

КОРРЕКЦИЯ АНЕМИИ И ИНТОКСИКАЦИИ ПРЕПАРАТАМИ ЦЕРУЛОПЛАЗМИНА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

Анемия — это снижение общего количества эритроцитов и/или гемоглобина в единице объема крови. Согласно рекомендациям KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) 2012, анемию диагностируют у взрослых и детей > 15 лет с хронической болезнью почек (ХБП), когда концентрация гемоглобина < 130 г/л у мужчин и < 120 г/л у женщин [1].

У пациентов с ХБП, но стабильной почечной функцией появление или прогрессирование анемии может служить предвестником осложнения течения заболевания, признаком кровопотери или нарушения кроветворения. Наиболее часто встречаемая анемия у пациентов с тяжелой ХБП — **железодефицитная**, на стадии прогрессирования заболевания (до терминальной) — **эритропоэтиндефицитная** [1, 4–6].

Лечение анемии у больных с ХБП должно обеспечивать необходимый баланс между эритропоэтинстимулирующими агентами (ЭСА) и препаратами железа для поддержания оптимального уровня синтеза гемоглобина. У пациентов с ХБП, получающих лечение эритропоэтинстимулирующими агентами, часто вторично развивается дефицит железа, потому что уровень этого элемента, необходимый для адекватного ответа на терапию ЭСА, не может быть обеспечен лишь за счет собственных запасов пациента. Для поддержания высоких показателей содержания железа таким пациентам рекомендуется назначение дополнительной терапии железом, перорально или внутривенно. Управление уровнями получаемого извне железа является неотъемлемым критерием эффективности проводимой терапии с учетом большого количества данных о нежелательных эффектах терапии высокими уровнями ЭСА и препаратами железа [7].

В литературе имеется ряд сообщений о том, что в комплексном лечении анемий различного происхождения используется **церулоплазмин** (ЦП) [24, 27–30].

Церулоплазмин — медьсодержащий белок (гликопротеин), присутствующий в плазме крови. В церулоплазмине содержится около 95 % общего количества меди сыворотки крови человека. Важная роль церулоплазмينا — метаболизм железа (окисление Fe^{2+} до Fe^{3+} и транспорт железа с помощью трансферрина) [14]. Функционально церулоплазмин является ферментом, после открытия которого

начались интенсивные исследования структуры и свойств данного белка, подтверждением чему служит более 100 000 отечественных и зарубежных публикаций по разным медицинским направлениям (онкология, кардиология, гинекология, нефрология, реаниматология и т.д.) [2].

Впервые клиническая апробация церулоплазмينا была проведена именно при лечении анемии (апластическая анемия). Данная работа была выполнена японскими исследователями с использованием ЦП как антианемического препарата с выраженными ферроксидазными свойствами путем изменения валентности железа, связывания его с транспортными белками и доставкой к месту синтеза гема [31–33].

Как известно, железо, поступающее в организм с пищей, — двухвалентное, однако железо, обнаруживаемое в сыворотке крови, — трехвалентное. Связующим звеном между поступающим извне Fe^{2+} и находящимся в сыворотке крови Fe^{3+} является именно церулоплазмин. Опытным путем с применением химических опытов и спектрометрии было установлено, что именно ЦП регулирует транспорт железа как из собственного депо, так и введенного извне путем окисления и превращения Fe^{2+} в Fe^{3+} . Образовавшееся трехвалентное железо встраивается в молекулу белка — переносчика апотрансферрина, транспортируется в костный мозг, где непосредственно происходит синтез гема [31–33]. Независимо от того, насколько организм насыщен железом извне, эффективной доставки его к месту назначения не произойдет без необходимой концентрации ЦП в организме, и железо осядет в депо [13].

Кроме того, антианемическое действие церулоплазмينا реализуется через стимуляцию эритропоэза и защиту эритроцитарных мембран. ЦП усиливает пролиферацию и дифференцировку эритроидных элементов в костном мозге. Установлено также, что эритропоэтическое действие ЦП независимо или малозависимо от уровня эритропоэтина в крови.

До недавнего времени наиболее значимой причиной анемии при хронической почечной недостаточности (ХПН) считался дефицит **эндогенного эритропоэтина**. Внедрение в практику препаратов рекомбинантного человеческого эритропоэтина (рчЭПО) стало огромным прорывом в технологии

лечения нефрогенной анемии. При этом патогенез анемии при ХПН все так же является предметом интенсивного изучения и множества научных дискуссий. В последнее время возросло количество сообщений о резистентности к терапии рекомбинантным человеческим эритропоэтином, что ставит под сомнение исключительную роль эритропоэтина в развитии нефрогенной анемии [22]. Очевидна значимость других факторов ее развития, таких как укорочение сроков жизни эритроцитов, присутствие в циркуляции ингибиторов кроветворения, усиление кровопотерь. Относительно причин укорочения периода полужизни эритроцитов при уремии в литературе встречаются совершенно противоречивые мнения. Ряд авторов считают, что это обусловлено исключительно уремическим окружением, другие объясняют это дефектом самих эритроцитов [23]. Считается, что у пациентов с заболеваниями почек снижение срока жизни эритроцитов происходит и за счет хронического гемолиза как результата накопления уремических токсинов в крови (полиамины, спермин, спермидин, путресцин, кадаверин) [8]. Подчеркивается, что персистирующее воспаление в организме и продукция цитокинов снижают ответ пациентов на терапию препаратами эритропоэтина [9].

В последние годы особое внимание уделяется роли процессов свободнорадикального окисления в повреждении эритроцитов в условиях уремии и неэффективности антиоксидантной защиты [24–26]. Продемонстрировано, что у больных с ХПН активность процессов свободнорадикального окисления (СРО), в том числе перекисного окисления липидов (ПОЛ), и активность основных ферментов антиоксидантной защиты повышены. Операция гемодиализа приводит к еще большей интенсификации процессов свободнорадикального окисления, а у пациентов, длительно находящихся на гемодиализной терапии, происходит истощение антиоксидантной защиты [2].

В исследованиях как отечественных, так и зарубежных авторов отмечен тот факт, что ЦП является основным антиоксидантом крови, в 60 раз превосходящим свойства других антиоксидантов (например, витаминов), и имеет наиболее высокий процент перекисного окисления липидов (около 50 %) [18–20]. Его антиоксидантные свойства обусловлены способностью церулоплазмينا перехватывать и обезвреживать свободные радикалы — чрезвычайно реакционно-активные компоненты метаболизма кислорода, которые накапливаются в организме при многих патологических состояниях (в том числе в условиях уремии). Таким образом, церулоплазмин способен обезвреживать свободные радикалы и другие вредные продукты метаболизма, предохраняет мембраны клеток от повреждения, предупреждает развитие полиорганной недостаточности при различных патологических процессах в организме. Не зря церулоплазмин называли «чистильщиком кро-

ви» [2]. В ряде исследований продемонстрирована клиническая эффективность применения церулоплазмينا у больных с ХПН, находящихся на заместительной гемодиализной терапии, относительно выраженности эндогенной интоксикации, оксидативного стресса, анемии, улучшения функциональных свойств гранулоцитов [2]. Очевидно, что антиоксидантные свойства ЦП определяют патогенетическую целесообразность его использования при ХБП в качестве адъювантной терапии, не замыкаясь в рамках имеющейся у пациента анемии. При этом ЦП позволяет осуществить коррекцию анемии у больных со сниженной чувствительностью к препаратам эритропоэтина или у тех, которые имеют противопоказания к эритропоэтинзаместительной терапии. Таким образом, терапия церулоплазмином у больных с ХПН, находящихся на заместительной гемодиализной терапии, позволяет получить выраженный антианемический, дезинтоксикационный и антиоксидантный эффект.

Современный доступный на украинском рынке препарат ЦП для одномоментной коррекции анемии, интоксикации и уменьшения выраженности оксидативного стресса — Биоцерулин® («Биофарма»). Препарат эффективно выступает в качестве дополнительного средства, осуществляя работу сразу по нескольким направлениям. Такое свойство особенно ценно для пациентов с ХБП, для которых помощь в детоксикации, лечение анемии, уменьшение значений С-реактивного белка (и тканевых воспалительных реакций) являются важнейшими задачами успешной комплексной терапии. Очевидно, что использование данного препарата в составе комплексного лечения больных с различной степенью ХПН и другой нефрологической патологией целесообразно, так как имеет весомые теоретические и практические предпосылки.

Список литературы

1. Клінічні практичні настанови KDIGO з анемії при ХПН // *Почки*. — 2013. — № 1. — С. 71-76.
2. К патогенезу анемии при хронической почечной недостаточности (ХПН) у больных, находящихся на гемодиализе, и ее коррекция церулоплазмином: Автореф. дис... к.м.н. Солодовниковой О.А. — Челябинск, 2004.
3. Ващенко В.И., Ващенко Т.Н. Церулоплазмин: от метаболита до лекарственного средства // *Психофармакология и биологическая наркология*. — 2006. — № 6. — С. 1254-1269.
4. *Kidney International Supplements*. — 2012. — 2. — 288-291; doi:10.1038/kisup.2012.33.
5. http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/KDIGO-Anemia%20GL.pdf
6. Kuwahara M., Hasumi S., Mandai S., Tanaka T., Shikuma S., Akita W., Mori Y., Sasaki S. Effects of three kinds of erythropoiesis-stimulating agents on renal anemia in Japanese non-dialysis chronic kidney disease patients // *Clin. Exp. Nephrol.* — 2013 Dec 7.
7. Chung M., Chan J.A., Moorthy D., Hadar N., Ratichek S.J., Concannon T.W., Lau J. Biomarkers for Assessing and Managing Iron Deficiency Anemia in Late-Stage Chronic Kidney Disease: Future Research Needs: Identification of Future Research Needs From Comparative Effectiveness Review No. 83 Internet. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2013 Jan. ReportNo.: 13-EHC038-EF.

8. Zadrazil J., Horak P. Pathophysiology of anemia in chronic kidney diseases. A review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* — 2014 Jan 3; doi: 10.5507/bp.2013.093.
9. Mohammadpour A.H., Nazemian F., Khaiat M.H., Tafaghodi M., Salari P., Charkazi S., Naghibi M., Shamsara J. Evaluation of the effect of pentoxifylline on erythropoietin-resistant anemia in hemodialysis patients // *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* — 2014 Jan-Feb. — 25 (1). — 73-8.
10. Fiore D.C., Fox C.L. Urology and nephrology update: anemia of chronic kidney disease. *FP Essent.* — 2014 Jan. — 416. — 22-5.
11. Suzuki Y., Yoshida K., Aburakawa Y., Kuroda K., Kimura T., Terada T., Kono S., Miyajima H., Yahara O. Effectiveness of oral iron chelator treatment with deferasirox in an aceruloplasminemia patient with a novel ceruloplasmin gene mutation // *Intern. Med.* — 2013. — 52 (13). — 1527-30.
12. Malyszko J. New renal anemia drugs: is there really anything new on the horizon? // *Expert Opin. Emerg. Drugs.* — 2013 Dec 18.
13. Eid C., Hemadi M., Ha-Duong N.T., El Hage Chahine J.M. Iron uptake and transfer from ceruloplasmin to transferrin // *Biochim Biophys Acta.* — 2014 Jan 11; pii: S0304-4165(14)00013-0. doi: 10.1016/j.
14. <http://en.wikipedia.org/wiki/Ceruloplasmin>
15. <http://www.xumuk.ru/farmacvt/1238.html>
16. <http://www.likar.info/lekarstva/Ceruloplazmin/>
17. <http://www.biofarma.ua/ru/catalogue/abc/%D0%91/biotserulin>
18. Burtis C., Ashwood E., Bruns D. *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics* // Elsevier Inc. — 2006. — 2412 p.
19. Nathan E., Hellman and Jonathan D. Gitlin. Ceruloplasmin metabolism and function // *Annual Review of Nutrition.* — Vol. 22. — 439-458. DOI: 10.1146/annurev.nutr.22.012502.114457
20. Mittal B., Doroudchi M.M., Jeong S.Y., Patel B.N., David S. Expression of a membrane-bound form of the ferroxidase ceruloplasmin by leptomeningeal cells // *Glia.* — 2003 Mar. — 41 (4). — 337-46.
21. Jocelyn E. Wiggins, Meera Goyal, Bryan L. Wharram, Roger C. Wiggins. Antioxidant Ceruloplasmin Is Expressed by Glomerular Parietal Epithelial Cells and Secreted into Urine in Association with Glomerular Aging and High-Calorie Diet. — Published online before print April 5, 2006, doi:10.1681/ASN.2005111239 *JASN* May 2006 vol. 17 no. 5 1382-1387
22. Ceruloplasmin impairs endothelium-dependent relaxation of rabbit aorta / M. Cappelli-Bigazzi et al. // *Am. J. Physiol.* — 1997. — Vol. 273. — P. H2843-H2849.
23. Alper B.S. Using ferritin levels to determine iron-deficiency anemia in pregnancy / B.S. Alper, R. Kimber, A.K. Reddy // *J. Fam. Pract.* — 2000. — Vol. 49, № 9. — P. 829-832.
24. Новые возможности профилактики и коррекции послеоперативных гнойно-септических осложнений и полиорганной недостаточности в онкохирургии / Н.В. Эделева и др. // *Анестезиология и реаниматология.* — 1997. — № 3. — С. 36-41.
25. Шиффман Ф.Дж. Патофизиология крови / Дж.Ф. Шиффман: Пер. с англ. — М.; СПб.: БИНОМ: Невский диалект, 2000. — 448 с.
26. Шербакова В.В. Железодефицитная анемия беременных / В.В. Шербакова, И. Тихая // *Международный медицинский журнал.* — 2000. — № 3. — С. 73-75.
27. Протопопова Н.В. Клинико-патологическое обоснование профилактики ЖДА в группах высокого риска: Автореф. дис... д-ра мед. наук / Н.В. Протопопова. — Омск, 1982. — 34 с.
28. Сахибов Я.Д. Продолжительность жизни эритроцитов при железодефицитных состояниях // *Тер. архив.* — 1981. — Т. 53, № 9. — С. 30-33.
29. Blood letting in high-ferritin type 2 diabetes: effects on insulin sensitivity and β -cell function / J.M. Fernandez-Real et al. // *Diabetes.* — 2002. — Vol. 51. — P. 1000-1004.
30. Defective antioxidants mechanisms via changes in serum ceruloplasmin and total iron binding capacity of serum in women with pre-eclampsia / N. Vitoratos et al. // *Eur. J. Obstet. Gynecol.* — 1999. — Vol. 84. — P. 63-67.
31. Arimory S. Treatment on aplastic anemia, with special reference to ceruloplasmin // *Jap. J. Clin. Exp. Med.* — 1966. — Vol. 43, № 11. — P. 1897-1898.
32. Shimizu M. Clinical results on the use of human ceruloplasmin in aplastic anemia // *Transfusion.* — 1979. — Vol. 19, № 8. — P. 742-748.
33. Katsunuma H. et al. Clinical experience with ceruloplasmin on aplastic anemia // *Jap. J. Clin. Med.* — 1961. — Vol. 19, № 3. — P. 424-428.
34. Бердинских Н.К. // *Новости медицины и фармации.* — 2006. — № 15-16.

Материал подготовили:
Иванова М.Д., Домбровский Я.А.
Получено 04.02.14 □