

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ НЕФРОГЕННОЙ АНЕМИИ. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЕЕ ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ

Поселюгина О.Б.¹, Маркина А.Д.¹, Панасенко А.С.¹

¹ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет Минздрава России», Тверь, e-mail: alina4markina@mail.ru

Нефрогенная анемия (НГА), развивающаяся при хронической болезни почек (ХБП), является серьезным осложнением течения заболевания, которое требует медикаментозной коррекции. Своевременная диагностика данного состояния крайне важна, поскольку позволяет снизить риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и улучшить прогноз заболевания. Цель исследования – изучить прогностическое значение НГА, современные подходы к ее диагностике и лечению на основе данных современных российских и зарубежных исследований. Проведен обзор литературы по указанной проблеме. Основными причинами развития НГА являются недостаточность продукции эритропоэтина, которая начинает развиваться при снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ниже 60 мл/мин/1,73 м², и нарушение метаболизма железа. Сравнительный анализ результатов российских и зарубежных исследований, посвященный изучению связи НГА и риска развития ССО, а также корреляции проводимого лечения препаратами эритропоэтина (ЭПО) и оценкой прогностического значения НГА, доказывает наличие взаимосвязи между тяжестью анемии и ухудшением прогноза вследствие ССО, уменьшение частоты осложнений при лечении эритропоэз-стимулирующими агентами (ЭСА). В настоящее время существуют препараты ЭПО, которые позволяют улучшить качество и продолжительность жизни у пациентов с ХБП и НГА. Продолжаются исследования по созданию новых, более эффективных ЭСА с минимальными побочными эффектами. Статья позволяет сориентировать врача в особенностях диагностики НГА, раскрывает ее прогностическое значение и определяет конкретные пути коррекции данного состояния. Это позволит улучшить качество жизни и прогноз больных с ХБП.

Ключевые слова: анемия, нефрогенная, хроническая болезнь почек, эритропоэтин, гемоглобин, железо, ферритин, лечение, прогноз.

PROGNOSTIC VALUE OF NEPHROGENIC ANEMIA. CURRENT APPROACHES TO ITS DIAGNOSIS AND TREATMENT

Poselyugina O.B.¹, Markina A.D.¹, Panasenکو A.S.¹

¹FGBOU VO «Tver State Medical University Ministry of Health of Russia», Tver, e-mail: alina4markina@mail.ru

Nephrogenic anemia (NGA), developing in chronic kidney disease (CKD), is a serious complication of the course of the disease, which requires drug correction. Timely diagnosis of this condition is extremely important, as it allows reducing the risk of cardiovascular complications (CVD) and improving the prognosis of the disease. The aim of the study is to study the prognostic significance of NGA, modern approaches to its diagnosis and treatment based on data from modern Russian and foreign studies. Review of literature on this issue. The main reasons for the development of NGA are insufficient erythropoietin production, which begins to develop with a decrease in the glomerular filtration rate (SCF) below 60 ml/min/1.73 m², and impaired iron metabolism. A comparative analysis of the results of Russian and foreign studies on the association of NGA and the risk of CSR, as well as the correlation of the treatment with erythropoietin (EPO) drugs and the assessment of the prognostic value of NGA, proves the existence of a relationship between the severity of anemia and the deterioration of prognosis due to CSR, a decrease in the incidence of complications in treatment with erythropoES. Currently, there are EPO drugs that improve quality and life expectancy in patients with CKD and NGA. Research is ongoing to create new, more effective ESAs with minimal side effects. The article allows you to orient the doctor in the features of NGA diagnosis, discloses its prognostic value and specific ways of correcting a given state. This will improve the quality of life and prognosis of patients with CKD.

Keywords: anemia, nephrogenic, chronic kidney disease, erythropoietin, hemoglobin, iron, ferritin, treatment, prognosis.

Одним из наиболее частых и серьезных осложнений, встречающимся у больных с хронической почечной патологией, служит анемия, которая появляется при снижении

скорости клубочковой фильтрации СКФ до 40–60 мл/мин/1,73 м² [1]. В некоторых случаях нефрогенная анемия (НГА) может наблюдаться и на ранних стадиях хронической болезни почек (ХБП). Среди всех анемий нефрогенная анемия занимает 3–4-е место в странах Европы и Северной Америки [2, 3]. НГА относится к модифицируемым факторам риска прогрессирования хронической болезни почек и характеризуется снижением уровней гемоглобина, гематокрита и числа циркулирующих эритроцитов. Многочисленные клинические исследования демонстрируют связь НГА с развитием гипертрофии миокарда левого желудочка, увеличением риска развития острого инфаркта миокарда, острой левожелудочковой недостаточности, тяжелых нарушений ритма, что приводит к увеличению летальности таких пациентов [4, 5, 6]. Проведенное клиническое исследование J.C. Ayus у додиализных больных с 4-й стадией ХБП продемонстрировало улучшение индексов левого желудочка у пациентов с НГА на фоне терапии, проводимой препаратами эритропоэтина [6]. Работа N. Nampl и соавт. [4], посвященная наблюдению за больными с анемией на гемодиализе на фоне терапии бета-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и эпоэтином бета на протяжении 3,5 лет, показала уменьшение гипертрофии левого желудочка, проявлений хронической сердечной недостаточности и увеличение фракции выброса у этих пациентов. Были и другие клинические исследования, которые демонстрировали противоположные результаты. Так, канадское исследование R. Foley и соавт. [7], проводившееся у пациентов, получающих лечение гемодиализом, показало, что нормализация уровня гемоглобина (Hb) не приводила к уменьшению степени гипертрофии левого желудочка, однако демонстрировало у них улучшение качества жизни. Российские исследования отражали взаимосвязь между тяжестью анемии, снижением толерантности к физической нагрузке и эффективности умственной деятельности [5].

Часто пациент с анемией длительное время наблюдается у терапевта, получает эмпирически назначенные препараты железа, от которых нет эффекта. Лишь спустя время начинается поиск других причин развития анемии. Упущенное время для диагностики НГА может стать причиной развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у таких пациентов и увеличить риск летального исхода. Поэтому осведомленность врачей об особенностях диагностики и течения НГА позволит своевременно поставить диагноз, предотвратить поражение сердечно-сосудистой системы и назначить соответствующую терапию. Ранняя диагностика и коррекция анемии позволит улучшить качество жизни и прогноз больных с ХБП [1, 7, 8].

Цель исследования: изучить прогностическое значение нефрогенной анемии, современные подходы к ее диагностике и лечению на основе данных современных российских и зарубежных исследований.

Материал и методы исследования: проведен обзор литературы по указанной проблеме.

Результаты исследования и их обсуждение

Одной из основных функций почки является выработка эндогенного эритропоэтина, который стимулирует рост и созревание эритроцитов в красном костном мозге. Основной причиной нефрогенной анемии (НГА) у пациентов с ХБП является недостаточная выработка эритропоэтина эндотелием в проксимальных почечных канальцах, которая пропорциональна степени снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), поскольку происходит нефросклероз. Кроме того, важную роль играет нарушение чувствительности клеток, продуцирующих эритропоэтин, к кислороду [8]. Дополнительными факторами анемии у больных ХБП является провоспалительное состояние, приводящее к увеличению продукции гепсидина в печени, который блокирует поступление железа в костный мозг, что приводит к «функциональному дефициту железа» [9].

Чтобы избежать излишнего обследования пациента по поиску причин анемии, следует, в первую очередь, уточнить наличие у пациента ХБП. С этой целью надо изучить историю заболевания, особенно у больных, которые входят в группу риска по развитию ХБП. Это пациенты, страдающие сахарным диабетом, артериальной гипертензией, мочекаменной болезнью, системными заболеваниями соединительной ткани, обструктивными уропатиями и другими заболеваниями почек. Поскольку начальные стадии ХБП протекают латентно, анемия может быть одним из первых признаков заболевания. После выявления ХБП на основании креатина крови, пола и возраста с применением нефрологического калькулятора по формуле СКД EPI необходимо рассчитать СКФ. Снижение СКФ ниже 60 мл/мин у больных с ХБП позволит расценить анемию как нефрогенную. Подтвердить характер анемии позволит лабораторное определение уровня сывороточного эритропоэтина, который, как правило, у больных с ХБП снижается. В реальной клинической практике не всегда имеется возможность определения данного показателя, поэтому, помимо всех прочих исследований, о которых говорилось выше, важно оценивать СКФ. Это позволит сэкономить время обследования и назначить необходимую терапию препаратами эритропоэтина [10].

Для диагностики анемии при ХБП требуется оценить, во-первых, клинический анализ крови, включая количество эритроцитов, концентрацию гемоглобина, отражающую степень тяжести анемии, эритроцитарные индексы MCV и MCH (средний объем эритроцитов и среднее содержание гемоглобина в эритроцитах), количество ретикулоцитов для оценки интенсивности эритропоэза, а также уровень лейкоцитов крови и их формулу. Во-вторых, дополняют данные клинического анализа биохимические показатели крови, такие как концентрация ферритина, уровень сывороточного железа, процент насыщения трансферрина железом (TSAT); и, в-третьих, исследование кала на скрытую кровь для исключения

желудочно-кишечного кровотечения [10]. У пациентов с ХБП рекомендуется определить в крови концентрации С-реактивного белка (СРБ, наличие воспалительной реакции в организме), витамина В₁₂ и содержание фолиевой кислоты (у пациентов, получающих программный гемодиализ, часто развивается дефицит фолиевой кислоты) [11].

Таким образом, критериями диагностики нефрогенной анемии являются: снижение количества эритроцитов и (или) гемоглобина ниже 120 г/л у женщин и 130 г/л у мужчин, снижение количества ретикулоцитов (гипорегенераторная анемия), эритроцитарные индексы MCV и MCH в пределах нормы, что соответствует нормоцитарному и нормохромному характеру анемии, а также наличие функционального дефицита железа [12-14].

Дифференциальная диагностика нефрогенной анемии проводится, в первую очередь, с анемией хронических заболеваний (АХЗ) и железодефицитной анемией (ЖДА). В основу положены лабораторные критерии, представленные в таблице. При сравнении лабораторных показателей клинического анализа крови можно отметить, что при АХЗ и ЖДА характер анемии гипохромный, микроцитарный. Во всех этих случаях наблюдается дефицит железа (снижение ферритина, сывороточного железа, TSAT, повышение общей железосвязывающей способности (ОЖСС)). Однако при нефрогенной анемии и АХЗ он будет носить функциональный характер, а не абсолютный, как при ЖДА. СРБ будет повышен только при АХЗ, а при нефрогенной анемии и ЖДА будет в пределах физиологической нормы.

Лабораторные критерии дифференциальной диагностики анемий

Показатели крови	Референсный интервал (может меняться в зависимости от лаборатории)	Нефрогенная анемия	Анемия хронических заболеваний	Железодефицитная анемия
MCV (средний объем эритроцита), фл	80–100	80–100	Ниже 80	Ниже 80
MCH (среднее содержание гемоглобина в отдельном эритроците), пг	27–32	27–32	Ниже 32	Ниже 32
Железо сыворотки крови, мкмоль/л	12–30	Ниже 12	Ниже 12	Ниже 12
Ферритин, мкг/л	15–150	Ниже 15	Ниже 15	Ниже 15
Ретикулоциты, %	2–12	Ниже 2	2–12	2–12
ОЖСС (общая железосвязывающая	30–85	Выше 85	Выше 85	Выше 85

способность), мкмоль/л				
TSAT (коэффициент насыщения трансферрина железом), %	15–50	Ниже 15	Ниже 15	Ниже 15
СРБ (С-реактивный белок), мг/л	0–5	0-5	Выше 5	0–5

Дифференциальная диагностика и правильное установление вида анемии играют ведущую роль в выборе тактики лечения, поскольку терапия анемии должна быть направлена на устранение механизмов патогенеза, которые приводят к развитию данного состояния.

Данные литературы свидетельствуют, что 15–17% пациентов с ХБП имеют дефицит железа. В такой ситуации железо будет являться первым препаратом лечения [15]. У пациентов, не получающих эритропоэтин (ЭПО), терапию железом следует рассматривать при условии, если: ферритин ниже 500 мг/л и коэффициент насыщения трансферрином ниже 30%. У пациентов, получающих эритропоэтин, необходимость назначения препаратов железа рассматривается тогда, когда, несмотря на терапию, целевой уровень гемоглобина не достигнут или существует необходимость снижения дозы эритропоэтина (ферритин менее 500 мг/л и степень насыщения трансферрином ниже 30%) [11, 16].

У больных с ХБП, получающих лечение программным гемодиализом, при уровне гемоглобина в диапазоне 90–100 г/л необходимо начинать терапию эритропоэтином. У пациентов, не получающих гемодиализ, при уровне гемоглобина выше 100 г/л назначение эритропоэтина нежелательно [16].

Результаты метаанализа рандомизированных, контролируемых исследований, проведенных с целью изучения эффективности применения препаратов ЭПО, показали их эффективность в лечении анемии, а также продемонстрировали снижение потребности переливания эритроцитарной массы [4–6].

Лечение НГА позволяет снизить заболеваемость и смертность больных, получающих лечение заместительной почечной терапией (ЗПТ), в основном за счет устранения инфекционных и сердечно-сосудистых осложнений. Коррекция НГА эритропоэз-стимулирующими агентами (ЭСА) уменьшает гипертрофию левого желудочка сердца, нормализует сердечный выброс [6, 10].

В настоящее время все препараты эритропоэтина классифицируются по длительности действия на препараты короткого действия и длительного действия. К кратковременно действующим препаратам относятся рекомбинантные эритропоэтиновые препараты (α - и β -биостимуляторы для эритропоэтина). Например, эпоэтин альфа выпускается под торговыми названиями Эпрекс, Эпокомб, Бинокрит, Эпокрин, эпоэтин бета – Рекормон, Эпостим,

Эритроestim и др. К препаратам длительного действия относят дарбопозтин альфа (Аранесп). Молекулярная особенность дарбопозтина альфа (2 дополнительные N-связанные углеводные цепочки) придает ему *in vivo* большую метаболическую стабильность, это позволяет снизить количество введений до 1 раза в 2 недели [17–19]. Другим препаратом является CERA, или Мирцера (метокси-полиэтиленгликоль-эпоэтин бета), по своим свойствам это активатор рецепторов эритропозтина длительного действия. К достоинствам CERA относится также длительный период полураспада, что позволяет вводить препарат максимум 1 раз в месяц. ЭПО-миметики – новый класс стимуляторов эритропоза, химически синтезированные пептиды, это относительно небольшие молекулы со способностью стимулировать эритроидные рецепторы [8]. На данный момент Пегинесатид (ЭПО-миметик) успешно прошел III фазу клинических исследований на диализе (исследования EMERALD 1 и 2) и преддиализной ХБП (PEARL 1 и 2) [16, 20].

Согласно современным клиническим рекомендациям, терапия ЭСА, как правило, проводится в два этапа: фаза коррекции – достижение нижней границы показателя целевого уровня гемоглобина не более чем за 4 месяца, и фаза поддерживающей терапии. Стандартная начальная доза препарата ЭСА увеличивается постепенно до 50–100 МЕ/кг в/в 3 р/нед. с коррекцией каждые 2–6 недель при условии устойчивого увеличения уровня гематокрита, но не более 1–2% в неделю. Объективный уровень гемоглобина (или гематокрита) обычно достигает до 10–12 недели лечения ЭСА-терапией пациентов диализом [16, 21]. Рекомендована наименьшая эффективная доза, так как использование более высоких доз ассоциировано с большей летальностью и большей частотой сердечно-сосудистых осложнений (артериальной гипертензией) независимо от уровня гемоглобина. На практике при достижении Hb >115 г/л следует снизить дозу ЭСА с учетом темпов повышения Hb и намеренно не стремиться к его значениям >120 г/л [16, 18]. Это подтверждается и данными Кокрановского обзора, в котором обобщены результаты 22 клинических исследований с участием 3707 пациентов, который показал, что уровень Hb более 13,3 г/дл не приводил к достоверному снижению смертности по сравнению со значением 12,0 г/дл у пациентов на разных стадиях ХБП [5]. Начальная дозировка ЭСА у больных на перитонеальном диализе значительно ниже, чем при гемодиализе, а способ введения препарата – подкожный [15, 16].

Больные ХБП III–IV стадии нуждаются в клиническом и лабораторном мониторинге в начальный период индукции и в период назначения поддерживающей терапии. Помимо контроля уровня гемоглобина и гематокрита, каждую неделю необходимо контролировать и АД, 1 раз в 2–3 недели – количество ретикулоцитов, 1 раз в 3–6 недель – уровень креатинина, мочевины, ферритина и электролитов крови. При достижении устойчивой дозы ЭСА,

позволяющей поддерживать уровень гематокрита на уровне 30–35% (дозировка может составлять 25–200 МЕ/кг), лабораторный анализ должен проводиться 1 раз в 4–6 недель [22].

Переливания эритроцитарной массы возможны только при тяжелой анемии, сопровождающейся неэффективностью лечения препаратами ЭСА и железа из-за костно-мозговой недостаточности, при необходимости быстрой коррекции анемии в жизненно угрожающих ситуациях (при острых коронарных синдромах, кровотечениях, сердечно-легочной недостаточности и пр.), необходимости коррекции анемии перед проведением операции, трансплантации почки, а также при поздней диагностике ХБП и пропуске оптимальных сроков начала лечения НГА [23-25].

В настоящее время продолжается работа ученых над созданием наиболее новых, удобных форм введения ЭСА с минимальными побочными явлениями, которые будут эффективны при минимальных дозах и обеспечат лучшую приверженность пациентов к проводимому лечению анемии [10].

Таким образом, своевременная коррекция анемии позволяет снизить риск развития ССО у больных с ХБП, повысить качество их жизни и улучшить прогноз.

Заключение

Сравнительный анализ результатов российских и зарубежных исследований, посвященный изучению связи НГА с риском развития ССО, а также корреляции проводимого лечения препаратами ЭПО и оценке прогностического значения НГА, доказывает наличие взаимосвязи между тяжестью анемии и ухудшением прогноза вследствие ССО, уменьшение частоты осложнений при лечении ЭСА. В настоящее время существуют препараты ЭПО, которые позволяют улучшить качество и продолжительность жизни у пациентов с ХБП и НГА. Продолжаются исследования по созданию новых ЭСА, которые минимизируют побочные эффекты от терапии и повысят ее эффективность.

Статья позволяет сориентировать врача в особенностях диагностики нефрогенной анемии, ее прогностическом значении и конкретных путях коррекции данного состояния, что позволит улучшить качество жизни и прогноз у больных с ХБП.

Список литературы

1. Андреев Н.А., Балева Л.В. Анемия хронических заболеваний // Российский медицинский журнал. 2014. № 2. С. 50–55.
2. Хруцкая М.С. Анемия хронического заболевания // Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал. 2013. № 4 (32). С. 71–77.

3. Домбровский Я.С., Иванова М.Д. Коррекция анемии и интоксикации препаратами церулоплазмينا у пациентов с хронической болезнью почек // Почки. 2014. № 1 (07). С. 71–73.
4. Hampl H., Hennig L., Rosenberger C., Amirkhalily M., Gogoll L., Riedel E., Scherhag A. Effects of optimized heart failure therapy and anemia correction with epoetin beta on left ventricular mass in hemodialysis patients. *Am J. Nephrol.* 2005. № 25 (3). P. 211–220.
5. Strippoli G.F., Navaneethan S.D., Craig J.C. Haemoglobin and haematocrit targets for the anaemia of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006. № 18 (4). DOI: 10.1002/14651858.CD003967.pub2.
6. Ayus J.C., Go A.S., Valderrabano F., Verde E., De Vinuesa S.G., Achinger S.G., Lorenzo V., Arieff A.I., Luno J., on behalf of the Spanish Group for the Study of the Anemia and Left Ventricular Hypertrophy in Pre-dialysis Patients. Effects of erythropoietin on left ventricular hypertrophy in adults with severe chronic renal failure and hemoglobin <10 g/dL. *Kidney Int.* 2005. № 68 (2). P. 788–795.
7. Foley R.N., Parfrey P.S., Morgan J., Barre P. Effect of hemoglobin levels in hemodialysis patients with asymptomatic cardiomyopathy. *Kidney Int.* 2000. № 58 (3). P. 1325–1335.
8. Айтбаев К.А., Муркамилов И.Т., Фомин В.В. Нефрогенная анемия: новые физиологические подходы к терапии на основе имитации гипоксических ответов // Альманах клинической медицины. 2017. № 7. С. 565–574.
9. Обухова О.А., Курмуков И.А., Кашия Ш.Р. Диагностика и лечение железодефицитной анемии в онкологии // Онкогинекология. 2014. № 2. С. 67–76.
10. Шило В.Ю., Хасабов Н.Н., Ермоленко В.М. Анемия при хронической болезни почек: патогенез, диагностика и лечение // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2008. № 2. С. 28–35.
11. Российские национальные рекомендации по диагностике и лечению анемии при хронической болезни почек // Нефрология и диализ. 2016. С. 19–34.
12. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек // Ассоциация нефрологов России. 2020. С. 233.
13. Айтбаев К.А., Муркамилов И.Т., Фомин В.В., Райимжанов З.Р., Реджапова Н.А., Юсупов Ф.А., Айдаров З.А. Нефрогенная анемия: прогресс в понимании патофизиологии и потенциал новых подходов к безопасной терапии // Клиническая лабораторная диагностика. 2017. № 12. С. 735–741.
14. Балашова Е.А. Содержание гемоглобина в ретикулоцитах в диагностике абсолютного дефицита железа при хронической болезни почек у детей // Современные проблемы науки и

- образования. 2020. № 1. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=29486> (дата обращения: 22.04.2021).
15. Айтбаев К.А., Муркамилов В.В., Фомин В.В. Лечение нефрогенной анемии: от гемотрансфузий и экзогенных стимуляторов эритропоэза - к новым физиологическим подходам // Сеченовский вестник. 2018. № 1 (31). С. 28–33.
 16. Клинические практические рекомендации KDIGO по острому почечному повреждению // Нефрология и диализ. 2014. № 4. С. 1–155.
 17. Домбровский Я.С., Иванова М.Д. Препараты альфа-эритропоэтина в лечении и профилактике анемии у пациентов с хронической болезнью почек // Почка. 2014. № 1 (07). С. 65–68.
 18. Шило В.Ю., Козлова Т.В. Актуальные вопросы лечения нефрогенной анемии // Клинический опыт Двадцатки. 2012. № 1. С. 4–13.
 19. Шило В.Ю. Активатор рецепторов эритропоэтина длительного действия - новый подход к оптимизации лечения нефрогенной анемии // Клиническая фармакология и терапия. 2009. № 5. С. 58–62.
 20. Панахова Д.З. Анемия хронических заболеваний // Вестник гематологии. 2017. № 1. С. 33–39.
 21. Кобалава Ж.Д., Виллевалде С.В., Ефремовцева М.А. Хроническая болезнь почек: определение, классификация, принципы диагностики и лечения // Российский кардиологический журнал. 2013. № 4. С. 95–103.
 22. Лялюев А.М., Николаев А.Ю., Беков Р.Р. Основные принципы коррекции анемии при хронической почечной недостаточности // Лекарственный вестник. 2011. № 4 (44). С. 7–14.
 23. Милованов Ю.С., Милованова Л.Ю., Козловская Л.В. Нефрогенная анемия: патогенез, прогностическое значение, принципы лечения // Клиническая нефрология. 2010. № 6. С. 7–18.
 24. Шило В. Ю. Мирцера – новая эра в лечении ЭПО-дефицитной анемии // Нефрология и диализ. 2008. № 3–4. С. 192–198.
 25. Климова Е.А. Методы коррекции анемии у больных с хронической почечной недостаточностью // Русский медицинский журнал. 2011. № 29. С. 1808.