

АНЕМИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Лапина Е.С.¹, Батюшин М.М.¹, Сарвилина И.В.², Поганева В.Н.³

¹ ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, Россия (г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29, e-mail:okt@rostgmu.ru)

² Медицинский центр «Новомедицина», Ростов-на-Дону, Россия (г. Ростов-на-Дону, ул. Социалистическая, 74, Бизнес-центр «Купеческий двор», Западная башня, 10-й этаж, офис 1030)

³ ООО «Диализный центр «Ростов-Дон», Ростов-на-Дону, Россия (г. Ростов-на-Дону, пр. 40 лет Победы, 210)

Проведен анализ взаимосвязи уровня гемоглобина и клинико-лабораторных показателей. Учитывались следующие особенности анемии: достижение целевых значений гемоглобина, показатели обмена железа, а также характеристика проводимого гемодиализа и антианемической терапии. Установлены достоверные различия в средних значениях уровня железа сыворотки, степени насыщения трансферрина и эффективной транспортной концентрации трансферрина в группах пациентов в зависимости от достижения целевых показателей гемоглобина. Дозы эритропоэтина и препаратов железа не различались в вышеуказанных группах. У пациентов, не достигших целевых значений гемоглобина, выявлена зависимость между его уровнем и качеством проводимого гемодиализа в течение последнего месяца (Kt/v). В группе больных с целевыми значениями гемоглобина установлена статистически достоверная разница средних значений гемоглобина, насыщенной железосвязывающей способности сыворотки, трансферрина и степени его насыщения при использовании различных типов диализаторов. Кроме того, в этой же группе у больных выявлена корреляционная связь между трансферрином, С-реактивным белком и уровнем гемоглобина. Среди пациентов с гемоглобином, превышающим целевые показатели, определена корреляция со степенью насыщения трансферрина, которая в свою очередь была связана с дозой препарата железа.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, анемия, железо.

ANEMIA IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE IN REAL CLINICAL PRACTICE

Lapina E.S.¹, Batjushin M.M.¹, Sarvilina I.V.², Poganeva V.N.³

¹ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia (Rostov-on-Don, Nahichevansky av., 29, okt@rostgmu.ru)

² Medical center «Novomeditina», Rostov-on-Don, Russia (Rostov-on-Don, Socialisticheskayast., 74, Business center «Kupcheskijdvor», West tower, 10th floor, office 1030)

³ Dialysis center «Rostov-Don», Rostov-on-Don, Russia (Rostov-on-Don, 40 let Pobedy av., 210)

The analysis of relationship of level of hemoglobin and clinical and laboratory indicators was carried out. The following features of anemia were considered: achievement of target values of hemoglobin, iron exchange indicators, and also the characteristic of hemodialysis and antianemic therapy. Statistically significant differences in the mean values of the level of serum iron, saturation of transferrin and efficient transport to the concentration of transferrin in the groups of patients depending on the achievement of target hemoglobin were established. Doses of erythropoietin and iron preparations did not differ in the above groups. In patients who have not reached target levels of hemoglobin, the correlation between its level and quality of hemodialysis in the last month (Kt/v) was revealed. In group of patients with target values of hemoglobin statistically reliable difference of average values of hemoglobin, saturated iron-binding ability of serum, a transferrin and extent of its saturation when using various types of dialyzers was established. Besides, in the same group of patients correlation between transferrin, C-reactive protein and hemoglobin level was revealed. Among patients with hemoglobin, exceeding target indicators, correlation with extent of saturation of a transferrin which was in turn connected with an iron preparation dose was defined.

Keywords: chronic kidney disease, anemia, iron.

Анемия является одним из наиболее часто встречающихся осложнений хронической болезни почек (ХБП), развивается еще до терминальной почечной недостаточности и

усугубляется по мере снижения скорости клубочковой фильтрации [1,6]. По данным популяционных исследований, при клиренсе креатинина ниже 40–60 мл/мин/1,73 м² средний уровень гемоглобина составляет менее 120 г/л [4,7]. Применение современной антианемической терапии, прежде всего рекомбинантного человеческого эритропоэтина, позволяет корректировать значения гемоглобина, как следствие, уменьшать смертность среди пациентов с ХБП, улучшать их качество жизни, повышать работоспособность [3,4,7]. Несмотря на проводимое лечение, достижение целевого уровня гемоглобина наблюдается не у всех пациентов: по данным European Survey Anemia Management в Западной Европе этот показатель составляет 53 %, в России не превышает 50 % [2,5]. Таким образом, проблема коррекции анемии на сегодняшний день остается клинически значимой.

Цель

Изучение структуры анемического синдрома у пациентов с ХБП, находящихся на программном гемодиализе (ГД).

Материалы и методы

Обследовано 100 пациентов с ХБП 5Д стадии, получающих лечение ГД на аппаратах фирмы «B-Braun» в режиме 3 раза в неделю по 4,5 часа. Среди обследованных больных 51 женщина и 49 мужчин в возрасте 53,4±15,8 года. Всем пациентам выполнен стандартный комплекс клинико-лабораторных исследований: общий анализ крови с эритроцитарными индексами, биохимический анализ крови, определение показателей феррокинетики (сывороточное железо, насыщенная железосвязывающая способность сыворотки (НЖСС), ферритин, трансферрин, степень насыщения трансферрина, эффективная транспортная концентрация (ЭТК) трансферрина, гепсидин).

В соответствии с Российскими национальными рекомендациями по диагностике и лечению анемии при ХБП (2014 г.) [2], согласно которым целевым уровнем гемоглобина считается диапазон 100–120 г/л, пациенты были распределены на группы. 46 больных имели гемоглобин менее 100 г/л (83,4±12,9 г/л) и составили 1 группу, у 39 человек были достигнуты целевые показатели (107±7,1 г/л) – 2 группа, у 15 пациентов гемоглобин превышал рекомендуемые значения (133±15 г/л) – 3 группа.

Статистическая обработка данных производилась с помощью пакета прикладных программ Microsoft Office Excel и Statistica 12.0. При нормальном распределении выборки для сравнения средних величин использовали критерий Стьюдента, а при отклонении от нормального – критерий Манна – Уитни. Корреляционный анализ при нормальном распределении выборки осуществлялся с помощью коэффициента Пирсона, при ненормальном – коэффициента Спирмена. Проверку на нормальность распределения

проводили с помощью критерия Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. Различия принимали как статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анемия была выявлена у 89 % пациентов, носила нормохромный нормоцитарный характер с явлениями анизоцитоза (средний объем эритроцита $94,1 \pm 5,6$ фл, среднее содержание гемоглобина в эритроците $30,8 \pm 1,9$ пг, средняя концентрация гемоглобина в эритроците $328,3 \pm 10,5$ пг, ширина распределения эритроцитов $17,4 \pm 2,2$ %). Показатели обмена железа и статистически значимые различия в группах представлены в таб. 1.

Таблица 1

Показатели обмена железа у пациентов в зависимости от достижения целевых показателей

	1 группа	2 группа	3 группа	Всего
Железо*, мкмоль/л	$12,1 \pm 5,9$	$13,5 \pm 4,6$	$14 \pm 4,1$	$12,9 \pm 5,2$
НЖСС, мкмоль/л	$32,1 \pm 8,1$	$32,3 \pm 10,1$	$29,1 \pm 6$	$31,2 \pm 8,7$
Степень насыщения трансферрина*, %	$27,5 \pm 12,3$	$30,7 \pm 12,5$	$32,7 \pm 8,7$	$29,5 \pm 11,9$
ЭТК трансферрина*, г/л	$0,48 \pm 0,21$	$0,53 \pm 0,17$	$0,59 \pm 0,17$	$0,51 \pm 0,19$
Трансферрин, г/л	$1,8 \pm 0,4$	$1,8 \pm 0,5$	$1,8 \pm 0,3$	$1,8 \pm 0,4$
Ферритин, мкг/л	$268,4 \pm 250,8$	$219,1 \pm 216,2$	$213,2 \pm 169,4$	$241,0 \pm 226,4$
Гепсидин, нмоль/л	$7,8 \pm 2,5$	$7,1 \pm 2,1$	$7,4 \pm 2,7$	$7,4 \pm 2,6$

Примечание. *различия в группах достоверны ($p < 0,05$).

При проведении корреляционного статистического анализа был выявлен ряд закономерностей. В табл. 2 представлены статистически значимые корреляции между показателями обмена железа.

Таблица 2

Коэффициенты корреляции Спирмена между показателями феррокинетики. Представлены только значимые коэффициенты.

Сывороточное железо			Степень насыщения трансферрина			Ферритин		
	г	р		г	р		г	р
Степень насыщения трансферрина	0,89	0,001	ЭТК трансферрина	0,78	0,001	НЖСС	-0,35	0,001
ЭТК трансферрина	0,82	0,001	НЖСС	-0,86	0,001	Трансферрин	-0,41	0,001
НЖСС	-0,56	0,001	Трансферрин	-0,41	0,001			
Трансферрин	-0,22	0,03	Ферритин	0,29	0,004			

На фоне программного ГД больным проводилась антианемическая терапия, включавшая назначение средств, стимулирующих эритропоэз, и препаратов железа, средние дозы которых указаны в табл. 3.

Таблица 3

Средние дозы эритропоэтина, препаратов железа и качества ГД в группах больных

	Доза эритропоэтина (абс.), ЕД	Доза эритропоэтина (кг/нед), ЕД	Доза железа (абс.), мг	Доза железа (кг/нед), мг	Kt/v
1 группа	19173,9±10053,9	64,7±38,6	230,4±151,8	0,8±0,5	1,41±0,06
2 группа	22923,01±12647,8	74,6±46,3	230,8±137,9	1±1,8	1,43±0,04
3 группа	17933,3±9595,1	52±32,6	253,3±135,6	0,7±0,4	1,39±0,18
Всего	20450±11157,6	66,7±41,3	234±143	0,9±1,2	1,41±0,08

Дозы эритропоэтинов соответствовали рекомендуемым для стартовой терапии, но не превышали 300 МЕ/кг/нед, что не позволяет констатировать факт резистентности. Между дозами препаратов эритропоэтина и железа отмечена слабая положительная связь ($r=0,24$, $p=0,016$ для абсолютных значений; $r=0,25$; $p=0,01$ при пересчете на кг/нед), что говорит об усилении терапии препаратами железа при назначении эритропоэтина.

Среди пациентов, не достигших целевого значения гемоглобина, выявлена умеренная корреляция между его уровнем и показателем Kt/v течение последнего месяца ГД ($r=0,31$,

$p=0,038$), что подтверждает важную, но не единственную роль качества проводимой заместительной почечной терапии в коррекции анемии за счет элиминации миелотоксических эффектов уремии. Длительность ГД коррелировала с уровнем гепсидина ($r=-0,54$, $p=0,002$) и степенью насыщения трансферрина ($r=0,48$, $p=0,0008$).

Особенностью 2 группы пациентов было выявление статистически значимой разницы показателей уровня гемоглобина, НЖСС, трансферрина и степени его насыщения в зависимости от используемого типа диализатора (рис. 1).

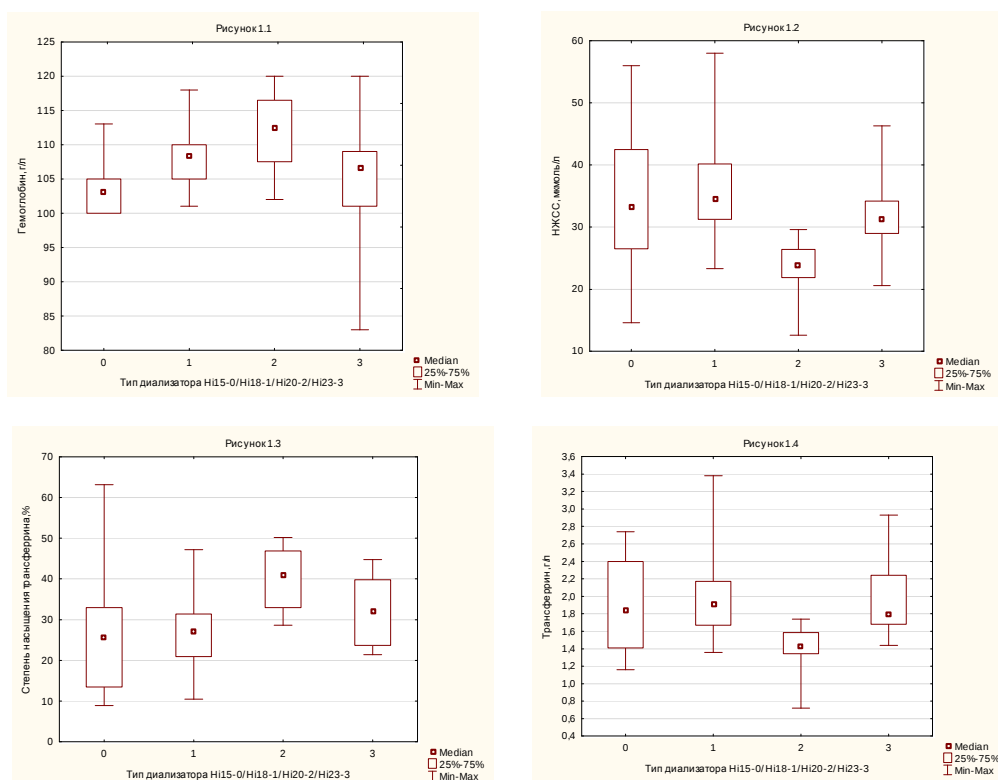


Рис.1. Зависимость гемоглобина и показателей обмена железа от типа диализатора

Прямая корреляционная связь установлена между уровнем гемоглобина и насыщением трансферрина ($r=0,34$, $p=0,03$), а обратная – со значением СРБ ($r=-0,36$, $p=0,03$). Корреляция также выявлена между уровнем С-реактивного белка (СРБ) и ферритином ($r=0,32$, $p=0,04$), что говорит о взаимосвязи данных показателей как маркеров воспалительного процесса, отрицательно влияющего на эритропоэз. Уровень гепсидина обратно коррелировал с флюктуацией гемоглобина за последние 3 месяца ($r=-0,45$, $p=0,02$).

В 3 группе пациентов была выявлена прямая корреляционная связь между уровнем гемоглобина и степенью насыщения трансферрина ($r=0,53$, $p=0,04$), последний показатель коррелировал с дозой препаратов железа ($r=0,62$, $p=0,014$).

Заключение

Целевые значения гемоглобина достигнуты менее чем у половины больных с ХБП (39 %). При этом уровень гемоглобина у данной категории пациентов зависел от проводимой

заместительной почечной терапии, транспортного пула железа, наличия хронического воспаления, а флюктуация гемоглобина за последние 3 месяца взаимосвязана с гепсидином. У половины пациентов уровень гемоглобина не достигал целевых показателей, зависел от качества проводимого ГД. Для пациентов с показателями гемоглобина, превышающими целевые, характерна зависимость между гемоглобином и степенью насыщения трансферрина. Таким образом, улучшение технических возможностей ГД, коррекция нарушений обмена железа и воспалительного процесса являются терапевтической мишенью в борьбе с анемией.

Список литературы

1. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. О состоянии заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2003 гг. (отчет по данным регистра Российского диализного общества) // Нефрология и диализ. – 2005. – № 7 (3). – С. 204–276.
2. Обновленные Российские национальные рекомендации по диагностике и лечению анемии при хронической болезни почек в редакции 2014 года URL: http://www.nephro.ru/content/files/anemia_russian_2014.pdf (дата обращения: 03.06.2015).
3. Шило В.Ю., Денисов А.Ю. Лечение нефрогенной анемии: вчера, сегодня, завтра // Клиническая нефрология. – 2011. – № 3. – С. 36–42.
4. Drueke T., Locatelli F., Cline N. CREATE (Cardiovascular risk Reduction by Early Anemia Treatment with Erythropoetin) // N Engl J Med. – 2006. – № 355. – P. 2071 – 2084.
5. Jacobs C., Frei D., Perkins A.C. 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. May 20. – Suppl 3. – P. 3–24.
6. Rossert J, Levin A., Roger S.D. et al. Effect of early correction of anemia on the progression of chronic kidney disease // Am J Kidney Dis. – 2006. - № 5. – P. 738–750.
7. Singh A., Szczech L., Tang K. et al. CHOIR (Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease) // N Engl J Med. – 2006. – № 355. – P. 2085–2098 (4).

Рецензенты:

Кастанаян А.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней с основами общей физиотерапии №2 ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону;

Шатохин Ю.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гематологии и трансфузиологии с курсом клинической лабораторной диагностики, генетики и лабораторной генетики ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону.