

Марков А.А.¹, Костиков А.П.², Поснов А.А.²

Анемия при хроническом заболевании почек и ее влияние на развитие заболевания

¹ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет», Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Тюмень; ²ФГБОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Markov A. A., Kostikov A. P., Postnov A. A.

Anemia in chronic kidney disease and its impact on the development of the disease

Резюме

В статье рассматривается возникновение анемии при хроническом заболевании почек. Автор исследует вопрос, какие тесты необходимы для изучения анемии у пациента с хроническим заболеванием почек, проведения дифференциальной диагностики почечной анемии, чтобы узнать и исправить другие дефицитные анемии, а также каковы критерии для направления к нефрологии или другим специальностям больной анемией с хроническим заболеванием почек. Исследование специальной литературы показало, что основной причиной анемии при ХЗП является неадекватное производство эндогенного эритропоэтина, гормона, который влияет на дифференцировку и созревание предшественников эритроцитов. Другие способствующие факторы были признаны в последние годы как нарушение реакции костного мозга на эритропоэтин, вызванное уремическими токсинами, воспаление, снижение доступности железа для эритропоэза и повышение уровня гепсидина, сокращение периода полураспада эритроцитов (RBC) или недостаток витаминов (витамин B12 или фолиевой кислоты).

Был сделан вывод, что диагноз анемия из-за ХБП является диагнозом исключения, поэтому необходимо исключить другие причины анемии, особенно дефицит железа

Ключевые слова: анемия, хронические заболевания почек, нефрология, развития ХЗП

Для цитирования: Марков А.А., Костиков А.П., Поснов А.А., Анемия при хроническом заболевании почек и ее влияние на развитие заболевания, Уральский медицинский журнал, №10 (193) 2020, с. 12 - 16, DOI 10.25694/URMJ.2020.10.08

Summary

The article discusses the occurrence of anemia in chronic kidney disease. The author explores the question of what tests are necessary to study anemia in a patient with chronic kidney disease, to conduct differential diagnostics of renal anemia, to find out and correct other deficient anemia, and what are the criteria for referral to Nephrology or other specialties of a patient with anemia with chronic kidney disease.

A study of special literature has shown that the main cause of anemia in CKD is inadequate production of endogenous erythropoietin, a hormone that affects the differentiation and maturation of red blood cell precursors. Other contributing factors have been recognized in recent years as impaired bone marrow response to erythropoietin caused by uremic toxins, inflammation, reduced iron availability for erythropoiesis and increased hepsidin levels, shortened red blood cell half-life (RBC), or a lack of vitamins (vitamin B12 or folic acid).

It was concluded that the diagnosis of anemia due to CKD is an exception diagnosis, so it is necessary to exclude other causes of anemia, especially iron deficiency

Key words: anemia, chronic kidney disease, Nephrology, and the development of CKD

For citation: Markov A. A., Kostikov A. P., Postnov A. A. Anemia in chronic kidney disease and its impact on the development of the disease, Ural Medical Journal, No. 10 (193) 2020, p. 12 - 16, DOI 10.25694/URMJ.2020.10.08

Введение

Анемия является частым осложнением хронического заболевания почек (ХЗП) и связана со снижением качества жизни пациентов, вызывает увеличение заболеваемости и смертности и ускоряет скорость прогрессирования ХЗП [3]. У пациентов с ХЗП анемия определяется как ситуация, в которой концентрация гемоглобина (Hb) в крови ниже, чем в 2 раза больше SD среднего значения Hg в общей популяции, с поправкой на возраст и пол.

Основной причиной анемии при ХЗП является неадекватное производство эндогенного эритропоэтина, гормона, который влияет на дифференцировку и созревание предшественников эритроцитов. Другие способствующие факторы были признаны в последние годы как нарушение реакции костного мозга на эритропоэтин, вызванное уремическими токсинами, воспаление, снижение доступности железа для эритропоэза и повышение уровня гепсидина, сокращение периода полураспада эритроцитов (RBC) или недостаток витаминов (витамин B12 или фолиевой кислоты) [2].

Особенности возникновения и протекания анемии на различных стадиях хронического заболевания почек

При ХЗП анемия может возникать на ранних стадиях (стадии 2 и 3 ХЗП, рекомендации KDIGO). Уровни Hb снижаются, когда предполагаемая скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) составляет около 70 мл / мин / 1,73 м² (для мужчин) и 50 мл / мин / 1,73 м² (для женщин). Однако анемия чаще встречается на 4-й стадии ХЗП (даже раньше у пациентов с диабетом) и ухудшается по мере прогрессирования ХЗП. На поздних стадиях ХЗП и диализной популяции анемия наблюдается у 90% пациентов.

Наличие анемии у пациентов со слабым или умеренным снижением СКФ можно интерпретировать как почечное происхождение, однако другие факторы могут способствовать этому.

В этом случае важно выявить железодефицитную анемию, которая является наиболее частой причиной анемии, особенно у пациентов, получающих антиагрегантные или антикоагулянтные препараты - или других видов анемии, таких как дефицит витамина B12 или фолиевой кислоты. Иногда оба вида анемии, почечная недостаточность и дефицит железа могут сосуществовать [4].

На основании анализа литературы было определено выполнить следующее:

1. Доказать, что у пациентов со сниженной СКФ (<60 мл / мин / 1,73 м²) может быть анемия, частота которой увеличивается с серьезностью заболевания (стадия \geq 4) и, следовательно, необходимо периодически запрашивать анализ крови.

2. Чтобы узнать, какие дополнительные тесты следует запрашивать в случае анемии у пациента с ХЗП, необходимо исключить другие сопутствующие причины анемии (особенно дефицит железа).

3. Определить, какие образом скорректировать дефицит железа, прежде чем классифицировать анемию как почечное происхождение, и обратиться к нефрологу.

4. Установить, когда пациент с ХЗП должен быть

направлен к нефрологу для назначения препаратов, стимулирующих внутривенное введение железа или эритропоэза (ESA), и когда пациент должен быть направлен на другие специальности (гематология, внутренняя медицина или другие).

5. Знать целевые показатели гемоглобина, железа и других параметров у пациентов с анемической ХЗП, получавших лечение ESA и без него [6].

Приведенные пороговые значения для Hb (Hb <13 г / дл у мужчин, Hb <12 г / дл у женщин) позволяют поставить диагноз «анемия», но указывают на необходимость лечения. В случае необъяснимого низкого уровня гемоглобина желательно подтвердить это низкое значение перед началом диагностики.

Подходы к оценке анемии при хроническом заболевании почек

Анемия, связанная с ХЗП, обычно нормоцитарная и нормохромная, без дефицита железа (ферритин > 100 нг / мл и индекс насыщения трансферрина [TSAT], > 20%). Если другие параметры оказываются ненормальными, следует подозревать другие причины анемии.

Следует иметь в виду, что диагноз почечной анемии является диагнозом исключения, то есть, когда у пациента имеется ХЗП и анемия и другие причины были исключены [1].

Необходимо определить, когда начинать оценку анемии при хроническом заболевании почек.

Пациент должен пройти обследование на анемию, как только Hb уменьшится (Hb <13 г / дл у мужчин или <12 г / дл у женщин), или, по крайней мере, и в соответствии с согласованным документом по ХЗП:

Оценка анемии проводится:

- когда значение Hb составляет <11 г / дл у женщин в пременопаузе и препубертатных пациентов;

- когда значение Hb составляет <12 г / дл у взрослых мужчин и женщин в постменопаузе [4].

В соответствии с рекомендациями KDIGO, уровни гемоглобина должны измеряться у пациентов с ХЗП:

а) в случаях, если:

- у пациентов БЕЗ известной анемии уровни Hb следует измерять при клинических показаниях (развитие симптомов анемии: астения, одышка, тахикардия и т. Д.);

- по крайней мере, один раз в год у пациентов с ХЗП 3 стадии (СКФ 60–30 мл / мин / 1,73 м²);

- не менее 2 раз в год у пациентов с ХЗП 4–5 стадии, которые не находятся на диализе (pСКФ <30 мл / мин / 1,73 м²);

- по крайней мере, каждые 3 месяца у пациентов с 5-й стадией диализа (ХЗП -5D) при гемодиализе (HD) или перитонеальном диализе (PD)

б) в случаях, если:

- у пациентов с анемией и не получавших ЭСК уровни Hb следует измерять при клинических показаниях;

- по крайней мере, каждые 3 месяца у пациентов с ХЗП 3–5 стадии, которые не находятся на диализе (ХЗП -HD) или 5D стадии на БП;

- ежемесячно у пациентов с ХЗП 5D при HD.

с) в случаях, если:

– у пациентов с анемией, получающих ESA, уровни Hb следует измерять при клинических показаниях ежемесячно в фазе коррекции;

– на поддерживающей стадии: у пациентов с ХЗП-НД (не на диализе) не реже одного раза в 3 месяца и у пациентов с ХЗП -5D (при гемодиализе) ежемесячно и каждые 2 месяца у пациентов с ХЗП -5D (при перитонеальном диализе) [5].

Первоначальное исследование анемии, предположительно почечной природы, должно всегда включать полный анализ крови с гемоглобином, индексами эритроцитов (MCV, MCH), лейкоцитами (и дифференциальным счетом) и количеством тромбоцитов.

У пациентов с ХЗП -5D, находящихся на гемодиализе, рекомендуется получать пробы непосредственно перед сеансом диализа и в день недели в течение недели.

Материалы и методы

Методы лечения анемии у больных ХЗП

Лечение анемии, связанной с ХЗП, основано на введении железа и ESA. Дефицит железа часто встречается у пациентов с ХЗП и может вызывать анемию и гипореактивность к ESA-EPO, поэтому его необходимо исправить, чтобы обеспечить оптимизацию эритропоэза. Введение железа может привести к повышению уровня гемоглобина (даже при отсутствии признаков дефицита железа), а у некоторых пациентов позволяет достичь целевого уровня гемоглобина [6].

Параметры железа должны быть скорректированы до и во время лечения АЕЕ, чтобы достичь адекватного ответа, который может даже позволить снизить дозы доз АЕЕ EPO. Однако, хотя соотношение риска и пользы является благоприятным, не следует забывать, что терапия железом представляет потенциальный риск (особенно внутривенно) (таблица 1).

Особенности определения дефицита железа при хронической болезни почек осуществляются следующим образом.

1. Абсолютный дефицит: истощение запасов железа. Концентрация ферритина в сыворотке <100 нг / мл и TSAT <20%.

2. Функциональный дефицит: TSAT <20% и нормальная / высокая концентрация ферритина. В этом случае потребность в железе для эритропоэза в костном мозге превышает способность к высвобождению железа

из ретикуло-эндотелиальной системы.

Показания к лечению железом у пациентов с ХЗП П

а) Абсолютный дефицит железа (ферритин <100 нг / мл и TSAT <20%).

б) Увеличить концентрацию Hb до начала ESA, если TSAT <25% и ферритин <200 нг / мл в ХЗП -НД (или ферритин ~ 300 мг / мл в ХБП-5D).

с) У пациентов с ХЗП, получающих ESA, для повышения уровня Hb или для снижения дозы ESA, если TSAT <30% и ферритин <300 нг / мл [1].

Объективно: ферритин 200–500 нг / мл; IST ~30%.

Во время лечения железом TSAT 30% и ферритин 500 нг / мл не следует намеренно превышать у пациентов с ХЗП-НД или с ERC-5D. 4 Параметры железа следует определять по крайней мере через 15 дней после последней внутривенной дозы железа; в противном случае полученные значения могут быть ненадежными.

У пациентов с ХЗП, которые не находятся на диализе или перитонеальном диализе, предпочтительно начинать лечение пероральным приемом железа. Дозы, назначаемые взрослому пациенту, будут составлять около 200 мг / день элементарного железа, разделенного на 2–3 дозы (предпочтительно соли железа (2) для лучшего усвоения) и предпочтительно в условиях натощак [4].

Основными проблемами, связанными с пероральной терапией железом при ХЗП, являются желудочно-кишечная непереносимость, проблемы с кишечной абсорбцией или несоблюдение, что может потребовать отправки пациента в больницу для внутривенного введения железа (таблица 2).

У пациентов с ХЗП, не находящихся на диализе, внутривенное введение железа показано, если:

– целевые показатели железа не достигаются при пероральной терапии железом в течение 3 месяцев или при непереносимости перорального приема железа или мальабсорбции;

– пациенты имеют тяжелую анемию и дефицит железа, при котором требуется быстрый ответ Hb.

– пациенты имеют хронические воспалительные процессы с функциональным дефицитом железа (TSAT <20% с нормальным повышенным уровнем ферритина), особенно если им требуется ESA [3].

У большинства пациентов с ХЗП-5D на гемодиализе, учитывая их высокие требования, маловероятно, что они достигают железных мишеней с помощью перорального железа, поэтому им потребуется лечение железом внутривенно.

Таблица 1. Риск-выгодный баланс терапии железом

Преимущества	Риски (особенно внутривенное железо)
Можно избежать или сократить:	Вред отдельным пациентам
– переливания крови	– реакции гиперчувствительности и другие острые реакции
– лечения с помощью ЕКА	– перегрузка организма железом
– симптомов, связанных с анемией или дефицитом железа	• Увеличение окислительного стресса
	• Повышенный риск заражения
	• Неизвестные риски длительного внутривенного введения железа

Таблица 2. Доступны пероральные составы железа

Соединения	Элемент железа (мг на дозу)
Соединения железа (Fe II)	
Ферроглицин сульфат	Ферро Савол ® , Фербисол ® : 100 мг (капсула), Глутаферро Капли ® : 30 мг / мл
Глюконат железа	Лосферрон ® : 80 мг (таблетка)
Железный лактат	Кроматонбик Ферро ® : 37,5 мг (питьевой флакон)
Сульфат железа	FerroGradumet ® : 105 мг (таблетка); Тардиферон ® : 80 мг (таблетка)
Соединения железа (Fe III)	
Овальбумин Ферриманштол	Ферропротин ® , Kilor ® , Profet ® , Syton ® 600: 80 мг (пакет) Ферропротин ® , Kilor ® , Profet ® , Syton ® 300: 40 мг (пакет)
Ferrosolinate	Подертоник для взрослых ® : 112 мг (пакет)
Сукцинил казеин железа	Ferplex ® , Fertosug ® , лактоферрин ® : 40 мг (пи- тьевой флакон)

Таблица 3. Преимущества и риски лечения с помощью ESA-EPO

Преимущества	Риски
- снижение риска переливания;	Риск у отдельного пациента (например):
- снижение симптомов анемии;	- вктус;
- улучшение качества жизни	- артериальная гипертензия;
	- тромбоз сосудистого доступа;
	- прогрессирование рака

У пациентов с ХЗП-5D при перитонеальном диализе, у которых наблюдается абсолютный или функциональный дефицит железа, особенно если они получают ESA.

Поскольку внутривенная терапия железом требует его введения в больничном центре, ее показания являются причиной обращения к нефро-логу.

Если после исключения или исправления других причин анемии у пациента имеются адекватные параметры железа и Hb составляет ≤ 10 г / дл, пациент должен быть направлен в нефрологию для оценки лечения с помощью ESA (рассмотрите значение Hb < 11 г / дл, если пациент моло-дой, активный или с симптомами анемии). ЕКА входят в груп-пу амбулаторных больничных дозирующих препаратов [6].

Нефролог должен оценить преимущества и риски лечения ESA у анемичного пациента с ХБП. Как правило, у взрослых пациентов с ХЗП, получавших ESA, показатели Hb должны составлять от 10 до 12 мг / дл и всегда оценивать симптомы и сопутствующие заболевания. Общая коррек-ция анемии (Hb ≥ 13 г / дл) во время лечения с помощью ESA-EPO не указа-на, поскольку этот уровень Hb не связан с улучшением прогноза, в то время как существует повышенный риск побочных эффектов (гипертензия, инсульт, тромбоз из сосудистого доступа , прогрессирование рака и т.д.) (таблица 3).

Цель уровня Hb будет индивидуализирована для каждого пациента в зависимости от его возраста, степени активности и сопутствующих сопут-ствующих заболеваний, однако значения Hb ≥ 13 г / дл не должны быть на-меренно достигнуты [3].

Показания для направления больного ХБП с анемией к нефрологу следующие должны быть:

1. Показания к внутривенной терапии железом (недоста-

точность / не-переносимость перорального приема железа).

2. Показания к лечению с помощью ЕКА.

Заключение

Таким образом, анемия является частым осложне-нием у пациентов с ХЗП (рСКФ < 60 мл / мин / $1,73$ м²), особенно при ХЗП стадии 4 или вы-ше.

Диагноз анемия из-за ХБП является диагнозом ис-ключения, поэтому необходимо исключить другие при-чины анемии, особенно дефицит железа.

Если после устранения всех причин анемии у паци-ента сохраняется анемия (Hb ≤ 10 г / дл), его следует на-править в нефрологическую службу для оценки лечения с помощью ЕКА. Пациент также должен быть направ-лен в нефрологию, если есть указания на внутривенную тера-пию железом или если пациент получает ESA и имеет Hb ≥ 13 или ≤ 9 г / дл для коррек-тировки дозы. ■

Марков А.А., ФГБОУ ВО «Тюменский государ-ственный медицинский университет», Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра меди-цинской профилактики и реабилитации ИНПР (Тюмень), Костиков А.П., Федеральное государственное автоном-ное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский уни-верситет имени И.М. Сеченова Министерства здравоо-хранения Российской Федерации (Сеченовский Уни-верситет), Поснов А.А., Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего обра-зования Первый Московский государственный медицин-ский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Литература:

1. Babitt J.L., Lin H.Y. Mechanisms of anemia in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2016; 23. S1631-1634
2. Stauffer M.E., Fan T. Prevalence of anemia in chronic kidney disease in the United States. *PLoS ONE.* 2016; 9. S84-85
3. Martínez-Castelao A., Górriz J.L., Segura-de la Morena J. Consensus document for the detection and management of chronic kidney disease. *Nefrologia.* 2014; 34. S243-262
4. Толстунов, Л.Г. Взаимосвязь роста и развития основания и костей лицевого отдела черепа: обзор литературы. Тверь: РИЦ ТГМА; 2004
5. Марков А.А., Тимохина Т.Х., Сергеев К.С. Анализ бактериологического исследования пациентов травматолого-ортопедического профиля с гнойно-септическими осложнениями. Технологические инновации в травматологии, ортопедии и нейрохирургии: интеграция науки и практики. 2019; 1;181-184.
6. Марков А.А., Пономарев А.А., Заватский М.Д. Способ прогнозирования высокой эффективности применения титановых имплантатов используя метод рентгеновской микротомографии. Патент на изобретение RU 2667306 C1; 18.09.2018; заявка № 2017120106 от 08.06.2017.
7. Салаутин В.В., Субботин И.Г. Влияние добавок пребиотического действия на морфологические показатели желудочно-кишечного тракта. Вестник Саратовского государственного университета им. Н.И. Вавилова; 2009; 4; 24-26.
8. Субботин И.Г. Сравнительная морфофункциональная характеристика желудочно-кишечного тракта при применении некоторых пребиотиков. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук: Саратов; 2009