

Анемия хронических заболеваний на ранних стадиях хронической болезни почек как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений у больных гломерулонефритами

М.В. Маркина¹, Л.Ю. Милованова², Л.В. Лысенко (Козловская)², С.Ю. Милованова², А.В. Волков², В.Д. Бекетов², М.В. Лебедева², К.С. Нежданов³, С.В. Моисеев^{2,3}

¹ГБУЗ «Городская поликлиника №8» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Аннотация

Цель. Определить спектр биомаркеров анемии хронических заболеваний (АХЗ) у больных гломерулонефритами (ГН) на ранних стадиях хронической болезни почек (ХБП), оценить их роль как факторов риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО).

Материалы и методы. Изучены 79 больных ГН, среди них: 40 – первичным хроническим ГН (ХГН), 39 – вторичными формами: 19 – ГН при системных васкулитах, ассоциированных с антителами к цитоплазме нейтрофилов, 20 – ГН при системной красной волчанке на ранних (все I-II) стадиях ХБП. У всех больных определяли уровень сывороточного С-реактивного белка, гепсидина, интерферона γ (ИФН- γ), циркулирующей формы белка Клото (s-Klotho). При выявлении относительного дефицита железа (коэффициент насыщения железом трансферрина <20%) больным назначали парентерально железа [III] гидроксид сахарозный комплекс (Венофер).

Результаты. Частота анемии среди больных системными заболеваниями в 3,2 раза выше, чем среди больных первичным ХГН. У больных с анемией (1-я группа; $n=43$) отмечались более высокие показатели суточной протеинурии ($p<0,001$), систолического артериального давления ($p<0,05$), сывороточного уровня ИФН- γ ($p<0,001$) и гепсидина ($p<0,001$) и более низкие значения расчетной скорости клубочковой фильтрации ($p<0,05$), чем у больных без анемии (2-я группа; $n=36$). Отмечена сильная обратная корреляция между уровнем гепсидина и содержанием в сыворотке железа ($r=-0,856$; $p<0,001$), между уровнем гемоглобина (Hb) и уровнем ИФН- γ ($r=-0,447$; $p<0,05$), гепсидина ($r=-0,459$; $p<0,05$) и С-реактивного белка ($r=-0,453$; $p<0,05$). Достоверная обратная корреляция выявлена между уровнем Hb и факторами риска ССО – величиной систолического артериального давления ($r=-0,512$; $p<0,05$) и индексом массы миокарда левого желудочка ($r=-0,619$; $p<0,01$). При этом, по данным логистической регрессии, вклад в развитие АХЗ 2 из 6 анализируемых факторов – гепсидина и расчетной скорости клубочковой фильтрации – составил 92,5%, из них 86,6% приходилось на гепсидин. Также выявлена сильная прямая корреляция между снижением уровня Hb и снижением уровня белка s-Klotho ($r=0,645$; $p<0,001$), снижением уровня s-Klotho и повышением уровня сывороточного гепсидина ($r=-0,541$; $p<0,05$). Лидирующее значение анемии ($\beta=-0,29$; $p=0,04$) и депрессии уровня s-Klotho ($\beta=-0,44$; $p=0,02$) как независимых факторов сердечно-сосудистого риска у больных ХБП подтверждено при многофакторном анализе. У больных с выявленным дефицитом железа ($n=40$) через 3–4 нед внутривенного введения Венофера достигнут целевой уровень Hb ($Hb>120$ г/л) и насыщения трансферрина железом (коэффициент насыщения железом трансферрина >20%).

Заключение. Среди биомаркеров АХЗ у больных с иммуноопоспалительными заболеваниями почек (первичным и вторичным ХГН) наибольшее значение имеет повышение сывороточного уровня гепсидина. Сопутствующее анемии снижение s-Klotho является опережающим фактором риска ССО при ХБП. Ранняя коррекция АХЗ препаратами железа позволяет достигнуть целевых уровней Hb и коэффициента насыщения железом трансферрина с последующим положительным влиянием на продукцию s-Klotho, формирование гипертрофии левого желудочка.

Ключевые слова: анемия хронических заболеваний, хроническая болезнь почек, гломерулонефрит при системных заболеваниях, Klotho

Для цитирования: Маркина М.В., Милованова Л.Ю., Лысенко (Козловская) Л.В., Милованова С.Ю., Волков А.В., Бекетов В.Д., Лебедева М.В., Нежданов К.С., Моисеев С.В. Анемия хронических заболеваний на ранних стадиях хронической болезни почек как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений у больных гломерулонефритами. Терапевтический архив. 2024;96(6):606–613. DOI: 10.26442/00403660.2024.06.202729

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Милованова Людмила Юрьевна** – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: ludm.milovanova@gmail.com

✉ **Ludmila Yu. Milovanova.** E-mail: Ludm.milovanova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-5599-0350

Маркина Марина Владимировна – канд. мед. наук, врач-терапевт ГБУЗ «ГП №8»

Marina V. Markina. ORCID: 0000-0002-9053-3868

Лысенко (Козловская) Лидия Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, вед. науч. сотр. отд. нефрологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), засл. проф.

Lidia V. Lysenko (Kozlovskaya). ORCID: 0000-0002-1166-7308

Милованова Светлана Юрьевна – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Svetlana Yu. Milovanova. ORCID: 0000-0002-2687-6161

Волков Алексей Владимирович – ординатор каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Alexey V. Volkov. ORCID: 0000-0002-1873-0189

Бекетов Владимир Дмитриевич – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Vladimir D. Beketov. ORCID: 0000-0002-6377-0630

Anemia of chronic diseases in the early stages of chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular complications in patients with glomerulonephritis

Marina V. Markina¹, Ludmila Yu. Milovanova², Lidia V. Lysenko (Kozlovskaya)², Svetlana Yu. Milovanova², Alexey V. Volkov², Vladimir D. Beketov², Marina V. Lebedeva², Kirill S. Nezhdanov³, Sergey V. Moiseev^{2,3}

¹City Polyclinic N°8, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

³Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To determine biomarkers of anemia of chronic disease (ACD) in patients with glomerulonephritis (GN) in the early stages of CKD, to assess their role as risk factors for cardiovascular complications (CVC).

Materials and methods. Seventy nine patients with GN were studied, among them: 40 with primary chronic GN (CGN), 39 with secondary forms: 19 – GN with ANCA-associated systemic vasculitis, 20 – GN with systemic lupus erythematosus (SLE) at early (all I–II) CKD stages. In all patients, the level of serum C-reactive protein (CRP), hepcidin, interferon γ , and the circulating form of protein Klotho (s-Klotho) were determined. When a relative iron deficiency was detected [transferrin iron saturation coefficient (TSAT) <20%], patients were administered parenterally iron [III] sucrose hydroxide complex (Venofer).

Results. The frequency of anemia among patients with systemic diseases is 3.2 times higher than among patients with primary CGN. Patients with anemia (group I; $n=43$) had higher rates of daily proteinuria ($p<0.001$), systolic blood pressure ($p<0.05$), serum levels of interferon γ ($p<0.001$) and hepcidin ($p<0.001$) and lower values of eGFR ($p<0.05$) than patients without anemia (group II; $n=36$). A strong inverse correlation was noted between the level of hepcidin and the content of iron in serum ($r=-0.856$; $p<0.001$), between the level of hemoglobin and the level of interferon γ ($r=-0.447$; $p<0.05$), hepcidin ($r=-0.459$; $p<0.05$) and CRP ($r=-0.453$; $p<0.05$). A significant inverse correlation was found between the level of hemoglobin and CVC risk factors – the value of systolic blood pressure ($r=-0.512$; $p<0.05$) and the mass index of the left ventricular myocardium ($r=-0.619$; $p<0.01$). At the same time, the contribution of 2 from 6 analyzed factors, hepcidin and eGFR, to the development of ACD was 92.5%, of which 86.6% accounted for hepcidin. A strong direct correlation was also found between a decrease in hemoglobin level and a decrease in the level of s-Klotho protein ($r=0.645$; $p<0.001$), a decrease in the level of s-Klotho and an increase in the level of serum hepcidin ($r=-0.541$; $p<0.05$). The leading value of anemia (beta $-0,29$; $p=0,04$) and depression of the s-Klotho level (beta $-0,44$; $p=0,02$) as independent cardiovascular risk factors in this group of patients was confirmed by multivariate analysis. In patients with identified deficiency of iron ($n=40$), after 3–4 weeks of intravenous administration of venofer, the target level of hemoglobin (Hb >120 g/l) and transferrin saturation with iron (TSAT >20%) were achieved.

Conclusion. Among the biomarkers of ACD in patients with immunoinflammatory diseases of the kidneys (primary and secondary CGN), the increase in the serum level of hepcidin is greatest importance. The concomitant to anemia decrease in s-Klotho is a leading risk factor for CVC in CKD. Early correction of ACD with iron supplements makes it possible to achieve target levels of Hb and TSAT and have subsequently a positive effect on the production of s-Klotho and the severity of left ventricular hypertrophy.

Keywords: anemia of chronic diseases, chronic kidney disease, glomerulonephritis in systemic diseases, Klotho

For citation: Markina MV, Milovanova LY, Lysenko (Kozlovskaya) LV, Milovanova SYu, Volkov AV, Beketov VD, Lebedeva MV, Nezhdanov KS, Moiseev SV. Anemia of chronic diseases in the early stages of chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular complications in patients with glomerulonephritis. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(6):606–613. DOI: 10.26442/00403660.2024.06.202729

Введение

Анемия сопутствует течению хронической болезни почек (ХБП) вследствие падения продукции эритропоэтина в почках и антипролиферативного действия уремических токсинов на костно-мозговое кроветворение [1, 2]. В то же время снижение гемоглобина (Hb) в 10–20% случаев отмечается уже на ранних стадиях ХБП, в частности у больных с поражениями почек иммуновоспалительной природы – хроническом гломерулонефрите (ХГН) и гломерулонефрите (ГН) при системных заболеваниях (системной красной волчанке – СКВ, васкулитах, ассоциированных с антите-

лами к цитоплазме нейтрофилов – АНЦА) [3]. Рано развивающаяся анемия отвечает критериям анемии хронических заболеваний (АХЗ) [4, 5], которая, по современным представлениям, имеет в своей основе цитокин-опосредованную дисфункцию эритропоэза из-за блокады эритропоэтиновых рецепторов и снижения пролиферативного потенциала костно-мозговых эритроидных предшественников, а также особой формы нарушения метаболизма железа [4, 6, 7]. Воспалительные цитокины усиливают секрецию печени белка острой фазы воспаления – гепсидина, который блокирует высвобождение железа из макрофагов

Информация об авторах / Information about the authors

Лебедева Марина Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Marina V. Lebedeva. ORCID: 0000-0002-5923-1837

Нежданов Кирилл Сергеевич – аспирант каф. внутренних болезней фак-та фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»

Kirill S. Nezhdanov. ORCID: 0000-0001-9558-363X

Моисеев Сергей Валентинович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, дир. Клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева Университетской клинической больницы №3 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), проф. каф. внутренних болезней фак-та фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»

Sergey V. Moiseev. ORCID: 0000-0002-7232-4640

Таблица 1. Сравнительная характеристика включенных в исследование больных в зависимости от наличия анемии
Table 1. Comparative characteristics of the patients included in the study, depending on the presence or absence of anemia

Показатель	Есть анемия (n=43), 1-я группа	Нет анемии (n=36), 2-я группа	p
Мужчины, абс. (%)	23 (53)	21 (57)	0,691
Возраст, лет	44,1±5,1	45,9±6,3	0,514
Продолжительность ХБП от дебюта до скрининга, лет	4,7±3,3	4,1±4,0	0,819
Концентрация Hb, г/л	110 (110; 119)	128 (120; 140)	0,032
Средний объем эритроцита (MCV), фл	85 (80; 100)	87 (82; 95)	0,402
RPI	1,5 (1,1; 1,9)	2,5 (2; 2,9)	0,027
TSAT, %	17 (14; 19)	23 (22; 25)	0,023
Ферритин сыворотки, мкг/л	123 (110; 150)	115 (100; 140)	0,134
Железо сыворотки, мкмоль/л	17 (8,9; 30,1)	22 (9,3; 30,0)	0,061

и всасывание железа в желудочно-кишечном тракте, ведя к снижению поступления железа в костный мозг с формированием железорестриктивного эритропоэза [5, 8]. Развивающаяся АХЗ не только ухудшает качество жизни больных, но и является неотъемлемым звеном патогенеза ХБП, влияющим на ее прогрессирование и прогноз [1, 2].

Роль отдельных факторов, участвующих в развитии АХЗ на ранних стадиях ХБП, изучена недостаточно. Между тем оценка вклада этих факторов – воспалительных цитокинов, гепсидина, морфогенетических белков (Klotho) в общую картину заболевания важна не только с точки зрения уточнения ведущего механизма формирования анемии у конкретного больного, но и для определения рациональной тактики лечения. **Цель исследования** – установить частоту развития АХЗ у больных первичным ХГН и ГН при системных заболеваниях на ранних стадиях ХБП, оценить ее влияние на течение ХБП и развитие сердечно-сосудистых осложнений.

Материалы и методы

В исследование включены 79 больных ХБП стадий I и II согласно классификации KDIGO 2012 г. Нозологический спектр обследованных больных представлен в 51% (n=40) случаев ХГН, в 24% (n=19) – ГН при АНЦА-ассоциированных системных васкулитах (9 – гранулематозом с полиангиитом, 10 – микроскопическим полиангиитом), в 25% (n=20) – ГН при СКВ (волчаночным нефритом). Среди обследованных больных большинство – 46 (58,2%) – составили мужчины в возрасте от 20 до 64 лет, средний возраст – 45,3±6,3 года, с продолжительностью ХБП от дебюта до скрининга 4,3±3,7 года. В исследование не включали лиц старше 65 лет, с активной инфекцией, тяжелой артериальной гипертензией (артериальное давление – АД≥180/100 мм рт. ст.), аутоиммунной гемолитической, железодефицитной анемиями.

Диагноз ГН устанавливали по клинической картине, у 2/3 больных он подтвержден морфологически прижизненной биопсией почки. Системные заболевания диагностировали по критериям, принятым для каждой нозологической формы. Расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) проводили с помощью формулы СКД-ЕРІ. Диагноз АХЗ основывался на общепринятых международных критериях этого типа анемии с учетом пролиферативного потенциала эритроидных предшественников – по индексу продукции ретикулоцитов (RPI), уровню сывороточного

ферритина и % насыщения трансферрина железом (TSAT), концентрации железа в сыворотке [4].

Пациенты разделены на группы: 1-я группа – 43 больных с ХГН разной степени активности и анемией и 2-я группа – 36 больных с ХГН без анемии (контроль). Характеристика включенных в исследование пациентов в зависимости от группы представлена в **табл. 1**

Наряду с общеклиническими показателями, принятыми в нефрологической практике, выполнены специальные исследования: определение уровня в сыворотке крови гепсидина, интерферона γ (ИФН- γ), С-реактивного белка (СРБ), циркулирующей формы белка Клото (s-Klotho). Исследования проводили в лицензионной лаборатории, для определения s-Klotho использовали наборы Human alpha-KL ELISA anti-Klotho antibody, IBL-Takara 27,998-96 Well, согласно протоколу производителя.

Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет); №09-12 от 12.09.2019. Пациенты согласились на участие в исследовании и подписали информированное согласие. Все перечисленные процедуры проводились в соответствии с Хельсинкской декларацией.

Статистический анализ

Статистические расчеты выполнены с использованием программного обеспечения SPSS v. 21.0 (США). Для оценки характеристик исследуемых групп использовали стандартную описательную статистику с рассчитанной медианой (интерквартильный размах), средним значением (\pm стандартное отклонение) или частотами n (%). Для оценки статистической значимости между группами применяли критерий χ^2 (для качественных переменных) и U-критерий Манна-Уитни (для количественных переменных). Количественные данные представлены в виде медиан и квартилей, качественные – в %. Корреляционный анализ проводили методом парной корреляции Пирсона. Для установления наиболее значимых факторов риска нами построены логистические регрессионные модели методом пошагового включения ассоциированных факторов. Двусторонние значения p считали статистически значимыми на уровне $<0,05$.

Результаты

Оценка частоты выявления АХЗ в зависимости от нозологической формы поражения почек и стадии ХБП

Таблица 2. Частота выявления анемии в зависимости от нозологической формы и стадии ХБП**Table 2. Prevalence of anemia depending on the nosological form and stage of chronic kidney disease (CKD)**

Нозологические формы ХБП	Стадии ХБП	
	I	II
	Частота АХЗ, абс. (%)	
ХГН (n=40)	2 (2,5)	8 (10)
	10 (12,5)	
Системные заболевания:		
СКВ (n=20)	12 (15)	21 (26,5)
АНЦА+ системные васкулиты (n=19)	33 (41,5)	

показала, что среди больных системными заболеваниями она в 3,2 раза выше, чем среди больных первичным ХГН, и независимо от нозологической формы более чем в 2 раза выше среди больных со стадией II ХБП (табл. 2). Гендерных различий в частоте анемии среди сравниваемых групп больных не выявлено.

При сравнении больных с выявленной АХЗ (1-я группа) и без АХЗ (2-я группа) в зависимости от клинической активности ГН оказалось, что у больных 1-й группы по сравнению с больными 2-й группы отмечаются статистически значимо более высокие показатели суточной протеинурии ($p < 0,001$), более низкие показатели СКФ ($p < 0,05$) и высокие показатели систолического АД – САД ($p < 0,05$).

У больных с АХЗ (1-я группа) отмечены также значимо более высокие по сравнению с больными без АХЗ (2-я группа) показатели сывороточного уровня провоспалительного цитокина ИФН- γ ($p < 0,001$) и гепсидина ($p < 0,001$); рис. 1.

С помощью метода парных корреляций Пирсона выявлена сильная обратная связь между уровнем гепсидина и содержанием в сыворотке железа, доступного для эритропоэза, что отражается в коэффициенте TSAT, рис. 2.

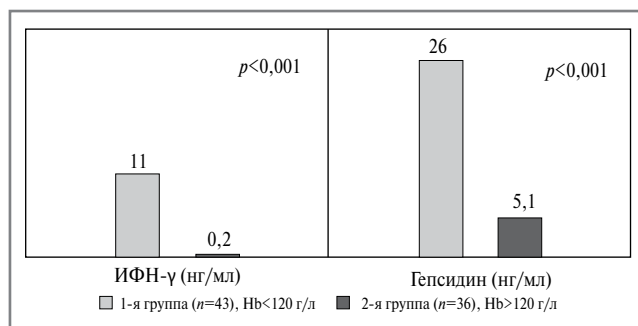
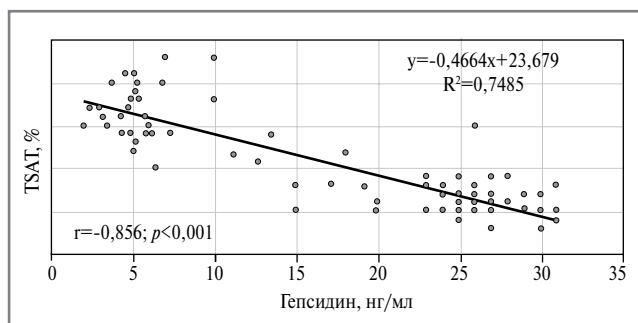
С помощью того же метода показано, что между показателем Hb и сывороточным уровнем ИФН- γ , гепсидина и СРБ существует обратная связь (рис. 3).

Достоверная обратная корреляция выявлена также между показателем Hb и величиной САД ($r = -0,512$; $p < 0,05$) и индексом массы миокарда левого желудочка – ИММЛЖ ($r = -0,619$; $p < 0,01$).

Для установления наиболее значимых факторов риска развития АХЗ на ранних стадиях ХБП (стадии I и II) нами построена логистическая регрессионная модель методом пошагового включения ассоциированных с анемией факторов (протеинурия, ИФН- γ , гепсидин, уровень СРБ, СКФ, сывороточный креатинин). Вклад 2 из 6 анализируемых факторов – гепсидина и СКФ – составил 92,5%, при этом из них 86,6% приходилось на гепсидин, тогда как на СКФ – только 5,9% (табл. 3).

По результатам ROC-анализа выявлено, что повышение концентрации гепсидина в сыворотке крови больше 25 пг/мл является эффективным по чувствительности (97,1) и специфичности (96,7) главным предиктором развития АХЗ у больных на ранних стадиях ХБП.

У больных ХБП стадий I–II с АХЗ нами обнаружены с одной стороны, сильная прямая корреляция между степенью падения уровня Hb и снижением продукции белка s-Klotho, с другой стороны, влияние на снижение сывороточного уровня s-Klotho гепсидина (рис. 4).

**Рис. 1. Показатели ИФН- γ , гепсидина в группах больных ХБП.****Fig. 1. Levels of IFN- γ and hepcidin in groups of patients with CKD.****Рис. 2. Корреляция повышения уровня гепсидина со снижением TSAT у больных ХБП стадий I–II.****Fig. 2. Correlation of increased hepcidin levels with decreased TSAT in patients with stage I–II CKD.**

Мы оценили роль анемии (Hb < 120 г/л) и расчетной СКФ (pСКФ) в качестве прогностических факторов снижения продукции s-Klotho с помощью логистической регрессионной модели (табл. 4).

Значение двух анализируемых показателей – анемии и СКФ как факторов риска падения продукции белка s-Klotho – составило 95,2%, при этом на анемию пришлось 75,1%, на СКФ – только 20,1%, что указывает на значение анемии и гипоксии почек как фактора, предрасполагающего к снижению продукции белка Klotho.

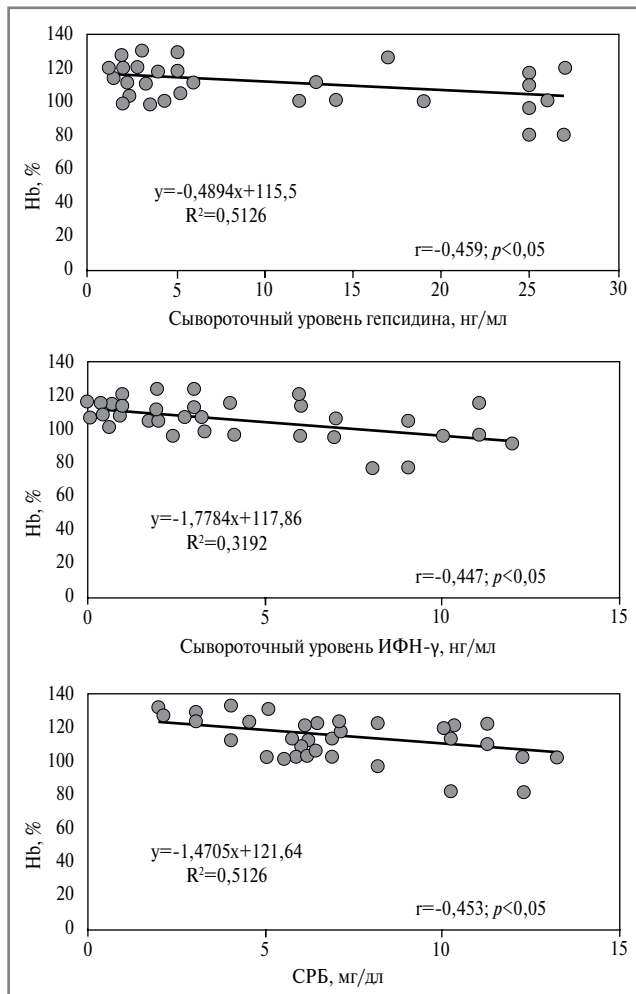
При этом чувствительность модели (по данным ROC-анализа) с включением Hb < 120 г/л в виде предиктора снижения концентрации s-Klotho в сыворотке крови при ХБП стадий I–II составила 70,3%, специфичность – 61,8% (рис. 5).

Одновременно мы проанализировали в этой группе больных влияние как независимых факторов сердечно-сосудистого риска (по корреляции с ИММЛЖ) трех показателей – САД, анемии и уровня s-Klotho. По результатам однофакторного регрессионного анализа все три фактора обладают статистической значимостью и коррелируют с ИММЛЖ. При многофакторном анализе сохраняют свое значение только 2 фактора: анемия (beta -0,29; $p = 0,04$) и s-Klotho (beta -0,44; $p = 0,02$), тогда как классический предиктор гипертрофии ЛЖ – артериальная гипертония не имеет преимущественного значения при ХБП (beta 0,32; $p = 0,06$); табл. 5.

Нами в общей стратегии ведения больных ХБП стадий I–II предусматривалась как обязательная составляющая терапия анемии. При этом важное значение предавалось компенсации относительного дефицита железа не только как

Таблица 3. Регрессионная модель определения наиболее значимых факторов риска развития АХЗ у больных на ранних стадиях ХБП (n=79)**Table 3.** Regression model for determining the most significant risk factors for anemia of chronic disease (ACD) in patients in the early stages of CKD (n=79)

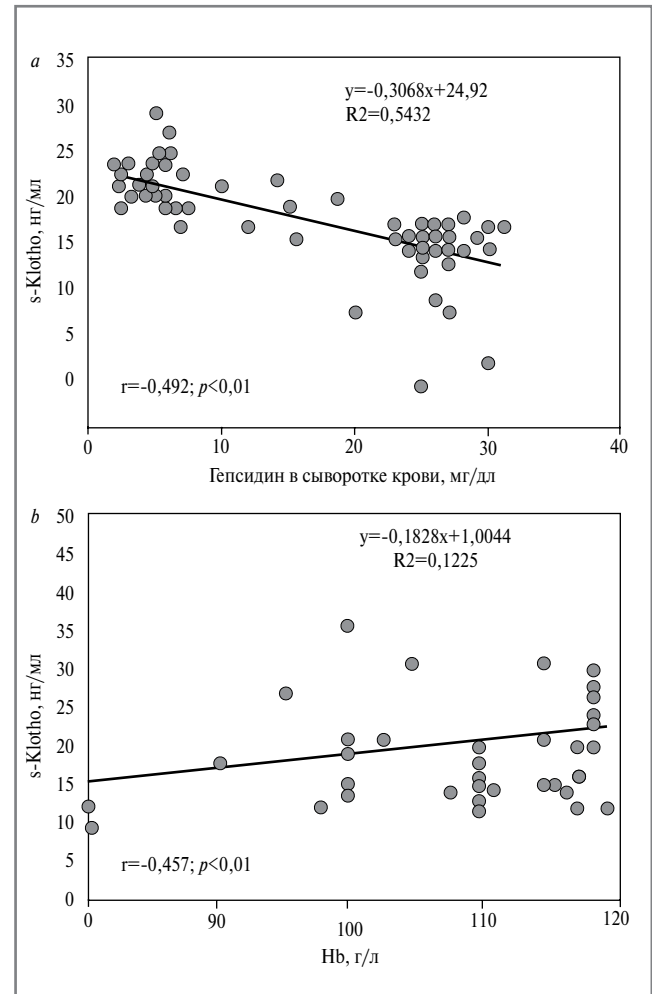
Предикторы	Коэффициент регрессии (b)	Стандартная ошибка	χ^2	p	Exp(b)	95% ДИ для Exp(b)	
						нижнее значение	верхнее значение
Гепсидин, пг/мл	0,517	0,175	8,687	0,003	1,189	1,189	2,363
pСКФ по CKD-EPI	-0,090	0,045	4,056	0,004	0,914	0,837	0,998
Константа	-0,061	1,907	0,001	0,074	0,941	–	–

**Рис. 3.** Корреляция повышения уровня гепсидина, ИФН- γ и СРБ со снижением уровня Hb у больных ХБП стадий I–II (n=43).**Fig. 3.** Correlation of increased hepcidin, IFN- γ and CRP with decreased Hb in patients with stage I–II CKD (n=43).

необходимой составляющей общей схемы лечения АХЗ эритропоэтином, но и с целью минимизации снижения продукции Klotho и профилактики ремоделирования ЛЖ сердца.

При выявлении у больных относительного дефицита железа (TSAT меньше 20%) им назначали парентерально препарат трехвалентного железа (железа [III] гидроксид сахарозный комплекс Венофер) в дозе 100–200 мг/нед.

После нормализации уровня сывороточного железа и TSAT у всех больных (n=40) через 3–4 нед лечения удалось

**Рис. 4.** Корреляции между уровнем s-Klotho и гепсидина (a) и концентрацией Hb (b).**Fig. 4.** Correlations between s-Klotho and hepcidin (a) and Hb (b) concentration.

достичь целевого уровня Hb (130 [115; 140] г/л) и % TSAT (24 [23; 29]). Динамика показателей обмена железа и Hb представлена в табл. 6.

Отмечалась положительная динамика, не только в общем состоянии больных, но и в течении основного заболевания – уменьшение протеинурии, снижение артериальной гипертензии, стабилизация/повышение СКФ.

Обсуждение

АХЗ занимает 2-е место в мире по частоте после железодефицитной анемии [4]. Ведущая роль в развитии

Таблица 4. Показатели регрессионной модели определения роли анемии и рСКФ в качестве предикторов снижения сывороточной концентрации белка s-Klotho при ХБП стадий I и II**Table 4. Regression model parameters for determining the role of anemia and eGFR as predictors of decreased serum s-Klotho protein in stage I and II CKD**

Предикторы	Коэффициент регрессии (b)	Стандартная ошибка	χ^2	p	Exp(b)	95% ДИ для Exp(b)	
						нижнее значение	верхнее значение
Анемия (Hb<120 г/л)	0,033	0,024	1,901	0,048	1,034	1,006	1,084
СКФ по СКД-ЕРІ	0,022	0,009	5,529	0,019	1,022	1,004	1,041
Константа	-2,473	0,865	8,165	0,074	0,084	–	–

Примечание. ДИ – доверительный интервал.

Таблица 5. Независимые факторы, коррелирующие с ИММЛЖ, у больных ХБП стадий I–II с АХЗ**Table 5. Independent factors correlating with LVMMI in patients with stage I–II CKD with ACD**

Показатель	Линейный анализ					
	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	Beta	t	p	Beta	t	p
САД, мм рт. ст.	0,36	3,61	<0,001	0,29	2,99	0,06
Hb, г/л	-21	2,05	0,03	-0,29	1,99	0,04
s-Klotho	-0,34	2,01	0,04	-0,44	2,17	0,02

АХЗ принадлежит цитокин-опосредованным нарушениям эритропоэза. Цитокины вызывают: снижение продукции и биологической активности эритропоэтина; нарушение пролиферации и усиление апоптоза эритроидных предшественников; укорочение продолжительности жизни эритроцитов; изменение в гомеостазе железа.

Среди причин АХЗ важное место принадлежит иммуно-воспалительным заболеваниям, включая поражение почек – первичные и вторичные ГН, сочетание которых с АХЗ имеет свои особенности, что во многом влияет на прогноз больных.

Пусковым фактором развития АХЗ считают цитокины, оказывающие многоплановое влияние: конкурентно блокируют рецепторы к эритропоэтину на эритроидных предшественниках и оказывают влияние на связанные с этими рецепторами внутриклеточные сигнальные пути, в результате чего нарушаются пролиферация и созревание эритроидных клеток, усиливается их апоптоз [4, 5]. Одновременно происходящее усиленное поглощение и задержка железа клетками РЭС с последующим ограничением поступления железа в костный мозг обуславливают железорестриктивный характер нарушения эритропоэза при АХЗ [6].

Важное значение в контроле за реутилизацией железа при АХЗ в настоящее время придают усилению вследствие влияния цитокинов синтеза печенью белка острой фазы воспаления – гепсидина [8]. По нашим данным, с помощью метода парных корреляций Пирсона зафиксирована сильная обратная связь между уровнем гепсидина и доступного для эритропоэза железа (по коэффициенту TSAT).

В нашем наблюдении у всех 43 больных ХБП с анемией выявлено повышение сывороточного уровня ИФН- γ , гепсидина, белка острой фазы воспаления – СРБ, что подтверждает роль провоспалительных цитокинов как в нарушении метаболизма железа, так и в нарушении костно-мозговой продукции эритроцитов.

Диагностированная у 43 обследованных нами больных с ранними стадиями ХБП анемия имела характер гипоре-

генаторной (ретикулоцитарное число $<6 \times 10^9/\text{л}$, RPI $<1,5$, с низким уровнем сывороточного железа и TSAT), но при этом с нормальным или повышенным уровнем ферритина, т.е. анемия у больных в нашем наблюдении отвечала критериям АХЗ с относительным дефицитом железа из-за ретенции железа в макрофагах под влиянием воспалительных цитокинов. По нашим данным, в этой группе больных между показателем Hb и уровнем ИФН- γ , гепсидина и СРБ в сыворотке крови существует статистически значимая обратная связь. С учетом этих результатов выявление высокого уровня гепсидина (>25 пг/мл) у больных с иммуновоспалительными заболеваниями почек (первичный и вторичные ГН) свидетельствует о персистирующей активности заболевания и обосновывает продолжение/усиление иммуносупрессивной терапии.

Для установления наиболее значимых факторов развития АХЗ на ранних стадиях течения ХБП (стадии I и II) нами построена логистическая регрессионная модель методом последовательного пошагового включения ассоциированных с анемией факторов (протеинурия, сывороточного уровня ИФН- γ , гепсидина, СРБ, креатинина, рСКФ). Вклад 2 из 6 анализируемых факторов – уровня сывороточного гепсидина и СКФ составил 92,5%, при этом из них 86,6% приходилось на гепсидин, тогда как на СКФ – только 5,9%, подтверждая, что анемия у больных ХГН и ГН при системных заболеваниях, на ранних стадиях ХБП по своей природе относится к АХЗ и гепсидин при этом играет ключевую роль [3, 8].

Нами установлена сильная прямая корреляция между снижением уровня Hb и снижением продукции нефрокардиопротективного белка s-Klotho, а также влияние на снижение s-Klotho повышенного уровня гепсидина. Это согласуется с обсуждаемой в литературе ролью системного воспаления как одного из факторов риска снижения продукции Klotho в почках [9–11]. Более того, эксперты KDIGO рассматривают саму ХБП как модель, с одной стороны, «хронического воспаления» со всеми атрибутами воспалительного

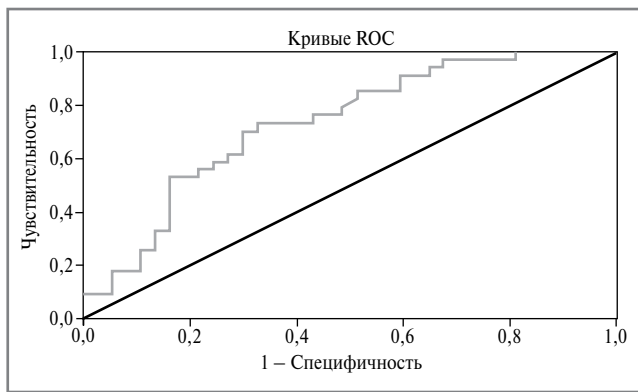


Рис. 5. Результаты ROC-анализа определения анемии как фактора риска снижения продукции s-Klotho у больных ХБП стадий I–II.

Fig. 5. The results of the ROC analysis of anemia definition as a risk factor for a decrease in s-Klotho production in patients with stage I–II CKD.

процесса (активацией цитокинов, повышением гепсидина), а с другой стороны, – как воспалительной основы развития эндотелиальной дисфункции, атеросклероза и кальциноза при ХБП [12]. Тесная взаимосвязь этих факторов, по-видимому, определяет/усугубляет прогноз подобных больных, как почечный, так и кардиоваскулярный.

Для оценки вклада ХБП и анемии в снижение уровня Klotho мы построили логистическую регрессионную модель, где в качестве прогностических факторов снижения продукции белка s-Klotho взяты $Hb < 120$ г/л и рСКФ. Сумма этих двух анализируемых показателей составила 95,2%, при этом на анемию пришлось 75,1%, на рСКФ – только 20,1%, что подтверждается данными литературы и указывает на первоочередное влияние анемии и гипоксии почек на снижение продукции белка Klotho при ХБП [13]. В целом эти данные свидетельствуют о том, что анемия и снижение продукции белка s-Klotho развиваются параллельно, взаимно отражая степень нарушения и эритропоэза, и дисфункции почек.

Кроме того, мы проанализировали влияние как независимых факторов сердечно-сосудистого риска на основании корреляции с ИММЛЖ трех показателей – САД, анемии и уровня s-Klotho. По результатам однофакторного регрессионного анализа все три фактора обладали статистической значимостью и коррелировали с ИММЛЖ. Однако при многофакторном анализе опережают/сохраняли свое значение только 2 из них: анемия и s-Klotho, тогда как классический предиктор гипертрофии ЛЖ – артериальная гипертензия – не имеет первостепенного значения при ХБП.

Основываясь на этих результатах, а также данных литературы и клинических рекомендациях, с целью минимизации снижения продукции Klotho, профилактики ремоделирования ЛЖ сердца нами в общей стратегии ведения больных с ХБП стадий I–II предусматривалась компенсация относительного дефицита железа (коэффициент TSAT меньше 20%) назначением препаратов железа. После нормализации уровня сывороточного железа и TSAT у всех больных удалось достичь целевого уровня $Hb (> 120$ г/л).

Заключение

У больных на ранних стадиях ХБП при наличии персистирующей активности поражения почек чаще системных заболеваний (СКВ, АНЦА-ассоциированные васкулиты),

Таблица 6. Положительный эффект терапии железом АХЗ у больных с ранними стадиями ХБП

Table 6. Beneficial effect of iron therapy in patients with early CKD and ACD

Показатель	До	Через 3–4 нед лечения	<i>p</i>
Нб, г/л	110 (105; 119)	130 (115; 140)	<0,05
Ферритин, мкг/мл	123 (110; 150)	120 (111; 155)	0,231
TSAT, %	17 (14; 19)	24 (23; 29)	<0,001

чем при первичном ХГН, выявляется АХЗ. Среди предикторов развития АХЗ наибольшее значение имеет белок острой фазы иммунного воспаления – гепсидин; сохранение увеличения его уровня в сыворотке крови обосновывает продолжение или усиление иммуносупрессивной терапии. Наличие АХЗ ассоциировано со снижением s-Klotho. Коррекция АХЗ, в том числе препаратами железа, на ранних стадиях ХБП уменьшает риск снижения продукции s-Klotho, формирования гипертрофии ЛЖ и прогрессирования ХБП, т.е. оказывает нефрокардиопротективный эффект.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет); №09-12 от 12.09.2019. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) №09-12, 12.09.2019. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Список сокращений

АД – артериальное давление
АНЦА – антитела к цитоплазме нейтрофилов
АХЗ – анемия хронических заболеваний
ГН – гломерулонефрит
ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
ИФН-γ – интерферон γ
ЛЖ – левый желудочек
pСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации
САД – систолическое артериальное давление

СКВ – системная красная волчанка
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СРБ – С-реактивный белок
ХБП – хроническая болезнь почек
ХГН – хронический гломерулонефрит
Hb – гемоглобин
RPI – индекс продукции ретикулоцитов
s-Klotho – циркулирующая форма белка Клото
TSAT – коэффициент насыщения трансферрина железом

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Palaka E, Grandy S, van Haalen H, et al. The Impact of CKD Anaemia on Patients: Incidence, Risk Factors, and Clinical Outcomes – A Systematic Literature Review. *Int J Nephrol.* 2020;2020:7692376. DOI:10.1155/2020/7692376
2. Hanna RM, Streja E, Kalantar-Zadeh K. Burden of Anemia in Chronic Kidney Disease: Beyond Erythropoietin. *Adv Ther.* 2021;38(1):52-75. DOI:10.1007/s12325-020-01524-6
3. Kawamura T, Usui J, Kaneko S, et al. Anaemia is an essential complication of ANCA-associated renal vasculitis: a single center cohort study. *BMC Nephrol.* 2017;18:337. DOI:10.1186/s12882-017-0754-8
4. Wiciński M, Liczner G, Cadelski K, et al. Anemia of Chronic Diseases: Wider Diagnostics – Better Treatment? *Nutrients.* 2020;12(6):1784. DOI:10.3390/nu12061784
5. Gluba-Brzózka A, Franczyk B, Olszewski R, Rysz J. The Influence of Inflammation on Anemia in CKD Patients. *Int J Mol Sci.* 2020;21(3):725. DOI:10.3390/ijms21030725
6. Begum S, Latunde-Dada GO. Anemia of Inflammation with An Emphasis on Chronic Kidney Disease *Nutrients.* 2019;11(10):2424. DOI:10.3390/nu11102424
7. Santos EJJ, Dias RSC, Lima JFB, et al. Erythropoietin Resistance in Patients with Chronic Kidney Disease: Current Perspectives. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2020;13:231-7. DOI:10.2147/IJNRD.S239151
8. Akchurin O, Sureshbabu A, Doty SB, et al. Lack of hepcidin ameliorates anemia and improves growth in an adenine-induced mouse model of chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2016;311(5):F877-89. DOI:10.1152/ajprenal.00089.2016
9. Wu SE, Chen WL. Soluble klotho as an effective biomarker to characterize inflammatory states. *Ann Med.* 2022;54(1):1520-9. DOI:10.1080/07853890.2022.2077428
10. Lisowska KA, Storoniak H, Soroczyńska-Cybula M, et al. Serum Levels of α-Klotho, Inflammation-Related Cytokines, and Mortality in Hemodialysis Patients. *J Clin Med.* 2022;11(21):6518. DOI:10.3390/jcm11216518
11. Oh HJ, Nam BY, Lee MJ, et al. Decreased Circulating Klotho Levels in Patients Undergoing Dialysis and Relationship to Oxidative Stress and Inflammation. *Perit Dial Int.* 2015;35(1):43-51. DOI:10.3747/pdi.2013.00150
12. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2013;3(1). Available at: <http://www.kidney-international.org>. Accessed: 12.03.2024.
13. Yang Xu, Hao Peng, Ben Ke. α-klotho and anemia in patients with chronic kidney disease patients: A new perspective. *Exp Ther Med.* 2017;14(6):5691-5. DOI:10.3892/etm.2017.5287

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.07.2023



OMNIDOCTOR.RU