

УДК 616.61.43

Ромазина Н.Ю., Орлова Г.М., Хантакова Е.А., Хамнуева Л.Ю.

**ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ И АНЕМИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК:
ЕСТЬ ЛИ СВЯЗЬ?***ГБОУ ВПО Иркутский государственный медицинский университет*

Цель исследования: изучить возможную клинико-патогенетическую взаимосвязь гиперпаратиреоза и нефрогенной анемии у больных с додиализной почечной недостаточностью.

Методы. Обследовано 148 пациентов с ХБП 3-5 стадий, из них 106 пациентов с недиабетическими нефропатиями и 42 пациента с диабетической нефропатией. Проанализированы следующие показатели в сыворотке крови: уровень интактного ПТГ, эритропоэтина, гемоглобина и число эритроцитов.

Результаты исследования. У больных с додиализной почечной недостаточностью гиперпаратиреоз является значимым фактором развития анемии. У больных с диабетической нефропатией тяжёлая анемия развивается при более низких значениях ПТГ в крови, чем у больных с недиабетической ХБП.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, диабетическая нефропатия, анемия, гиперпаратиреоз, паратиреоидный гормон, эритропоэтин.

*Romazina N. Yu., Orlova G. M., Khantakova E. A., Khamnueva L. Yu.***HYPERPARATHYROIDISM AND ANEMIA IN CHRONIC KIDNEY DISEASE:
IS THERE A CONNECTION?**

State budgetary educational institution of higher professional education "Irkutsk state medical University", Ministry of health of Russia, Rector - prof. I.V.Malov, Irkutsk

Summary. Objective: to study the possible clinical and pathogenetic relationship between hyperparathyroidism and renal anemia in patients with predialysis renal failure.

Methods. The study involved 148 patients with CKD of stages 3-5, of them 106 patients with non-diabetic nephropathy and 42 patients with diabetic nephropathy. The following parameters of blood serum were analyzed: levels of intact PTH, erythropoietin, hemoglobin, and red blood cells. The results of the study. In patients with predialysis renal failure hyperparathyroidism is a significant factor in the development of anemia. In patients with diabetic nephropathy, severe anemia develops at lower PTH levels than in patients with nondiabetic CKD.

Keywords: chronic kidney disease, diabetic nephropathy, anemia, hyperparathyroidism, parathyroid hormone, erythropoietin.

Введение. Гиперпаратиреоз (ГПТ) и анемия - частые проявления хронической почечной недостаточности. Их частота увеличивается по мере утяжеления хронической болезни почек (ХБП). Исследования, посвященные изучению взаимосвязи этих двух проявлений уремии, малочисленны. Известно, что гиперпаратиреоз является одной из причин резистентности к терапии препаратами эритропоэтина, вероятно, вследствие уменьшения плацдарма кроветворения в результате развития фиброзного остеоита [2]. Выявлено, что ассоциированное с ГПТ снижение показателей красной крови и резистентность к эритро-

ропоедину характерны для выраженного уремического гиперпаратиреоза [3]. Большинство исследований взаимосвязи гиперпаратиреоза и нефрогенной анемии осуществлено в группах больных, находящихся на лечении регулярным гемодиализом. Наше исследование предпринято с целью изучения возможной клинико-патогенетической взаимосвязи гиперпаратиреоза и нефрогенной анемии у больных с додиализной почечной недостаточностью.

Материал и методы исследования. В исследование включено 148 пациентов с ХБП 3-5 стадий, из них 106 пациентов с недиабете-

тическими нефропатиями и 42 пациента с сахарным диабетом I типа, диабетической нефропатией. Критерии исключения: паранеопластические поражения почек, сопутствующие заболевания с анемическим синдромом.

При планировании исследования был учтен факт существенных различий частоты и выраженности гиперпаратиреоза и анемии у больных с ХБП диабетической и недиабетической природы [1, 4, 5], поэтому исследование осуществлено отдельно в двух самостоятельных группах: в группе больных с недиабетической ХБП и в группе больных с диабетической нефропатией.

Средний возраст больных с недиабетическими нефропатиями - $44,6 \pm 2,7$ лет. Медиана возраста больных с диабетической нефропатией - 35 [24; 43] лет. Мужчин среди больных с недиабетической ХБП - 41 (38,7%), все больные с диабетической нефропатией были мужчинами.

Почечная функция оценивалась по показателю скорости клубочковой фильтрации (СКФ), которая рассчитывалась по формуле MDRD. Почечная недостаточность констатировалась при СКФ ниже 60 мл/мин.

В соответствии с рекомендациями K-DOQI, 2002, больные распределены на 3 группы в зависимости от стадии ХБП. Среди больных с недиабетической ХБП группа больных с ХБП 3 стадии состоит из 35 пациентов, группа больных с ХБП 4 стадии включает 30 пациентов, группа больных с ХБП 5 стадии - 41 больного. Среди больных с диабетической ХБП группа больных с ХБП 3 стадии состоит из 17 пациентов, 4 стадии - 8 пациентов, 5 стадии - 17 больных. Больные с ХБП 5 стадии включены в исследование до начала заместительной почечной терапии. Различий между группами по полу и возрасту не было, $p > 0,05$.

Структура хронических почечных болезней у больных с недиабетическими нефропатиями следующая: гломерулярные болезни (гломерулонефриты, амилоидоз, гипертонический нефроангиосклероз) - 61 (57,5%) пациент, негломерулярные болезни (пиелонефрит, тубулоинтерстициальный нефрит, врожденные аномалии развития почек и мочевой системы, поликистоз почек, гипоплазия по-

чек, рефлюкс - нефропатия) - 45 (42,5%) больных. Доля больных с гломерулярными и негломерулярными почечными болезнями была практически одинаковой в группах пациентов с разными стадиями ХБП.

Пациенты разных стадий диабетической ХБП не различались по состоянию углеводного обмена (уровень среднесуточной гликемии и гликированного гемоглобина).

Диагноз гиперпаратиреоза устанавливался в соответствии с рекомендациями K-DOQI, 2005 при превышении нормального уровня паратиреоидного гормона (ПТГ) крови для соответствующей стадии ХБП. Интактный ПТГ в плазме крови определялся с помощью электрохемилюминесцентного иммуноанализа "ECLIA" на автоматических анализаторах Элексис 1010 и 2010 фирмы "Roche".

Диагноз анемии устанавливался при снижении уровня гемоглобина крови ниже 120 г/л у женщин и 130 г/л у мужчин (рекомендации ВОЗ, 1999). Также определялись: ферритин (норма для женщин 13-150 нг/мл, для мужчин 30-400 нг/мл), эритропоэтин (норма 3,7-19,4 мМЕ/мл) - с помощью электрохемилюминесцентного иммуноанализа "ECLIA" на автоматических анализаторах Элексис 1010 и 2010 фирмы "Roche".

Для уточнения влияния ГПТ на клинико-лабораторные показатели внутри каждой группы больных с ХБП той или иной стадии, а также в общей группе больных (ХБП 3-5 стадий) выделены пациенты с ГПТ (подгруппа "ГПТ+") и с нормальным уровнем ПТГ крови ("ГПТ-"). Различий по полу и возрасту в сравниваемых группах не обнаружено.

Статистические методы включали определение различий между группами больных по параметрическим (критерий Стьюдента) и непараметрическим (критерий Манна - Уитни, для категориальных переменных - критерий χ^2) критериям. При статистической обработке данных переменные, имеющие нормальное распределение, описывались как среднее \pm стандартное отклонение. Для переменных с распределением, отличным от нормального, вычислялась медиана и интерквартильный размах. Для определения вида распределения использовался критерий Шапиро-Уилка.

Для анализа связи между признаками применяли метод ранговой корреляции Спирмена. Метод "случай - контроль" с расчетом отношения шансов применен для сравнения двух групп больных: с гиперпаратиреозом (основная группа) и нормальной концентрацией ПТГ (контрольная группа). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Расчеты выполнялись с помощью программы Statistica, версия 6.

Результаты исследования

I. Результаты исследования в группе больных с недиабетической ХБП.

Вторичный гиперпаратиреоз обнаружен у 22 (62,9%) больных с ХБП 3 стадии, у 25 (83,3%) больных с ХБП 4 стадии и у 39 (95,2%) больных с ХБП 5 стадии. Медиана уровня ПТГ также значимо отличается у больных с ХБП разных стадий: 83,3 (54; 161) пг/мл, 247,2 (182,7; 398,1) пг/мл, 571,8 (414,7; 933,6) пг/мл, соответственно.

Анемия выявлена у 12 (34,3%) пациентов ХБП 3 стадии, у 25 (83,3%) пациентов ХБП 4 стадии и у 41 (100%) пациентов ХБП 5 стадии. Сравнительный анализ характеристик анемического синдрома (таблица 1) у больных с ХБП разных стадий обнаружил статистически значимые различия по уровню гемоглобина и эритроцитов крови ($p_{\text{хбп 3-4, хбп 3-5, хбп 4-5}} < 0,001$). Ферритин крови у больных с ХБП 5 стадии существенно выше по сравнению с ХБП 3 стадии ($p < 0,001$) и по сравнению с ХБП 4 стадии ($p = 0,001$), что может быть связано с приемом препаратов железа (венофера) 17 (41,5%) пациентами этой группы (ХБП 5 стадии). По уровню эритро-

Таблица 1

Сравнительная характеристика анемического синдрома у больных с недиабетической ХБП разных стадий

Показатель	ХБП 3 ст. N = 35	ХБП 4 ст. N = 30	ХБП 5 ст. N = 41
Гемоглобин, г/л*	133,5±18,5	108,2±19,5	79,5 ± 16,5
Эритроциты, 10 ¹² *	4,5±0,5	3,7±0,7	2,7 ± 0,6
Ферритин, мг/мл*	67,7 (25,8; 103,7)	72,7 (43,6; 103,5)	149,1 (85,4; 294)
Эритропоэтин, мМЕ/мл	7,9 (5,2; 8,8)	23,2 (12,3; 29,4)	11,1 (9,1; 12,3)

Примечание: * - статистически значимые различия между группами, см. текст.

ропоэтина крови существенных различий между группами больных не выявлено. Обращает на себя внимание факт компенсаторного повышения эритропоэтина крови у больных с ХБП 4 стадии.

Корреляционный анализ показал наличие значимой связи между уровнем ПТГ и показателями гемоглобина - коэффициент корреляции $r = -0,36$ (ХБП 3 ст.), $-0,44$ (ХБП 4 ст.), $-0,73$ (ХБП 3-5 ст.); показателями количества эритроцитов крови - $r = -0,42$ (ХБП 3 ст.), $-0,44$ (ХБП 4 ст.), $-0,74$ (ХБП 3-5 ст.). Взаимосвязи между интактным ПТГ и уровнем ферритина и эритропоэтина не выявлено.

Для уточнения влияния гиперпаратиреоза на выраженность анемического синдрома у больных с ХБП 3-5 стадий проведено сравнение двух групп больных: группа с гиперпаратиреозом (ГПТ+) и с нормальным уровнем ПТГ в крови (ГПТ-). Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2

Сравнительный анализ гематологических показателей у больных с гиперпаратиреозом и с нормальным уровнем ПТГ в крови при ХБП разных стадий

Показатель	ХБП 3 ст. N = 35		ХБП 4 ст. N = 30		ХБП 5 ст. N = 41	
	ГПТ+ N = 22	ГПТ- N = 13	ГПТ+ N = 25	ГПТ- N = 5	ГПТ+ N = 39	ГПТ- N = 2
Доля больных с анемией, абс. (% к n)	10 (45,5)	2 (15,4)	22 (88)	3 (60)	39 (100)	2 (100)
Гемоглобин крови, г/л	127,5 ± 18,5	143,7 ± 13,9*	105,9 ± 20,5	119,8 ± 6,6*	79,3 ± 16,9	83,5 ± 6,4
Эритроциты, 10 ¹²	4,3 ± 0,5	4,7±0,4*	3,6±0,7	4,2±0,3	2,7±0,6	2,8±0,0
Ферритин, мг/мл	57,1 (13,4; 95)	80,5 (67,2; 126,2)	73,2 (38,5; 105)	72,1 (70,1; 79,3)	149,2 (85,4; 294)	131,8 (125,6; 38,1)
Эритропоэтин, мМЕ/мл	7,9 (6,7; 16,1)	4,8 (5,1; 8,5)	27,1 (19,2; 31,7)	5,4 (5,4; 5,4)	11,1 (9,2; 12,3)	11,8 (10,9; 12,7)

Примечание: * $p < 0,05$ между группами.

Отсутствие различий, возможно, объясняется малочисленностью группы ГПТ - при ХБП 4 и 5 стадий. Сравнение гематологических показателей у больных с ГПТ и с нормальным уровнем ПТГ в крови в общей группе больных (ХБП 3-5 стадий) выявило статистически значимые различия по частоте анемии. Так, среди больных с ГПТ доля больных с анемией составила 71 (82,6%), а среди больных с нормальным ПТГ - только 7 (35%), $p = 0,001$. Средний уровень гемоглобина и эритроцитов был значимо выше у больных с нормальным уровнем ПТГ в группах ХБП 3 стадии и ХБП 4 стадии и в общей группе больных (гемоглобин крови $105,8 \pm 24,2$ г/л по сравнению с $99,1 \pm 27,3$ г/л у больных с ГПТ; эритроциты $4,4 \pm 0,7 \times 10^{12}$ по сравнению с $3,4 \pm 0,9 \times 10^{12}$ у больных с ГПТ, $p < 0,05$).

Примененный для дальнейшего анализа метод "случай - контроль" позволил определить, что гиперпаратиреоз ассоциирован с возрастанием риска развития анемии в 8,8 раз (95% ДИ 3,0 - 25,6, $p < 0,001$).

II. Результаты исследования в группе больных с диабетической ХБП.

Вторичный гиперпаратиреоз обнаружен у 13 (30,9%) больных. Больные с ГПТ составили 2 (13,3%) в группе ХБП 3 стадии, 4 (50%) в группе ХБП 4 стадии и 7 (46,6%) в группе ХБП 5 стадии. Медиана уровня ПТГ отличается у больных с ХБП 3,4 и 5 стадий: 53 (33,8; 61,2) пг/мл, 126,8 (38,1; 227,4) пг/мл, 290,9 (119,3; 617,7) пг/мл, соответственно.

Частота обнаружения анемического синдрома у больных с диабетической ХБП 3-5 стадий - 35 (83,3%). В группе больных с ХБП 3 стадии анемия выявлена у 10 (58,8%) пациентов, с ХБП 4 стадии - у 8 (100%) и с ХБП 5 стадии - у 17 (100%) пациентов.

Сравнительный анализ некоторых характеристик анемического синдрома (таблица 3) у больных с ХБП разных стадий обнаружил статистически значимые различия по уровню гемоглобина (рхбп 3-4 = 0,02, хбп 3-5 = 0,008) и эритроцитов крови (рхбп 3-4 = 0,02, хбп 3-5 = 0,04). Уровень эритропоэтина крови у больных с ХБП 5 стадии не анализировался, так как большинство пациентов этой группы получали ле-

чение препаратами рекомбинантного эритропоэтина.

Таблица 3
Сравнительная характеристика анемического синдрома у больных с диабетической ХБП разных стадий

Показатель	ХБП 3 ст. N = 17	ХБП 4 ст. N = 8	ХБП 5 ст. N = 17
Гемоглобин, г/л*	121,5 (119; 125)	110,5 (100; 114,5)	109,5 (100; 117)
Эритроциты, 10^{12} *	4,2 (3,8; 4,5)	3,6 (3,4; 4,0)	3,6 (3,4; 3,9)
Ферритин, мг/мл	137 (89,1; 171,9)	140 (72,8; 308,5)	275 (89,3; 576)
Эритропоэтин, мМЕ/мл	17,3 (12,6; 21,2)	10,7 (7,4; 13,9)	-

Примечание: * - статистически значимые различия между группами, см. текст.

Корреляционный анализ показал наличие значимой связи между уровнем ПТГ и показателями гемоглобина у больных с диабетической нефропатией: $r = -0,55$; показателями количества эритроцитов крови: $r = -0,58$. Слабая корреляционная связь выявлена между уровнем ПТГ и концентрацией эритропоэтина: $r = 0,24$, $p = 0,04$. Взаимосвязи между интактным ПТГ и уровнем ферритина не выявлено.

У больных с анемией обнаружены более высокие показатели ПТГ: 87,4 (46; 234,7) по сравнению с больными, имеющими нормальный уровень гемоглобина крови: 31,7 (23,4; 42,6), $p < 0,001$.

Примененный для дальнейшего анализа метод "случай - контроль" позволил определить, что гиперпаратиреоз ассоциирован с возрастанием риска развития анемии в 13,3 раз (95% ДИ 2,9 - 69,5, $p < 0,0007$).

Заключение. Таким образом, у больных с додиализной почечной недостаточностью гиперпаратиреоз является значимым фактором развития анемии. Безусловно, генез нефрогенной анемии сложен: дефицит и неэффективность эритропоэтина, дефицит железа, токсическое воздействие уремических токсинов на кроветворение, кровопотери и т.д. Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что роль ГПТ в развитии и прогрессировании

анемического синдрома существенна, в том числе у пациентов с начальной стадией почечной недостаточности. Вероятно, ПТГ, являясь уремическим токсином, оказывает ингибирующее влияние на кроветворение. В дальнейшем по мере прогрессирования почечной недостаточности и вторичного гиперпаратиреоза происходит уменьшение плацдарма кроветворения вследствие развития фиброзного остеоита, и тяжесть анемии усугубляется. У больных с диабетической нефропатией тяжелая анемия развивается при более низких значениях ПТГ в крови, чем у больных с недиабетической ХБП. Это свидетельствует о более сложном генезе анемии при сахарном диабете. Некоторые авторы обнаруживают анемию у больных сахарным диабетом при отсутствии нефропатии и относят сахарный диабет к независимым факторам развития анемии [4]. Полученные результаты демонстрируют актуальность диагностики и лечения гиперпаратиреоза на ранних стадиях почечной недостаточности. Коррекция уровня паратиреоидного гормона в крови, вероятно, является важным фактором профилактики развития и прогрессирования анемического синдрома у больных с хроническими почечными заболеваниями диабетической и недиабетической природы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волгина Г.В. Паратиреоидный гормон - универсальный уремический токсин / Г.В. Волгина// Нефрология и диализ. - 2000. - №2;1. - С.32 - 38.
2. Ильин А.П. Особенности развития анемического синдрома у больных хронической почечной недостаточностью в возрасте старше 55 лет, находящихся на лечении программным гемодиализом / А.П. Ильин, В.Ф.Богоявленский, Р.М.Газизов// Анемия. - 2005. - №1. - С. 34 - 41.
3. Неаполитанский В.Ю. Анемия при вторичном гиперпаратиреозе / В.Ю.Неаполитанский, В.Ю.Шило, Ю.К.Александров // Анемия. - 2005. - №4 - С. 25-29.
4. Шестакова М.В. Анемия при диабетической нефропатии: распространенность, клинические и патофизиологические аспекты / М.В. Шестакова, С.А.Мартынов, А.В. Ильин // Терапевтический архив. - 2008 - №6. - С.41-47.
5. Al-Khoury S. Anemia in diabetic patients with chronic kidney disease - prevalence and predictors / S.Al-Khoury, B.Afzali, N. Shah / / Diabetologia/ - 2006/ - vol. 49, №6. - p. 1183 - 1189.