

Муркамилов И. Т.

**АНЕМИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЕ:
КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ**

I.T. Murkamilov

**ANEMIA IN CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS:
CLINICAL AND LABORATORY FEATURES**

УДК:616/002.363

Ключевые слова: *хронический гломерулонефрит, анемия, гипоксия*

Key words: *chronic glomerulonephritis, anemia, hypoxia*

Хроническая болезнь почек (ХБП) является глобальной медико-социальной проблемой для здравоохранения всех стран мира и пациентов всех возрастов.

Результаты исследований ACCOMPLISH, ALTITUDE, SHARP, ADVANCE, ROADMAP, CARRESS-HF [1, 2-6, 48] и некоторых других позволили признать ХБП независимым фактором риска развития сердечно - сосудистой патологии (ССП), а также эквивалентом коронарной болезни сердца по риску осложнений и легли в основу современных международных и национальных рекомендаций по ХБП [7-9, 49]. Среди причин, приводящих к развитию ХБП, хронические гломерулонефриты (ХГН) занимают лидирующие позиции, а по некоторым данным, выходят даже на первое место [10]. В последние годы число больных с ХБП неуклонно растет и проявляет тенденцию к ежегодному увеличению на 5-8%. При этом ХГН занимает ведущие позиции и в структуре новых случаев ХБП. Так, в Кыргызской Республике, среди причин терминальной почечной недостаточности, ведущее место также принадлежит ХГН [11]. В Татарстане, в структуре ХБП на преддиализной стадии, ХГН занимают четвертое место [12].

Результаты многочисленных исследований показали, что при ХГН увеличивается риск сердечно-сосудистых заболеваний вследствие присутствия практически всех факторов риска ССП. Среди неиммунных причин как прогрессирования ХГН, так и развития ССП важную роль занимает «анемия».

Анемия при ХГН, в большинстве случаев, нормоцитарная и нормохромная, а при развитии недостаточности железа – гипохромная, является наиболее частым спутником хронической почечной недостаточности (ХПН). У большинства больных анемия появляется при уменьшении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ниже 60 мл/мин, однако у 25% больных анемия отмечается и при СКФ более 60 мл/мин [13]. По современным данным, анемия может быть у больных ХБП даже с сохранной функцией почек. Так, у пациентов с гломерулонефритом анемия возможна еще до развития азотемии, при больших показателях протеинурии, гиперлипидемии, а в стадии азотемии

встречается почти в 95% [14].

Основной причиной возникновения анемии при ХГН является редукция уровня плазменного эритропоэтина (ЭПО), гормона роста эритроцитов, вследствие снижения его синтеза в перитубулярных клетках проксимальной части нефрона из-за развития нефросклероза.

Низкий уровень ЭПО является не только причиной формирования анемии, но и отражает степень тяжести нарушения общих почечных функций. Гипоксия стимулирует выработку ЭПО, приводя к возрастанию его уровня в плазме более чем в 1000 раз (до 30 МЕ/мкл) [15, 16].

В организме человека не существуют значимых запасов ЭПО, однако имеется низкий стабильный уровень плазменного ЭПО, содержание которого колеблется в пределах 0,01-0,03 МЕ/мкл [17].

В клинической практике для диагностики почечной анемии редко требуется измерение уровня ЭПО в сыворотке крови, поскольку имеется прямая корреляция между выраженностью анемии и степенью снижения почечной функции [18].

В литературе накопилось достаточно сведений о диагностической и прогностической ценности изучения параметров красной крови при ХБП. Разработанные и клинически апробированные рекомендации по ведению больных с ХГН позволили провести сравнительный анализ периферической крови при ХБП на ее разных стадиях. Так, Hayashi T. et al. [19] показано, что малокровие при ХБП связано с прогрессированием заболевания, а устранение анемического синдрома у лиц с дисфункцией почек, напротив, достоверно продлевает преддиализный период. Данный факт нашел подтверждение и в ряде других исследований [20, 21-23].

Изучая прогностическое значение анемии у больных сахарным диабетом (n=3015), P. Vlagopoulos и соавт. [24] выявили, что у лиц с нефропатией наличие анемии ассоциировалось с увеличением риска инфаркта миокарда в 1,6 раза, инсульта - в 1,8 раза и смерти от любых причин - в 1,9 раза. В то же время у пациентов без нефропатии наличие анемии не сопровождалось увеличением риска каких-либо сердечно-сосудистых осложнений. По данным исследований ARIC и RENAAL [25, 26], наличие анемии позволяло не только предсказать быстрое прогрессирование поражения почек у больных с ХБП, но и служило фактором риска кардиальных осложнений.

Развитие почечной анемии при ХГН характеризуется целым рядом клинических особенностей

по сравнению с присоединением анемии при диабетическом поражении почек. Во-первых, анемия при ХГН нередко появляется на ранних стадиях ХБП (при формировании протеинурии, гиперлипидемии – даже при нормальном уровне СКФ, превышающем 90 мл/мин/1,73 м²), что не характерно для поражения почек у больных с поликистозом и пиелонефритом, у которых анемия, как правило, возникает только на стадии ХПН. Этот факт позволил предположить, что обнаружение анемии может служить более ранним маркером прогрессирования патологии почек у пациентов с ХГН [27]. Во-вторых, при равной степени снижения СКФ анемия при ХГН зарождается более часто, и имеет важное патофизиологическое значение. Как уже было сказано выше, речь идет об отчетливой связи анемии с началом ССП.

В 2006 г исследователи из НИИ нефрологии г. Санкт-Петербурга [28] на основании изучения клинко-лабораторных данных пациентов с ХБП (n=1659) в додиализном периоде продемонстрировали, что развитие анемии на ранних стадиях ХБП не является редкостью. Также авторами установлено, что более 33% лиц с ХБП и анемией приходится на долю 1 – 2 стадии заболевания. Кроме того ими показано, что при СКФ более 60 мл/мин анемия выявляется у каждого десятого мужчины и каждой пятой женщины с ХБП. Напротив, при СКФ менее 30 мл/мин, содержание Hb у лиц разного пола становилось практически одинаковым. В другом исследовании, проведенном в Эндокринологическом научном центре РАМН [29], анемия регистрировалась у каждого пятого больного без поражения почек, тогда как у лиц с нефропатией - у каждого третьего пациента. При этом, частота анемии возрастала по мере прогрессирования патологии почек: у пациентов с сохранной азотовыделительной функцией почек она составила 24,5%, а при начальном и умеренном снижении СКФ частота анемии выросла до 54,2% [30]. На степень выраженности анемии у больных ХБП влияет также характер и активность основного заболевания. Например, у больных с системными заболеваниями (системная красная волчанка, системные васкулиты, ревматоидный артрит) анемия появляется еще при сохранной функции почек, показывая при этом относительную резистентность к общепринятым схемам лечения. Кроме того, у пациентов, принимающих (или принимавших ранее) цитостатические препараты по поводу активности системного васкулита или гломерулонефрита, может возникать снижение чувствительности костного мозга к средствам, стимулирующим гемопоэз.

В последнее время стало известно, что при разных морфологических формах ХГН встречаемость анемии колеблется. Так, раннее снижение концентрации Hb находят при мембранозно-пролиферативной форме ХГН, тогда как для мезангиально-пролиферативной и мембранозной форм, а также иммуноглобулин А - нефропатии характерно более

высокие значения Hb и низкая частота малокровия. Указанные различия, исследователи в области экспериментальной и клинической нефрологии объясняют разной распространенностью склеротических изменений почек при различных морфологических формах гломерулярного повреждения [31, 32].

Известно, что почки являются основным источником выработки гормона ЭПО, регулирующего формирование эритроцитов в костном мозге человека. При развитии ХБП происходит сокращение синтеза ЭПО интерстицием почек. В норме снижение уровня Hb сопровождается усилением продукции почечного ЭПО. Однако при дисфункции почек эта связь нарушается, вследствие чего ЭПО-синтезирующие перитубулярные фибробласты интерстиция почек оказываются не способными увеличивать продукцию гормона в ответ на анемию [33, 34]. В результате при ХБП концентрация ЭПО остается низкой даже при выраженной анемии. В работе К. White и соавт. [15] показано, что морфологические и структурно-функциональные изменения в биоптате почек при диабетической нефропатии характеризуются увеличенным объемом интерстиция, степень которого обратно пропорционально клиренсу креатинина крови, что подтверждает роль тубулоинтерстиция в прогрессировании потери функции почек и развитии анемии.

Таким образом, падение концентрации ЭПО в крови при ХБП может служить ранним маркером тубулоинтерстициального фиброза и прогрессирования ХПН.

Патофизиологические эффекты ренальной анемии весьма разнообразны. Так, персистирующая анемия приводит к чрезмерной активации симпатической нервной системы (СНС), которая, в свою очередь, способствует росту давления в гломерулах, усиливая протеинурию [35, 36]. Установлено, что при нефротической протеинурии нередко регистрируют значительные потери эритропоэтина, трансферина и ионизированного железа в составе пула белков, экскретируемых с мочой [31].

Одним из механизмов развития повреждения тубулоинтерстициальной ткани при ХГН является фильтрация белков поврежденными клубочками. Негативное влияние протеинурии на каналцы почек подтверждено в нескольких исследованиях, в которых нарушение функции периканальцевых фибробластов вызывало уменьшение продукции ЭПО еще до спада СКФ [37]. Проксимальные канальцевые клетки реабсорбируют белки, присутствующие в канальцевой жидкости, которые оказывают патологическое воздействие на каналцы. В работе Burton C. Y. et al. [38] показано, что клетки проксимальных канальцев при этом могут продуцировать воспалительные молекулы способные запустить далее патологический процесс в интерстиции. Поступление в интерстиций почки клеток воспаления – в основном макрофагов и Т - лимфоцитов сопровождается отложением внеклеточных матрикс-

ных белков с формированием склероза. Другим, дополнительным и важным механизмом влияния анемии на ХБП, видимо, является тканевая гипоксия. Уменьшенное количество эритроцитов приводит к снижению доставки кислорода к тканям, в том числе и к почкам, то есть к гипоксии. В результате стимулируются эпителиально-мезенхимальная трансформация клеток канальцев и высвобождение провоспалительных молекул и медиаторов фиброза, то есть активируется основной, по мнению многих авторов, механизм прогрессирования патологического процесса в почках - интерстициальный фиброз [39, 40, 41]. Экспрессия в почечных воспалительных инфильтратах активированными макрофагами ангиотензина II (АII), С-реактивного белка (СРБ), провоспалительных цитокинов и адгезивных молекул приводит к генерализованной дисфункции эндотелия – ключевому звену патогенеза как атеросклероза, так и гломерулосклероза [42, 50]. Гиперпродукция СРБ при анемии является важным условием реализации нефропатогенного и атерогенного эффекта АII - с одной стороны и усиления секреции вазопрессина и фактора некроза опухоли - с другой. Таким образом, анемия при ХГН способствует более быстрому развитию ССП.

Ренин-ангиотензиновая система играет важную роль в регуляции объема плазмы и числа эритроцитов. Подъем концентрации АII в плазме вызывает изменение перитубулярного парциального давления кислорода [43]. Снижение парциального напряжения кислорода в перитубулярных фибробластах коркового вещества сопровождается повышением концентрации активных форм кислорода внутри клеток, которые активируют фактор гипоксии HIF-1, увеличивая экспрессию гена ЭПО [44], т. е. АII увеличивает секрецию ЭПО за счет эффектов снижения почечного кровотока и усиления реабсорбции в проксимальных канальцах. Кроме того, патофизиологические механизмы, формирующие «кардио-ренальный» синдром, последовательно включают, инициированную анемией, тканевую гипоксию, рост продукции оксида азота, периферическую вазодилатацию, снижение системного артериального давления и подъем активности СНС. В свою очередь, усиление деятельности СНС способствует к снижению почечного кровотока и СКФ, увеличению активности ренина, продукции ангиотензина и альдостерона и задержке жидкости с повышением объема плазмы. В дальнейшем присоединяется гипертрофия и дилатация левого желудочка, активируется апоптоз и прогрессирует сердечная недостаточность [45]. Тканевая гипоксия регулирует гены, опосредующие ангиогенез, вазомоторную реактивность, гликолиз, метаболизм матрикса и выживаемость этих клеток [46]. Гипоксия усиливает также синтез эндотелиального фактора – роста, который стимулирует неоваскуляризацию сетчатки, ее отек и появление экссудатов [38].

Заключение: Таким образом, анемия при ХГН развивается довольно часто и начинает проявляться

еще на доазотемической стадии ХБП. При этом поздняя диагностика и лечение анемии приводят к более быстрому прогрессированию ХГН, увеличению частоты сердечно – сосудистых осложнений, продолжительности сроков госпитализации пациентов, более ранней их инвалидизации. И, напротив, ранняя диагностика и коррекция анемии на додиализном периоде ХПБ повышает качество жизни и обеспечивает лучшую подготовку больного к периоду лечения программным гемодиализом. При раннем начале терапии антианемическими ЭПО-препаратами, эффективность и безопасность применения которых у пациентов с ХПН доказано результатами 25 международных клинических исследований, требуются меньшие дозы эпоэтина для достижения целевого уровня гемоглобина при переводе больных ХБП на гемодиализ. Кроме того, у больных отмечается снижения частоты сердечно-сосудистых осложнений, что в значительной степени повышает показатели выживаемости.

Литература

1. Bakris G.L., Serrafidis P.A., Weir M.R. et al. ACCOMPLISH Trial Investigators. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of randomised controlled trial // *Lancet*.-2010; 375: 1173-1181.
2. Parving H.H., Brenner B.M., McMurray J.V. et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.*- 2012; 367: 2204-2213.
3. Baigent C., Landray M.J., Reith C. et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial // *Lancet*.-2011; 377: (9784): 2181-2192.
4. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.*- 2008; 358: 2560-2572.
5. Haller H., Ito S., Izzo J.L. et al. ROADMAP Trial Investigators. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.*- 2011; 364: 907-917.
6. Bart B.A., Goldsmith S.R., Lee K.L. et al. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome // *N. Engl. J. Med.*-2012; 13; 367: (24): 2296-2304.
7. Revised European Best Practice Guidelines for the Management of anemia in Patients with Chronic Renal Failure // *Nephrol. Dial. Transplant.*-2004; 19; 2: 2–45.
8. KDIGO 2012. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // *Kidney Int. (Suppl.)*.-2013; 3: 1-150.
9. Рабочая группа Научного общества нефрологов России. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные положения, определение, диагностика, скрининг, подходы к профилактике и лечению. <http://journal.nephrolog.ru/ckd/>.
10. Лехмус Т.Ю., Гермаш Е.И., Кильметова Р.Р. и др. Хроническая болезнь почек: проблемы и их решение // *Вестник Башкирского государственного медицинского университета.*- 2014; 1: 64-72.
11. Калиев Р.Р. Хронический гломерулонефрит в горных

- условиях // Бишкек.- 2004;148.
12. Сигитова О.Н., Архипов Е.В. Эпидемиология хронического гломерулонефрита у взрослого населения // Вестник современной клинической медицины.- 2012; 5; 4; 19-22.
 13. Thomas M.C., Cooper M.E., Tsalamandris C. et al. Anemia with impaired erythropoietin response in diabetic patients // Arch. Intern. Med.-2005; 165: 466–9.
 14. Yilmaz M.I., Solak Y., Covic A. et al. Renal anemia of inflammation: the name is self-explanatory // Blood Purif.-2011; 32: 220–225.
 15. White K.E., Bilious R.W. Type 2 diabetic patients with nephropathy show structural-functional relationship that are similar to type 1 disease // J. Am. Soc. Nephrol.-2000; 11: 1667–1673.
 16. Locatelli F., Covic A., Eckardt K.U. et al. on behalf of the ERA-EDTA ERBP Advisory Board. 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: 348–354.
 17. Locatelli F., Aljama P., Canaud B. et al. On behalf of the Anaemia Working Group of European Renal Best Practice (ERBP). Target haemoglobin to aim for with erythropoiesis-stimulating agents: a position statement by ERBP following publication of the Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy (TREAT) study // Nephrol. Dial. Transplant.- 2010; 25: 2846–2850.
 18. Сарычева Т.Г., Козинец Г.И. Эритроин и почечная патология // Клиническая лабораторная диагностика.- 2001; 6: 20-24.
 19. Hayashi T., Suzuki A., Shoji T. et al. Cardiovascular effect of normalizing the hematocrit level during erythropoietin therapy in predialysis patients with chronic renal failure // Am. J. Kidney. Dis.-2000; 35: 250-256.
 20. Jungers P.Y., Choukroun G., Oualim Z. et al. Beneficial influence of recombinant human erythropoietin therapy on the rate of progression of chronic renal failure in predialysis patients // Nephrol. Dial. Transplant.-2001; 16: (2): 307-312.
 21. Becker B.N., Becker Y.T., Levenson G.E. et al. Erythropoietin therapy may retard progression in chronic renal transplant dysfunction // Nephrol. Dial. Transplant.-2002; 17: (9): 1667-1673.
 22. Kuriyama S, Tomonari H, Yoshida H et al. Reversal of anemia by erythropoietin therapy retards the progression of chronic renal failure, especially in nondiabetic patients // Nephron.-1997; 77: (2): 176-185.
 23. The US Recombinant Human Erythropoietin Predialysis Study Group: Double-blind, placebo-controlled study of the therapeutic use of recombinant human erythropoietin for anemia associated with chronic renal failure in predialysis patients // Am. J. Kidney. Dis.-1991; 18: (1): 50-59.
 24. Vlagopoulos P., Tighiouart H., Weiner D. et al. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality in diabetes: the impact of chronic kidney disease // J. Am. Soc. Nephrol.-2005; 16: 3403-3410.
 25. Keane W.F., Brenner B.M., De Zeeuw D. et al. The risk of developing end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy. The RENAAL Study // Kidney Int.-2003; 63: (4): 1499-1507.
 26. Kurek T., Lenarczyk R., Kowalczyk J. et al. Effect of anemia in high-risk groups of patients with acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention // Am. J. Cardiol.- 2010; 105: 611-618.
 27. Macdougall I.C., William E., Strauss. et al. A Randomized Comparison of Ferumoxytol and Iron Sucrose for Treating Iron Deficiency Anemia in Patients with CKD // CJASN.- 2014;(9): (4): 705-712.
 28. Добронравов В.А., Смирнов А.В., Безруких А.М. и соавт. Анемия и преддиализные стадии хронической болезни почек: клиническое значение, распространенность и факторы риска // Нефрология.- 2006; 10; 3; 7-13.
 29. Шестакова М.В., Мартынов С.А., Ильин А.В. и соавт. Анемия при диабетической нефропатии: распространенность, клинические и патогенетические аспекты // Тер. арх.-2008; 60; 6; 41-47.
 30. Шестакова М.В., Мартынов С.А., Кутырина И.М. и соавт. Ранний дефицит эритропоэтина при диабетическом поражении почек // Тер. арх.- 2012;10; 9-13.
 31. Vaziri N.D. Erythropoietin and transferrin metabolism in nephrotic syndrome // Am. J. Kidney Dis.-2001; 38: 1–8.
 32. Leaf D.E., Goldfarb D.S. Interpretation and review of health-related quality of life data in CKD patients receiving treatment for anemia // Kidney Int.- 2009; 75: 15–24.
 33. Yun Y.S., Lee H.C., Yoo N.C. et al. Reduced erythropoietin responsiveness to anemia in diabetic patients before advanced diabetic nephropathy // Diab. Res. Clin. Pract.-1999; 46: 223–229.
 34. Ishimura E., Nishizawa Y., Okuno S. et al. Diabetes mellitus increase the severity of anemia in non-dialyzed patients with renal failure // J. Nephrol.-1998; 11: 83–86.
 35. Denton K.M., Shweta A., Anderson W.P. Preglomerular and postglomerular resistance responses to different levels of sympathetic activation by hypoxia // J Am Soc Nephrol.-2002; 13: (1): 27-34.
 36. Strojek K., Grzeszczak W., Gorska J. et al. Lowering of microalbuminuria in diabetic patients by a sympathicoplegic agent: Novel approach to prevent progression of diabetic nephropathy? // J. Am. Soc. Nephrol.-2001; 12: (3): 602-605.
 37. Burton C. Y., Walls Y. Interstitial inflammation and scarring: Messages from the proximal tubular cells //Nephrol. Dial. Transpl. – 1996; 11: 1505-1523.
 38. Gouva C., Nikolopoulos P., Ioannidis J.P. et al. Treating anemia early in renal failure patients slows the decline of renal function: a randomized controlled trial // Kidney Int.- 2004; 66: (2): 753-760.
 39. Elke Wühl, Franz Schaefer. Therapeutic strategies to slow chronic kidney disease progression // Pediatr. Nephrol.-2008; 23: (5): 705–716.
 40. Caravaca F., Arrobas M., Luna E. et al. Progression of renal insufficiency in the pre-end-stage renal disease setting // Nephrologia.-2003; 23: (6): 510–519.
 41. Agnes B. Fogo Mechanisms of progression of chronic kidney disease // Pediatr. Nephrol.-2007; 22 (12): 2011–2022.
 42. Rodriguez-Iturbe B., Johnson R.J. Role of inflammatory cells in the kidney in the induction and maintenance of hypertension // Nephrol. Dial. Transplant.-2006; 21; 260–263.
 43. Осиков М.В. Влияние эритропоэтина на процессы свободнорадикального окисления и экспрессию гликопротеинов в тромбоцитах при хронической почечной недостаточности. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.-2014; 1; 30-33.
 44. Semenza G.L. HIF-1 and human disease: one highly

- involved factor // Genes Dev.- 2000; 14: 1983 -1991.
45. Besarab A., Hörl W.H., Silverberg D. et al. Iron Metabolism, Iron Deficiency, Thrombocytosis, and the Cardiorenal Anemia Syndrome // Oncologist.-2009; 14 (Supplement 1): 22-33.
46. Thomas M. Anemia in diabetes: marker or mediator of microvascular disease? // Nat. Clin. Pract. Nephrol.- 2007; 3; (1); 20-30.
47. Zhu X., Perazella M. Nonhematologic complications of erythropoietin therapy // Semin. Dial.-2006; 19; 279-284.
48. Гусева В.М. Анемия у пациентов старческого возраста с хронической болезнью почек // Уральский медицинский журнал.-2013; 1; 131-135.
49. Кобалава Ж.Д., Виллевалде С.В., Ефремовцева М.А. Хроническая болезнь почек: определение, классификация, принципы диагностики и лечения // Российский кардиологический журнал.-2013; 4; 95-103.
50. Верткин А.Л., Ховасова Н.О., Ларюшкина Е.Д. и соавт. Пациент с анемией в поликлинике больше вопросов, чем ответов // Врач скорой помощи.-2014; 1; 19-33.

Рецензент: д.м.н., профессор Волгина Г.В.
