

Л.К. Соколова, к.м.н., ГУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комиссаренко НАМН України», г. Київ

Анемія ниркового генеза і її корекція у хворих цукровим діабетом

Хронічна хвороба нирок (ХБН) – це гетерогенна група захворювань, які характеризуються різними темпами прогресування і призводять до розвитку хронічної ниркової недостаточності (ХПН). Ведуче місце серед причин ХПН (до 42%) займає діабетична хвороба нирок, раніше називався діабетичною нефропатією. ХБН визначається як наявність пошкодження нирок впродовж 3 місяців і більше, характеризуючогося структурними або функціональними порушеннями нирок з або без зниження швидкості клубочкової фільтрації (СКФ). Пошкодження нирок проявляється одним або більше з наступних ознак: зміни в загальному аналізі крові, зміни в загальному аналізі сечі, виявлення змін при візуалізуючих методах дослідження нирок, зміни при біопсії.

Стадії ХБН класифікуються по рівню СКФ:

I стадія – СКФ 90 мл/мін/1,73 м² і більше;

II стадія – СКФ 89-60 мл/мін/1,73 м²;

III стадія – СКФ 59-30 мл/мін/1,73 м²;

IV стадія – СКФ 29-15 мл/мін/1,73 м²;

V стадія – СКФ <15 мл/мін/1,73 м².

Основною метою терапії ХБН на ранніх стадіях є сповільнення прогресування патологічного процесу в нирках, досягнення його регресії при наявності такої можливості і забезпечення максимального покращення якості життя хворих.

Багато дослідників зв'язують прогресування ХБН з анемією.

За сучасними даними, анемія ниркового генеза є найбільш частим і важким ускладненням ХПН і звичайно спостерігається при зниженні кліренсу креатиніну до 40-60 мл/мін (III стадія ХБН). Іноді анемія може відзначатися і на більш ранніх стадіях ХБН. На вираженість анемії на ранніх стадіях ХБН найбільш впливає етіологія ХПН. Наприклад, при діабетичній нефропатії, захворюваність якої, як і самої цукрової діабету 2 типу, в останні роки набула характер епідемії, анемія може спостерігатися вже при СКФ <90 мл/мін/1,73 м² у чоловіків і <70 мл/мін/1,73 м² у жінок. У пацієнтів з макроальбурією анемія може виникати ще раніше. К III стадії ХБН у більшості хворих діабетичною нефропатією виявляють анемію.

В останні роки все більше уваги приділяють профілактиці і корекції анемії на ранніх стадіях в структурі рено- і кардіопротекції у хворих з ХБН. Корекція анемії може також сприяти зменшенню темпів прогресування ХБН, в зв'язі з чим її можна розглядати як важливий компонент нефропротекторної стратегії для зниження ризику захворюваності і смертності цієї категорії пацієнтів як до, так і після початку замісної ниркової терапії.

Діагностика ниркової анемії

Анемія при ХБН може розвиватися внаслідок різних причин, крім дефіциту еритропоетину (ЕПО). Базове клініко-лабораторне дослідження призвано встановити інформативність ступеня і типу анемії, активності еритропоєзу, наявності функціонально активного заліза, доступного для еритропоєзу, і його запасів. При цьому дослідження концентрації ЕПО в плазмі крові, як правило, не проводиться. В цілому діагноз ниркової анемії встановлюється після виключення анемії іншого генезу. Чим вираженіше несоответствие между ступеню анемії і тяжкістю течения ХБН (сохраняя СКФ, низкая протеинурия, нормотензия), тем более тщательной проверки требует наличие анемії в отношении других возможных ее причин, помимо дефицита продукции ЕПО. Наоборот, отрицательные тесты при отсутствии данных в пользу любой иной этиологии анемії (железодефицит/кровопотеря,

опухоль, применение цитостатиков, гемолиз и др.) с высокой долей вероятности указывают на дефицит продукции ЕПО как причину снижения уровня гемоглобина.

Базовое первичное клинико-лабораторное обследование должно включать определение следующих показателей:

- концентрации гемоглобина – для установления степени анемії;

- эритроцитарных индексов (среднего корпускулярного объема и среднего содержания гемоглобина) – для определения типа анемії;

- количества ретикулоцитов (абсолютного) – для оценки активности эритропоэза;

- концентрации ферритина в плазме (сыворотке) – для определения запасов железа;

- количества железа, доступного для эритропоэза; оценивают путем измерения одного из следующих параметров:

- уровня насыщения трансферрина (%TSAT) в плазме или сыворотке;

- процентного соотношения гипохромных эритроцитов (HRC).

Низкая эритропоэтическая активность, которая характеризует анемию при ХБН, связана с недостаточной стимуляцией ЕПО. Как уже подчеркивалось, определение уровня ЕПО рутинно не используется для выявления дефицита ЕПО из числа других причин анемії у пациентов с ХБН в большинстве клинических ситуаций. Эритропоэтическую пролиферативную активность проще всего оценивать по абсолютному числу ретикулоцитов. При гипопролиферативном эритропоэзе с анемією число ретикулоцитов (которое может определяться с помощью автоматического анализатора), как правило, будет низким.

В большинстве случаев основным фактором развития анемії при ХБН является снижение образования ЕПО, то есть нарушение эндокринной функции почек. Однако имеют значение и такие факторы, как гемолиз, дефицит железа, кровопотеря, гиперпаратиреоз, инфекции. Основным механизмом влияния анемії на ХБН является тканевая гипоксия. Уменьшение количества эритроцитов приводит к снижению доставки кислорода к тканям, в том числе и к почкам. В результате стимулируются эпителиально-мезенхимальная трансформация клеток канальцев и высвобождение провоспалительных молекул и медиаторов фиброза, то есть активируется основной механизм прогрессирования патологического процесса в почках – интерстициальный фиброз. Кроме того, неповрежденные нефроны испытывают повышенную функциональную нагрузку, а следовательно, большую потребность в кислороде, поэтому гипоксия может обуславливать повреждение интактных нефронов. Анемія при ХБН является не только маркером прогрессирования патологии, но и своеобразным критерием эффективности терапии основного заболевания. Профилактика и коррекция анемії играют важную роль в кардио- и нефропротекции на ранних стадиях ХБН,

а также положительно влияют на качество жизни, физическую выносливость и когнитивную функцию, сокращают частоту госпитализаций и др.

Согласно клиническим практическим рекомендациям KDIGO по анемії при хронической хворобі нирок (2012) анемія діагностується у дорослих і дітей старше 15 років, страждальчих ХБН, якщо концентрація гемоглобіна становить <130 г/л у чоловіків і <120 г/л у жінок.

Целевые уровни гемоглобина при лечении почечной анемії

В соответствии с большинством имеющихся рекомендаций целью лечения анемії при ХБН является повышение уровня гемоглобина >110 г/л, и это в равной степени относится как к больным в преддиализных стадиях ХБН, так и к пациентам, находящимся на диализе. Нижняя граница целевого уровня гемоглобина должна быть достигнута не ранее чем через 4 мес от начала терапии. Ограничения верхней границы концентрации гемоглобина установлены для лиц пожилого возраста, больных сахарным диабетом и пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском. Такие же ограничения справедливы в отношении больных с онкологической и гематологической патологией.

С учетом итогов клинических испытаний 2006 г. рекомендуемый целевой уровень гемоглобина при лечении анемії у больных ХБН составляет 110-120 г/л, при превышении этого показателя (целевой Hb ≥ 130 г/л) сердечно-сосудистый риск значительно увеличивается. Предложение установить верхний предел уровня гемоглобина у пациентов с ХБН в целом не выше 115 г/л базируется на интерпретации объединенных результатов недавних крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ), указывающей на то, что при более высоких уровнях гемоглобина вреда может быть больше, чем пользы. Известно, что обновленная редакция положений KDOQI по анемії (2006), разработанная в 2007 г., уже содержит рекомендации ограничить верхний уровень целевого диапазона концентрации гемоглобина показателем 120 г/л и не превышать значение в 130 г/л. Предложение не превышать уровень 115 г/л сформулировано под влиянием того факта, что таким был верхний предел концентрации гемоглобина в контрольных группах крупных РКИ; не существует данных в пользу какого-либо целевого уровня гемоглобина в диапазоне 115-130 г/л; более высокие целевые значения связаны с неблагоприятными исходами.

Введение в клиническую практику рекомбинантного человеческого ЕПО (рчЭПО) в 1980-х годах стало важной вехой в лечении анемії у пациентов с ХБН. Цель разработки рчЭПО заключалась в замещении недостаточной эндогенной продукции ЕПО на фоне прогрессирования ХБН.

До настоящего времени не существует стандартизованного подхода к определению оптимальных сроков начала терапии рчЭПО. Сложившееся ранее мнение о том,



Л.К. Соколова

что препараты ЭПО предпочтительнее включать в схему лечения после начала диализа, чем до него, в последние годы подвержено пересмотру. В ряде исследований доказана клиническая польза от раннего начала терапии анемії при ХБН. Применение рчЭПО способствует улучшению качества жизни больных, уменьшению частоты сердечно-сосудистых и почечных осложнений, но, как свидетельствуют результаты ряда РКИ, только при условии, что целевой уровень гемоглобина остается в пределах 110-120 г/л.

После выявления анемії у пациента с ХБН следует устранить все поддающиеся коррекции причины анемії перед рассмотрением вопроса о назначении препаратов ЭПО. В первую очередь эта рекомендация основывается на наблюдениях о том, что терапия препаратами железа, проведенная больному с доказанным дефицитом железа или со сниженной доступностью железа («функциональный дефицит железа»), обычно ведет к повышению уровня гемоглобина.

Согласно клиническим рекомендациям KDIGO по анемії при хронической хворобі нирок (2012) у дорослих пацієнтів з ХБН без діалізу при концентрації гемоглобіна ≥ 100 г/л терапію починати не рекомендується. У дорослих осіб з ХБН без діалізу при рівні гемоглобіна <100 г/л в відповідності з тими ж рекомендаціями пропонується індивідуалізувати рішення о початку терапії препаратами ЕПО на основі швидкості зниження вмісту гемоглобіна, передшествованого відповіді на лікування препаратами заліза, ризику потреби в трансфузіях, ризику, пов'язаних з терапією рчЕПО, і наявності симптомів, асоційованих з анемією. Згідно рекомендаціям рчЕПО назначається пацієнтам з ХБН, які мають рівень гемоглобіна нижче 100 г/л (гематокрит менше 33%), при умові вимірювання не менше двох разів поспіль впродовж 2 тижнів після виключення інших можливих причин анемії, в першу чергу дефіциту заліза.

В цілому задача початкової терапії препаратами ЕПО заключається в нарощанні рівня гемоглобіна в діапазоні від 10 до 20 г/л за місяць. Це узгоджується з даними досліджень щодо корекції анемії, пов'язаної з ХБН, в яких початкова швидкість збільшення рівня гемоглобіна становила від 7 до 25 г/л за перші 4 тижні. Роста концентрації гемоглобіна вище 20 г/л за 4 тижні слід уникати. Швидкість збільшення даного показателя залежить від індивідуальної чутливості до введеного ЕПО. Більш низька чутливість пов'язана з належністю до жіночої статі, серцево-сосудистими захворюваннями в анамнезі, ознаками залізодефіциту і запалення, а також з надмірною масою тіла.

З метою розробки більш зручних для хворих схем застосування препаратів і підвищення комплаєнсу пацієнтів створені і продовжують створюватися нові препарати з меншою кратністю введення порівняно з існуючими рчЕПО.