. Его использование сводит к минимуму необходимость переливания крови, смягчает симптомы анемии, увеличивает продолжительность жизни, снижает заболеваемость, связанную с сердечно-сосудистыми факторами, и повышает качество жизни [17].

Эпоэтин альфа и эпоэтин бета состоят из той же аминокислотной последовательности, что и эндогенный ЭПО, но эпоэтин бета содержит более высокую долю тетрасахаридов углеводных остатков, чем эпоэтин альфа (46% против 19%). Эпоэтин бета имеет более высокую молекулярную массу, содержит более широкий спектр изоформ и имеет более высокие доли основных изоформ, что соответствует меньшему количеству остатков сialiрированных гликанов, чем эпоэтин альфа [12]. Нужно отметить, что период полувыведения, эффективность и безопасность эпоэтина

альфа и эпоэтина бета у пациентов с ХБП и лиц, проходящих регулярный гемодиализ или перитонеальный диализ, различаются. Пациентам, находящимся на гемодиализе, эпоэтин альфа и эпоэтин бета в основном вводят внутривенно 3 раза в неделю, а пациентам на преддиализе, перитонеальном диализе и пациентам, перенесшим трансплантацию почки, – подкожно от 1 до 3 раз в неделю. В текущих клинических рекомендациях говорится, что эпоэтин альфа и эпоэтин бета (а также соответствующие биоаналоги эпоэтина) назначаются 3 раза в неделю внутривенно или подкожно как на этапе коррекции, так и на поддерживающей фазе [18].

Вопрос резистентности к ЭСП остается спорным, а доля пациентов с резистентностью очень варьирует в разных источниках. В исследовании III фазы применения препаратов рекомбинантного человеческого ЭПО у 333 пациентов с нефрогенной анемией менее 3% не достигли референсных значений Hb [19]. Большинство пациентов с ХБП адекватно реагируют на средства, стимулирующие эритропоэз [20]. Согласно европейским рекомендациям по лечению анемии у пациентов с хронической почечной недостаточностью [21] резистентность к средствам, стимулирующим эритропоэз, определяется как неспособность достичь целевого уровня Hb (11–12 г/дл) при дозах эпоэтина ниже 300 МЕ/кг в неделю (при массе тела пациента 80 кг недельная доза – ниже 24 000 МЕ) или дарбэпоэтина альфа 1,5 мкг/кг в неделю. В рекомендациях Инициативы по качеству результатов заболеваний Национального фонда почек (NKF KDOQI) гипочувствительность к терапии определяется по крайней мере одной из следующих ситуаций: значительное увеличение дозы ЭСП, необходимое для поддержания определенного уровня Hb, значительное снижение уровня Hb при постоянной дозе средств, стимулирующих эритропоэз, или неспособность повысить уровень Hb до более высоких значений, чем 11 г/дл, несмотря на введение дозы ЭСП, эквивалентной эпоэтину, выше 500 МЕ/кг в неделю (для пациента массой тела 80 кг недельная доза выше 40 000 МЕ).

Резистентность к эритропоэз-стимулирующим агентам связана с плохим исходом, увеличивая риск смертности [22, 23]. Важно помнить, что резистентность (или гипочувствительность к ЭСП) может быть как истинной – к ЭСП, так и за счет наличия у пациента сопутствующей патологии. Воспаление, онкологические заболевания, нарушение питания, неадекватный диализ, кровопотери, включая скрытые, медикаментозная терапия могут являться триггерными факторами развития резистентности. В этом случае важно убрать причины или нивелировать предрасполагающие к ее возникновению факторы.

Воспаление признано одной из причин гипочувствительности к терапии ЭСП, и в нескольких исследованиях сообщалось о связи между высокими уровнями маркеров воспаления и резистентностью к ЭСП у пациентов с ХБП [22, 24, 25]. Обычно у пациентов с гипертонической болезнью наблюдаются высокие уровни маркеров воспаления, а именно интерлейкина-6, С-реактивного белка, фактора некроза опухоли α , интерферона γ , и более низкие уровни альбумина в сыворотке крови. Однако подобная картина наблюдается и у пациентов, страдающих таким тяжелым заболеванием, как ВИЧ-инфекция. Степень, при которой провоспалительные цитокины связаны со снижением СКФ, остается неясной. Высокие уровни маркеров воспаления среди лиц с нормальной функцией почек предсказывают будущую ХБП [26]. Кроме того, воспаление при ХБП тесно связано с прогрессированием и последствиями ХБП, такими как сердечно-сосудистые заболевания [27] и анемия [28]. По сравнению с ВИЧ-неинфицированными ВИЧ-инфицированные подвержены более высокому риску развития ХБП [29]. Предыдущие исследования установили высокую распространенность

аномального белка в моче [30] и гиперфилтрации [31] у ВИЧ-инфицированных по сравнению с ВИЧ-неинфицированными, что является одновременно индикатором раннего повреждения почек и предвестником будущего снижения функции почек. Хотя другие факторы, вероятно, способствуют поражению почек у ВИЧ-инфицированных лиц, свою роль может играть воспаление, которое сохраняется даже при лечении ВИЧ-инфекции. Во многих исследованиях по этому вопросу анализировались отдельные маркеры воспаления, однако пути воспаления сложны и включают множество маркеров.

Клинический случай

Мужчина 52 лет переведен в Университетскую клиническую больницу №1 Сеченовского клинического центра. Из анамнеза известно, что у пациента – инфекция вируса иммунодефицита человека 1-го типа (ВИЧ-1), инфекция вируса гепатита С (ВГС) и ХБП С5Д (СКФ СКД-EPI 4,56 мл/мин/1,73 м²), программный гемодиализ. Был направлен на консультацию в связи с прогрессирующей ХБП и анемией, не поддающейся коррекции.

Известно, что диагноз ВИЧ-инфекции поставлен пациенту в 2001 г. после скринингового теста, который показал положительный результат. Его направили к инфекционисту, и примерно через 3 года больной начал принимать неуставленные антиретровирусные препараты. Схема антиретровирусной терапии (АРВТ) часто менялась, и в 2005 г. лечение было самостоятельно прекращено. В 2006 г. при проведении лабораторной диагностики выявлено снижение CD4+ Т-клеток до 0 на 1 мм³ (нормальный диапазон – от 350 до 1460). В течение последующих 9 лет несколько раз менялась схема АРВТ. В 2010 г. тестирование на генотипическую лекарственную устойчивость ВИЧ выявило множественные мутации в генах обратной транскриптазы и протеазы (табл. 1). Тестирование на тропизм показало, что вирус не чувствителен к антагонисту CCR5 маравироку.

В октябре 2010 г. начат новый режим АРВТ: дарунавир, одновременно вводимый с ритонавиром и препаратом с фиксированной дозой эмтрицитабина и тенофовира дигидрофосфата, и вирусная нагрузка РНК ВИЧ-1 в плазме снизилась до менее чем 50 копий на 1 мл. В июле 2011 г. пациент осмотрен врачом-инфекционистом по месту жительства, отмечено хорошее соблюдение назначенного режима АРВТ. Со слов пациента, диагноз ВГС поставлен несколькими годами ранее, после положительного стандартного скринингового теста, после чего назначено лечение пегилированным интерфероном и рибавирином в течение 24 нед без устойчивого вирусологического ответа.

Больной самостоятельно обратился в октябре 2011 г. к врачу-инфекционисту с жалобами на симметричное увеличение околоушных желез и отеки голеней и стоп. При физикальном осмотре пульс составлял 88 ударов в минуту, артериальное давление (АД) – 134/100 мм рт. ст., масса тела 89,4 кг. Вирусная нагрузка РНК ВИЧ была менее 50 копий на 1 мл, а количество CD4+ Т-клеток составило 949 на 1 мм³. В анализе мочи выявлены следы глюкозы, альбуминурия и макрогематурия (211 эр/мкл); альбумин-креатининовое соотношение – 511 мг/г (референсный диапазон <30 мг/г). Анализы мочи на нуклеиновые кислоты *Chlamydia trachomatis* и *Neisseria gonorrhoeae* были отрицательными, как и туберкулиновая кожная проба. Заключение врача-инфекциониста свидетельствует о том, что изменения в анализах мочи расценены как транзиторная протеинурия, однако пациенту было рекомендовано обратиться к врачу-нефрологу для консультации. Текущий АРВТ-режим был продолжен, и пациент регулярно наблюдался у врача-инфекциониста по месту жительства, но врача-нефролога не посетил.

Таблица 1. Результаты генотипического тестирования на лекарственную устойчивость ВИЧ-1

Ген и мутации	АРВТ
Обратная транскриптаза	
M41L, L210W, T215Y	Нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы
K103N, Y181C	Ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы
Протеаза	
M46I, I54V, I84V, L90M, A71T, K20R	Ингибитор протеазы

В 2012 г. больной повторно прошел курс лечения от инфекции ВГС пегилированным интерфероном и рибавирином в течение 48 нед и имел устойчивый вирусологический ответ. После завершения лечения уровень аланинаминотрансферазы составил 179 ЕД/л (референсный диапазон – от 10 до 55), аспартатаминотрансферазы – 67 ЕД/л (референсный диапазон – от 10 до 40), а при серийных измерениях уровень триглицеридов колебался от 746 до 2072 мг/дл (от 8,42 до 23,39 ммоль/л; референсный диапазон – от 40 до 150 мг/дл). После комплексного обследования гепатолога, включавшего биопсию печени, пациенту поставлен диагноз неалкогольного стеатогепатита. В 2014 г. к схеме АРВТ добавлен ралтегравир. При серийных измерениях вирусная нагрузка РНК ВИЧ и РНК ВГС не обнаружена.

В период с 2015 по 2017 г. пациент самостоятельно принимал тиазидные диуретики (индапамид по 5–10 мг/сут) от нарастающих отеков нижних конечностей и повышения АД до 150/90 мм рт. ст. В мае 2017 г. он обратился к врачу-терапевту по месту жительства с жалобами на отеки и повышение АД до 170/110 мм рт. ст., отмечал краткосрочный положительный эффект при приеме индапамида. Лабораторные анализы выявили уровень креатинина в сыворотке 1,97 мг/дл и СКФ по формуле СКД-EPI 41 мл/мин/1,73 м²; в анализе мочи соотношение микроальбумин/креатинин составило 8808. Больной направлен в нефрологическое отделение районной больницы с диагнозом ХБП С3б, где ему провели биопсию почки и назначили лизиноприл 5 мг/сут.

Гистологическое описание тканей почки от 27.05.2017: при исследовании пункционной биопсии почки обнаружено 16 клубочков, из которых 3 склерозированы. В 5 клубочках выявлен сегментарный склероз, характеризующийся увеличением мезангиального матрикса, облитерацией просвета капилляров и спайками с капсулой Боумена. Стенки клубочковых капилляров нормальные. Имеет место очаговое тубулярное повреждение с уплощением эпителия. Примерно в 10% коры почки выявлен интерстициальный фиброз и канальцевая атрофия; в фиброзных областях наблюдается интерстициальное воспаление, состоящее из мононуклеарных клеток. Почечные артерии нормальные, в нескольких артериолах наблюдается гиалиноз.

Иммунофлуоресцентная микроскопия от 31.05.2017 выявила сегментарное окрашивание на иммуноглобулин (Ig) М и С3 вдоль стенок клубочковых капилляров, что считается неспецифическим, но часто наблюдается при фокально-сегментарном гломерулосклерозе (ФСГС). Не было окрашивания трубчатого фундамента мембраны или сосудов. Не было никаких доказательств иммунного отложения IgG, IgA, C1q, фибрина. Электронная микроскопия выявила сегментарное сглаживание ножки подоцитов, захватывающее до 50% капилляров поверхности клубочков. Тубулоретикулярные включения не выявлены.

При выписке из нефрологического отделения с диагнозом: ХБП С3б (41 мл/мин/1,73 м²), ФСГС рекомендовано продолжить принимать лизиноприл 5 мг/сут и регулярно

посещать врача-инфекциониста и нефролога по месту жительства.

При плановом посещении врача-инфекциониста в январе 2019 г. введение фиксированной формы эмтрицитабина и тенофовира дизопроксила фумарата с ежедневного приема было изменено на однократное через день. Тестирование на HLA-B*5701 – отрицательное. В октябре 2016 г. схема АРВТ изменена на ламивудин, дарунавир в сочетании с препаратами ритонавир и долутегравир. В течение следующих 2 лет функция почек снизилась, и в декабре 2019 г. расчетная СКФ достигла 19 мл/мин/1,73 м². Пациент экстренно направлен в нефрологическое отделение Клинического центра им. И.М. Сеченова, где поставлен диагноз: гипертоническая болезнь II стадии, артериальная гипертензия 3-й степени, риск 3; избыточная масса тела; ХБП С4, альбуминурия А2; риск 4 (очень высокий); нефрогенная анемия средней степени тяжести (Hb 72 г/л). При этом уровень насыщения трансферрином составлял 23%, а уровень ферритина – 138 нг/мл, В₁₂-дефицитная и фолиеводефицитная анемия исключены. Назначено лечение: лизиноприл 5 мг/сут, пентоксифиллин 200 мг 3 раза в сутки для достижения более выраженного ангиопротеинурического эффекта и замедления снижения СКФ. Для коррекции анемии назначены подкожные инъекции эпоэтина бета 80 ЕД/кг 2 раза в неделю. АРВТ продолжена в том же режиме.

Через 2 нед от начала лечения эпоэтином бета уровень Hb поднялся до 83 г/л, однако в последующие 4 нед не превышал 95 г/л, в связи с чем принято решение об увеличении дозы эпоэтина бета до 100 ЕД/кг 2 раза в неделю, после чего уровень Hb постепенно достиг к февралю 2020 г. 112 г/л.

В течение 2020 г. в связи с пандемией COVID-19 пациент не проходил плановые обследования у рекомендованных специалистов, принимал только лизиноприл и пентоксифиллин в рекомендованных дозировках. При посещении врача-инфекциониста в феврале 2021 г. он оценил свое состояние как стабильное, однако при анализе крови выявлен уровень Hb 78 г/л. Направлен к врачу-нефрологу для дальнейшего обследования, однако назначенным рекомендациям не следовал.

В октябре 2021 г. больной срочно доставлен по каналу скорой медицинской помощи в отделение реанимации и интенсивной терапии по поводу отека легких, резко сниженного диуреза, слабости, боли в животе. Уровень креатинина достиг 763 мкмоль/л, СКФ – 7 мл/мин/1,73 м². Назначена терапия программным гемодиализом на перманентном катетере. Через 8 дней пациент стабилизирован и переведен в нефрологическое отделение. Стоит отметить, что уровень Hb составлял 62 г/л, а гематокрит – 0,17 л/л, уровень насыщения трансферрином – 21%, ферритин – ниже 100 нг/мл, в связи с чем назначены внутривенные инъекции эпоэтина бета 100 ЕД/кг 2 раза в неделю. Состояние пациента улучшилось, уровень Hb вырос до 75 г/л в течение первых 2 нед и в последующие 2 мес стабильно повышался на 5–10 г/л, в декабре 2021 г. составил 101 г/л.

В течение 2022 г. пациент придерживался рекомендованного лечения, однако с сентября 2022 г. уровень Hb не превышал максимального значения 103 г/л. Больной стал отмечать одышку, усталость, сонливость, тошноту и эпизодическую рвоту, что было расценено врачом-инфекционистом как реакция на АРВТ.

При плановой госпитализации в нефрологическое отделение в январе 2023 г. уровень Hb составил 78 г/л, пациенту неоднократно корректировалась доза вводимого эпоэтина бета, однако уровень Hb находился в пределах 65–83 г/л. В апреле 2023 г. пациент переведен в Университетскую клиническую больницу №1 Сеченовского клинического центра с подозрением на резистентность к ЭСП.

При осмотре кожа и видимые слизистые бледные, изменения ногтевых пластинок микотического характера. Температура тела 36,4°C, пульс 86 ударов в минуту, АД 133/86 мм рт. ст., частота дыхания 18 в минуту, StO₂ 96%. Рост 180 см, масса тела 97 кг (индекс массы тела 29,9 кг/м²). Аускультативно над легкими везикулярное дыхание, хрипов нет. Перкуторно границы сердца в пределах нормы. При аускультации сердца выслушивался систолический шум в митральной области, тоны сердца приглушены. При пальпации органов брюшной полости определялся нижний край печени в правой подреберной области. Количество CD4+ составило 779 на 1 мм³, а вирусная нагрузка РНК ВИЧ не определялась. На электрокардиограмме ритм синусовый, атриовентрикулярная блокада 1-й степени. Стресс-эхокардиография, выполненная после введения добутамина, не выявила ишемии. Коронарная ангиография определила многососудистую умеренную ишемическую болезнь сердца, визуализация перфузии миокарда признаков ишемии или инфаркта не выявила.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: диффузные изменения паренхимы печени, поджелудочной железы. Хронический некалькулезный холецистит. Диффузные изменения паренхимы почек.

Врачебная комиссия пришла к выводу о развившейся резистентности к вводимому эпоэтину бета. Иммуноферментный анализ от 12.04.2023 подтвердил это предположение: полученные данные свидетельствовали о выработке IgG-антител к консервативным эпитопам белковой части молекулы эпоэтина бета, поэтому с апреля 2023 г. принято решение о переводе пациента на подкожные инъекции эпоэтина альфа. Пациент стал получать подкожные инъекции эпоэтина альфа (Эральфон) 2500 МЕ 1 раз в неделю. По результатам на 01.05.2023 уровень Hb составил 80 г/л, а 16.06.2023 – 92 г/л. В течение последующих 8 нед уровень Hb вырос до 117 г/л и оставался стабильным.

Клинический диагноз при выписке. Основной: ишемическая болезнь сердца: АВ-блокада 1-й степени. Гипертоническая болезнь II стадии, АГ 3-й степени, риск 3; ХБП С5Д (СКФ СКД-ЕР1 4,56 мл/мин/1,73 м²), альбуминурия А2; риск 4 (очень высокий), программный гемодиализ; нефрогенная анемия средней степени тяжести (Hb 72 г/л при поступлении). Сочетанный: нефрогенная анемия легкой степени тяжести (Hb 101 г/л). Осложнения: ВИЧ-инфекция II (иммунный блот «+» №1358 от 09.04.2023). ВИЧ-ассоциированный иммуноопосредованный гломерулонефрит. Хронический ВГС вне обострения.

После смены терапии с эпоэтина бета на эпоэтин альфа уровни Hb и гематокрита достигли референсных значений, что указывает на положительный ответ на лечение. Пациент продолжает регулярный мониторинг и корректировку терапии по мере необходимости.

Обсуждение

Распространенность ТПН у ВИЧ-инфицированных лиц возросла в основном из-за увеличения продолжительности жизни на высокоактивной АРВТ. ВИЧ-инфекция является давно доказанным и хорошо известным фактором риска возникновения ХБП и необходимости в последующем проведения заместительной почечной терапии (диализа). В ходе исследования EuroSIDA выявлена сильная связь между риском развития ХБП и длительностью приема тенофовира, индинавира, атазанавира и лопинавира/ритонавира, а также менее сильная, но статистически значимая связь с длительностью приема эфавиренза, абакавира, зидовудина и ставудина. Каждый дополнительный год приема тенофовира увеличивал заболеваемость ХБП на 16%, лопинавира/ритонавира – на 8%, индинавира – на 11% и атазанавира – на 22% ($p < 0,05$) [32]. Несмотря на улучшение течения ХБП у некоторых пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС, получавших лечение по поводу вирусного гепа-

тата, необходимо помнить о рисках развития у них заболеваний почек. Безусловно, в клинической практике необходимо знать и учитывать потенциальные лекарственные взаимодействия между противовирусными препаратами прямого действия и АРВТ при лечении таких пациентов.

Распространенность ФГСГС среди пациентов с коинфекцией ВИЧ и ВГС, которые лечились эффективной комбинированной АРВТ, составляет 24%; заболеваемость иммуноопосредованным гломерулонефритом среди этих пациентов ниже, чем среди пациентов, у которых была коинфекция ВИЧ и ВГС в эпоху до того, как такая терапия стала доступной [33]. ФГСГС также выявлялся у пациентов, прошедших лечение интерфероном по поводу гепатита С или других заболеваний [34].

Резистентность к ЭСП у пациентов с ХБП может быть связана с усилением системных воспалительных реакций, в т.ч. при коинфекции ВИЧ и ВГС. У данного пациента обнаружены антитела к эпоэтину бета, что также снизило эффективность лечения нефрогенной анемии.

Современные рекомендации по лечению анемии указывают на необходимую коррекцию низких уровней Hb до целевого значения 11 г/дл и выше при ХБП [20], ≥ 13 г/дл у мужчин и ≥ 12 г/дл у женщин при ВИЧ/СПИДе [35]. Если это невозможно либо купировать анемию не удалось, рекомендуется использовать переливание крови, терапию препаратами железа и ЭСП, такими как эпоэтин альфа [36]. Эпоэтин альфа одобрен для лечения анемии у онкологических больных, проходящих химиотерапию, у пациентов с ХБП и ВИЧ-положительных пациентов, получающих АРВТ. Эпоэтин альфа показал значительные преимущества в лечении анемии, связанной с ВИЧ-инфекцией, ХБП и раком. Исследования показали, что эпоэтин альфа улучшает уровень Hb и качество жизни, связанное со здоровьем, особенно в снижении утомляемости [37]. Кроме того, D. Henry и соавт. пришли к выводу, что эпоэтин альфа оказывает лучший эффект при лечении анемии, связанной с ВИЧ-инфекцией и терапией зидовудином [38]. Что касается подбора разовой дозы эпоэтина альфа, то для среднестатистического пациента с массой тела 80–90 кг оптимальной может стать доза 2500 МЕ, но с обязательной коррекцией для достижения референсных значений Hb.

Заключение

На сегодняшний день остаются нерешенными вопросы ведения пациентов с ХБП с неадекватным ответом на ЭСП. За исключением парентерального лечения железом, при гипочувствительности к ЭСП в большинстве случаев клинические исследования либо носили открытый и неконтролируемый характер, либо не имели достаточной способности обнаруживать клинически важные эффекты (как положительные, так и отрицательные) от проводимой терапии и причины/триггеры развития резистентности к ЭСП. Имеется дефицит четких алгоритмов действий врача по устранению триггеров и неясность ожидаемых эффектов от проводимых мер. Данный клинический случай показывает сложность не только лечения, но и ранней диагностики ХБП у коморбидного пациента.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The author declares that he has no competing interests.

Вклад автора. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Authors' contribution. The author declares the compliance of his authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациент подписал форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

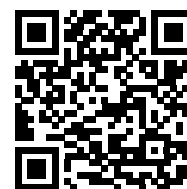
Литература/References

- Evans M, Bower H, Cockburn E, et al. Contemporary management of anaemia, erythropoietin resistance and cardiovascular risk in patients with advanced chronic kidney disease: a nationwide analysis. *Clin Kidney J.* 2020;13(5):821-7. DOI:10.1093/cjk/ffaa054
- GBD Chronic Kidney Disease Collaboration: Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2020;395:709-33. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30045-3
- Lim C, Ng RWC, Cheng N, et al. Advance care planning for haemodialysis patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;7(7):CD010737. DOI:10.1002/14651858.CD010737.pub2
- Locatelli F, Nissenson AR, Barrett BJ, et al. Clinical practice guidelines for anemia in chronic kidney disease: problems and solutions. A position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2008;74:1237-40.
- Милованова Л.Ю., Милованов Ю.С., Козловская Л.В. Эритропоэтины длительного действия в лечении нефрогенной анемии. *Урология и нефрология. Спецвыпуск «Актуальные вопросы нефрологии».* 2012;11:16-9 [Milovanova Llu, Milovanov luS, Kozlovskaja LV. Eritropoetiny dlitel'nogo deistviya v lechenii nefrogennoi anemii. *Urologia i nefrologia. Spetsvypusk "Aktualnye voprosy nefrologii"*. 2012;11:16-9 (in Russian)].
- Анемия при хронической болезни почек. Клинические рекомендации. 2024. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/623_42. Ссылка активна на 18.09.2024 [Anemia pri khronicheskoi bolezni pochek. Klinicheskie rekomendatsii. 2024. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/623_42. Accessed: 18.09.2024 (in Russian)].
- Azmadian J, Abbasi MR, Pourfarziani V, et al. Comparing therapeutic efficacy and safety of epoetin beta and epoetin alfa in the treatment of anemia in end-stage renal disease hemodialysis patients. *Am J Nephrol.* 2018;48(4):251-9. DOI:10.1159/000493097
- Oka S, Obata Y, Torigoe K, et al. A comparative study of the hemoglobin-maintaining effects between epoetin beta-pegol and Darbepoetin-alpha in patient with chronic kidney disease during 3 months before dialysis initiation. *Drugs R D.* 2017;17(3):389-96. DOI:10.1007/s40268-017-0188-6
- Hörl WH. Differentiating factors between erythropoiesis-stimulating agents: an update to selection for anaemia of chronic kidney disease. *Drugs.* 2013;73(2):117-30. DOI:10.1007/s40265-012-0002-2
- Ostrvica E, Mesic E, Ostrvica D, et al. Effectiveness of treating renal anemia in the chronic hemodialyzed patients by Epoetin alpha and beta. *Med Arh.* 2010;64(1):1-6.
- Jelkmann W. Renal erythropoietin: properties and production. *Rev Physiol Biochem Pharmacol.* 1986;104:139-217.
- Deicher R, Hörl WH. Differentiating factors between erythropoiesis stimulating agents: a guide to selection for anemia of chronic kidney disease. *Drugs.* 2004;64(5):499-509.
- Sinha SD, Bandi VK, Bheemareddy BR, et al. Efficacy, tolerability, and safety of darbepoetin alfa injection for the treatment of anemia associated with chronic kidney disease (CKD) undergoing dialysis: a randomized, phase III trial. *BMC Nephrol.* 2019;20(19):1-9.
- Carrera F, Burnier M. Use of darbepoetin alfa in the treatment of anemia of chronic kidney disease: clinical and pharmacoeconomic considerations. *NDT Plus.* 2009;2(1):9-17.
- Macdougall IC, Kai-Uwe E. Novel strategies for stimulating erythropoiesis and potential new treatments for anaemia. *Lancet.* 2006;368:947-53. DOI:10.1016/S0140-6736(06)69120-4
- Abracchio MP, Zanella A. Therapy perspectives. L'eritropoietina e la regolazione della massa eritroide. Adis a Wolter Kluwer business, 2006.
- Locatelli F, Pozzoni P, Vecchio LD. Recombinant human epoetin beta in the treatment of renal anemia. *Ther Clin Risk Manag.* 2007;3(3):433-9.
- Locatelli F, Covic A, Eckardt KU, et al. Anaemia management in patients with chronic kidney disease: a position statement by the Anaemia Working Group of European Renal Best Practice (ERBP). *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(2):348-54. DOI:10.1093/ndt/gfn653
- Eschbach JW, Abdulhadi MH, Browne JK, et al. Recombinant Human Erythropoietin in Anemic Patients with End-Stage Renal Disease: Results of a Phase III Multicenter Clinical Trial. *Ann Intern Med.* 1989;111(12):992-1000. DOI:10.7326/0003-4819-111-12-992
- KDOQI; National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2006;47(5 Suppl. 3):S11-145.
- Locatelli F, Aljama P, Bárány P, et al.; European Best Practice Guidelines Working Group. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19 Suppl. 2:ii1-47. DOI:10.1093/ndt/gfh1032
- Panichi V, Rosati A, Bigazzi R, et al. Anaemia and resistance to erythropoiesis-stimulating agents as prognostic factors in haemodialysis patients: results from the RISCVID study. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(8):2641-8. DOI:10.1093/ndt/gfq802

23. Regidor DL, Kopple JD, Kovesdy CP, et al. Associations between changes in hemoglobin and administered erythropoiesis-stimulating agent and survival in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(4):1181-91.
24. de Lurdes Agostinho Cabrita A, Pinho A, Malho A, et al. Risk factors for high erythropoiesis stimulating agent resistance index in pre-dialysis chronic kidney disease patients, stages 4 and 5. *Int Urol Nephrol*. 2011;43(3):835-40. DOI:10.1007/s11255-010-9805-9
25. Won HS, Kim HG, Yun YS, et al. IL-6 is an independent risk factor for resistance to erythropoiesis-stimulating agents in hemodialysis patients without iron deficiency. *Hemodial Int*. 2012;16(1):31-7. DOI:10.1111/j.1542-4758.2011.00635.x
26. Shankar A, Sun L, Klein BE, et al. Markers of inflammation predict the long-term risk of developing chronic kidney disease: a population-based cohort study. *Kidney Int*. 2011;80(11):1231-8.
27. Stinghen AE, Buchares S, Riella MC, Pecoits-Filho R. Immune mechanisms involved in cardiovascular complications of chronic kidney disease. *Blood Purif*. 2010;29(2):114-20. DOI:10.1159/000245636
28. Yilmaz MI, Solak Y, Covic A, et al. Renal anemia of inflammation: the name is self-explanatory. *Blood Purif*. 2011;32(3):220-5. DOI:10.1159/000328037
29. Bruggeman LA, Bark C, Kalayjian RC. HIV and the Kidney. *Curr Infect Dis Rep*. 2009;11:479-85.
30. Margolick JB, Jacobson LP, Schwartz GJ, et al. Factors affecting glomerular filtration rate, as measured by iohexol disappearance, in men with or at risk for HIV infection. *PLoS One*. 2014;9:e86311.
31. Ng DK, Jacobson LP, Brown TT, et al. HIV therapy, metabolic and cardiovascular health are associated with glomerular hyperfiltration among men with and without HIV infection. *AIDS*. 2014;28:377-86.
32. Lazarus Jeffrey V, Laut KG, Safreed-Harmon K, et al. Disparities in HIV clinic care across Europe: Findings from the EuroSIDA clinic survey. *BMC Infect Dis*. 2016;16:335. DOI:10.1186/s12879-016-1685-x
33. Mohan S, Herlitz LC, Tan J, et al. The changing pattern of glomerular disease in HIV and hepatitis C co-infected patients in the era of HAART. *Clin Nephrol*. 2013;79:285-91.
34. Markowitz GS, Nasr SH, Stokes MB, D'Agati VD. Treatment with IFN-alpha, -beta, or -gamma is associated with collapsing focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:607-15.
35. Volberding PA, Levine AM, Dieterich D, et al. Anemia in HIV infection: clinical impact and evidence-based management strategies. *Clin Infect Dis*. 2004;38:1454-63.
36. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1011-23.
37. Kimel M, Leidy NK, Mannix S, Dixon J. Does epoetin alfa improve health-related quality of life in chronically ill patients with anemia? Summary of trials of cancer, HIV/AIDS, and chronic kidney disease. *Value in Health*. 2008;11(1):57-75.
38. Henry DH, Beall GN, Benson CA, et al. Recombinant Human Erythropoietin in the Treatment of Anemia Associated with Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection and Zidovudine Therapy. *Ann Intern Med*. 1992;117(9):739-48. DOI:10.7326/0003-4819-117-9-739

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.09.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 28.10.2024



OMNIDOCTOR.RU