

DOI: 10.26693/jmbs03.04.099
УДК 616.61-002.27:616.155.194

Оринчак М. А., Човганюк О. С., Гаман І. О.,
Гохкаленко М. С., Федунців Л. С.

ПЕРЕБІГ АНЕМІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Україна

ochovganyuk@gmail.com

Мета дослідження – підвищення якості діагностики анемії ниркового походження на основі аналізу стану циркулюючого негемового заліза крові за показниками вільного заліза, трансферину і феритину в плазмі крові у хворих хронічною хворобою нирок різних стадій. Обстежено 79 хворих хронічною хворобою нирок (28 – чоловіки, 51 – жінки) у віці від 33 до 72 років. Залежно від наявності або відсутності анемії хворих розподілили на дві групи: в I групу включено 24 хворих без анемії, в II групу – 55 хворих з анемією. Контрольну групу склали 20 здорових осіб відповідного віку. Проведено загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, циркулюючого сироваткового заліза, феритину і трансферину в крові, ультразвукове дослідження нирок, визначення рівня сечовини і креатиніну в сироватці крові, розрахунок швидкості клубочкової фільтрації за формулою СКД-ЕПІ. Серед обстежених хворих у 58% випадках виявлено хронічну хворобу нирок II–III стадії, у 42% – IV–V стадії. Встановлено, що при анемії, поряд з підвищенням рівнів креатиніну, сечовини і зниження швидкості клубочкової фільтрації, зменшуються рівні гемоглобіну, гематокриту, сироваткового заліза, трансферину і відзначається тенденція до зниження феритину. Інтенсивність змін даних показників найбільш виражена у хворих з тяжкою анемією, що підтверджують виявлені кореляційні взаємозв'язки між гемоглобіном, сироватковим залізом і трансферрином.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, анемія, негемове залізо, діагностика.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР «Захворювання внутрішніх органів у сучасних умовах, за поєднаної патології та ураження органів-мішеней: особливості перебігу, діагностики та лікування», № державної реєстрації 0115U000995.

Вступ. У хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) патогенез анемії є складним і багатофакторним. Анемія розвивається вже на ранніх стадіях ХХН і наростає пропорційно до зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) [1, 2, 6]. Тому, анемія відноситься до факторів ризику термінальної стадії ХХН [3, 4, 5, 7].

Гемопоез при ХХН характеризується утворенням нормохромних нормоцитарних еритроцитів, низьким вмістом ретикулоцитів у периферичній крові і гіпоплазією еритроїдних клітин у кістковому мозку [7]. Це виникає внаслідок наступних причин: дефіциту ендogenous еритропоєтину, вкорочення тривалості життя еритроцитів, тромбоцитарної дисфункції, дії уремичних токсинів на еритроцит, зниження рівня заліза через порушення всмоктування у кишечнику, гемодіалітичних крововтрат та втра-ти фолієвої кислоти [6].

Більшість заліза у складі тканин в нормі знаходиться у формі гемових білків. Негемове залізо включає залізо феритину (гемосидерину), трансферину і невеличкий пул заліза у формі низькомолекулярних комплексів із такими лігандами як цитрат, цистеїн [7]. Проте, залишається недостатньо вивчений стан негемового заліза у хворих на ХХН різних стадій, що й обумовило мету нашого дослідження.

Мета дослідження. Підвищення якості діагностики анемії на основі вивчення стану негемового заліза у хворих на ХХН різних стадій.

Матеріал і методи дослідження. Під спостереженням знаходилось 79 хворих на ХХН II–V стадії (28 – чоловіки; 51 – жінки), віком від 33 до 72 років. У обстежених хворих ХХН розвинулась на тлі гломерулонефриту у 21; пієлонефриту – у 27; діабетичної нефропатії – у 18; гіпертензивної нефропатії – у 9; аномалії розвитку нирок – у 4 випадках. Залежно від наявності чи відсутності анемії хворих розподілено на дві групи. В I групу ввійшло 24 хворих без анемії, в II групу – 55 хворих із анемією. Хворих II групи було розподілено на 3 підгрупи в залежності від ступеня тяжкості анемії: 1 підгрупа – 31 хворий на ХХН II–III із анемією легкого ступеня (гемоглобін 110–90 г/л), 2 підгрупа – 18 хворих на ХХН IV–V з анемією середнього ступеня (гемоглобін 91–70 г/л), 3 підгрупа – 6 хворих на ХХН V із анемією тяжкого ступеня (гемоглобін < 71 г/л). Контрольну групу склали 20 здорових осіб відповідного віку.

Для верифікації діагнозу ХХН, окрім загального аналізу крові та сечі, усім хворим проведено УЗД

нирок, визначення рівнів сечовини та креатиніну в сироватці крові за загально-прийнятими методами та розраховували ШКФ за формулою СКД-ЕРІ (мл/хв /1,73 м²) [2].

Рівень заліза, загальну та латентну залізо зв'язуючу здатність сироватки крові оцінювали за показником феритину та трансферину в сироватці крові за загальноприйнятими уніфікованими методами з використанням наборів реактивів ЧНПП «Філіт діагностика» (Україна).

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964–2013 рр.), ІСН GCP (1996 р.), Директиви ЄС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні.

Статистичний аналіз результатів дослідження проводили за допомогою комп'ютерної програми Microsoft Excel з використанням методів варіаційної статистики та t-критерію Стюдента. Проводили парний факторний кореляційний аналіз із обрахунком коефіцієнта кореляції Пірсона (r).

Результати дослідження та їх обговорення. У обстежених хворих діагностовано ХХН II стадії – 11 (13,9%) III стадії – у 35 (44,3%), IV стадії – у 16 (20,3%), V стадії – у 17 (21,5%) випадках. За результатами УЗД нирок в усіх хворих виявлені

структурні зміни в паренхімі або в чашечко-мисковому комплексі.

При оцінці показників функціонального стану нирок (**табл.**) рівень креатиніну в I групі перевищував показник у здорових у 2,6 рази (p < 0,05), у II групі – у 4,0 рази (p < 0,05). Рівень сечовини у хворих I групи виявився достовірно збільшеним у 2,0 рази (p < 0,05), у II групі – у 3,0 рази порівняно зі здоровими (p < 0,05).

У хворих 2 підгрупи рівень креатиніну та сечовини був вищим на 24,35% та 25,23%, у 3 підгрупі – на 44,12% і 43,38% відповідно порівняно з хворими 1 підгрупи (p < 0,05). Показник ШКФ у хворих 1 групи виявився зменшеним майже у 2,0 рази; у 1 підгрупі – у 2,7 рази; у 2 підгрупі – у 5,5 рази, у 3 підгрупі – у 8,0 разів порівняно із здоровими (p < 0,05).

За показниками загального аналізу крові, біохімічного дослідження статусу негемового заліза у 55 (69,6%) обстежених хворих (II група) виявлено анемію різного ступеня тяжкості.

Рівень гемоглобіну, гематокриту і кількості еритроцитів у I групі істотно не відрізнялись від показників у контролі.

У II групі рівень гемоглобіну і гематокриту виявився зменшеним на 26,19% і 33,33% порівняно з рівнем у контролі (p < 0,05). Кількість еритроцитів теж виявилась зниженою відповідно на 28,98% порівняно з контролем (p < 0,05).

Аналіз статусу заліза у обстежених хворих свідчить про його неоднозначні зміни у хворих обох

Таблиця – Показники загального та біохімічного аналізу крові у хворих на ХХН, M ± m

Показники, одиниці виміру	Контроль (n = 20)	1 група (n = 24)	2 група (n=55) Ступінь тяжкості анемії		
			Легкий (n = 31)	Середній (n = 18)	Тяжкий (n = 6)
Гемоглобін, г/л	127,32 ± 8,51	123,71 ± 7,42 p > 0,05	104,59 ± 11,67 p < 0,05	83,13 ± 5,54 p < 0,05	63,00 ± 8,87 p < 0,05
Гематокрит, л/л	0,42 ± 0,12	0,37 ± 0,03 p > 0,05	0,32 ± 0,03 p > 0,05	0,27 ± 0,02 p < 0,05	0,22 ± 0,01 p < 0,05
Еритроцити, × 10 ¹² /л	4,52 ± 0,49	4,27 ± 0,69 p > 0,05	3,43 ± 0,21 p < 0,05	3,02 ± 0,42 p < 0,05	2,16 ± 0,46 p < 0,05
Сироваткове залізо, ммоль/л	22,36 ± 6,84	17,50 ± 0,71 p > 0,05	11,00 ± 1,41 p < 0,05	10,17 ± 4,34 p < 0,05	9,23 ± 3,54 p < 0,05
Феритин, мкг/л	147,35 ± 38,84	105,0 ± 31,77 p > 0,05	90,00 ± 8,49 p < 0,05	68,83 ± 30,60 p < 0,05	58,50 ± 28,49 p < 0,05
Трансферин, г/л	3,11 ± 0,14	2,55 ± 0,07 p < 0,05	2,28 ± 0,49 p < 0,05	2,23 ± 0,16 p < 0,05	1,50 ± 0,07 p < 0,05
Сечовина, ммоль/л	5,26 ± 1,18	11,20 ± 5,67 p < 0,05	15,26 ± 5,83 p < 0,05	19,11 ± 7,61 p < 0,05	21,88 ± 6,11 p < 0,05
Креатинін, мкмоль/л	94,02 ± 10,21	242,95 ± 89,96 p < 0,05	392,37 ± 173,68 p < 0,05	487,92 ± 111,63 p < 0,05	565,50 ± 43,27 p < 0,05
ШКФ мл/хв/1,73м ²	115,32 ± 12,42	59,32 ± 15,32 p < 0,05	42,18 ± 9,87 p < 0,05	21,11 ± 4,72 p < 0,05	14,25 ± 2,99 p < 0,05

Примітки: n – кількість обстежених; p – достовірність різниці порівняно з контролем.

груп. Так, рівень сироваткового заліза у хворих I групи знаходився в межах показника здорових ($p < 0,05$). У II групі виявили зниження рівня сироваткового заліза на 47,18% і 32,51% порівняно з рівнем у контролі і рівнем у I групі ($p < 0,05$), відповідно.

Показники трансферину і феритину у I групі істотно не відрізнялися від показників у контролі ($p > 0,05$). У II групі рівень трансферину був зниженим на 31,83% і 16,86% порівняно з рівнем у контролі і рівнем у I групі ($p < 0,05$); показник феритину – зменшений на 35,00% порівняно з контролем та хворими I групи ($p < 0,05$).

Залежно від ступеня тяжкості анемії у хворих II групи рівні сироваткового заліза, трансферину і феритину виявились зниженими у різній мірі. Найнижчі показники були характерними для хворих із тяжким ступенем ХХН та анемії. Так, показник сироваткового заліза у 3 підгрупі мав тенденцію до зниження на 9,24% порівняно з 2 підгрупою ($p < 0,1$) і на 16,09% порівняно з 1 підгрупою ($p < 0,1$). Рівень трансферину у 3 підгрупі виявився зменшеним відповідно на 32,74% і 34,21% порівняно з 2 та 1 підгрупою ($p < 0,05$).

Аналіз індивідуальних показників дозволив виявити тенденцію до зниження рівня феритину на 15,0% і 35,0% в 3 підгрупі порівняно із 2 та 1 підгрупою відповідно ($p > 0,05$).

З метою оцінки тяжкості перебігу анемії нами проведено вивчення кореляційних взаємозв'язків між показниками гемового і негемового заліза. У хворих II групи виявлено прямий кореляційний зв'язок між рівнями гемоглобіну і сироваткового заліза ($r = 0,4751$; $p = 0,0008$) та між рівнями гемоглобіну і трансферину ($r = 0,1819$; $p = 0,0005$). Між рівнями гемоглобіну і феритину виявлено кореляційний взаємозв'язок слабкої сили ($r = 0,1067$; $p = 0,0008$).

Отже, при анемії у хворих на ХХН за умов підвищення рівнів креатиніну, сечовини та зниження ШКФ, зменшуються рівні сироваткового заліза, трансферину та відмічається тенденція до зниження феритину. Такі зміни залежать від ступеня тяжкості анемії та найбільш виражені у хворих із тяжкою анемією, що й підтверджують виявлені прямі кореляційні взаємозв'язки між гемоглобіном та сироватковим залізом і трансфериним у хворих на ХХН.

Висновки. Для хворих на хронічну хворобу нирок характерна залізодефіцитна анемія. Зменшення рівнів сироваткового заліза, трансферину і феритину відмічається уже при хронічній хворобі нирок III стадії. Найнижчі показники негемового заліза характерні для хворих на хронічну хворобу нирок IV–V стадії із анемією тяжкого ступеня.

Перспективи подальших досліджень. Перспективним є вивчення динаміки негемового заліза у хворих на анемію та хронічну хворобу нирок під впливом лікування.

References

1. Adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh «Nadannya medychnoyi dopomogy khvorym na khronichnu khvorobu nyrok V stadiyi, yaki likuyutsya gemodializom. Kyiv, 2016. Available from: http://www.dec.gov.ua/mtd/_per_dializ_dor.htm [Ukrainian].
2. Internet dostupni kalkulyatory dlya rozrakhunku ShKF. Available from: <http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/gfr.cfm>; <http://www.kidney.org/Medical/Info/kidney/basics/calc/kid; neyey/fn.html>. [Ukrainian].
3. Klynycheskye praktycheskye rekomendatsyy KDIGO po anemyy pry khronycheskoy boleznny pochek 2012. *Nefrologiya y dyalyz*. 2013; 15 (1): 14-53. [Russian].
4. *Proekt nastanova: khronichna khvoroba nyrok, osnovni polozhennya, vyznachennya, diagnostyka, skryning, pidkhody do profilaktyky ta likuvannya*. Robocha grupa Ukrayinskoyi asotsiatsiyi nefrologiv. Kyiv, 2017: 46 s. [Ukrainian].
5. Megid EIN, Bello AK. Chronic kidney disease: the global challenge. *Lancet*. 2005; 365: 331-40. PMID: 15664230. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)17789-7.
6. McClellan WM, Flanders WD, Langston RD, Jurkovitz C, Presley R. Anemia and renal insufficiency are independent risk factors for death among patients with congestive heart failure admitted to community hospitals: a population-based study. *Am J Nephrol*. 2002; 13: 1928-36. PMID: 12089390. <https://doi.org/10.1097/01.ASN.0000018409.45834.FA>.
7. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of Chronic Disease. *N Engl J Med*. 2005; 352: 1011-23. PMID: 15758012. DOI: 10.1056/NEJMra041809.

УДК 616.61-002.27:616.155.194

ТЕЧЕНИЕ АНЕМИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

Орынчак М. А., Човганюк О. С., Гаман І. О., Гохкаленко М. С., Федунцев Л. С.

Резюме. Цель исследования – повышение качества диагностики анемии почечного происхождения на основе анализа состояния циркулирующего негемового железа крови по показателям свободного железа, трансферрина и ферритина в плазме крови у больных хронической болезнью почек разных стадий. Обследовано 79 больных хронической болезнью почек. Больных распределили на две группы: в I группу включено 24 больных без анемии, во II группу – 55 больных с анемией. Контрольную группу составили

20 здоровых лиц. Проведено общий анализ крови, общий анализ мочи, ультразвуковое исследование почек, определение уровня мочевины и креатинина, циркулирующего сывороточного железа, ферритина и трансферрина в сыворотке крови, расчет скорости клубочковой фильтрации по общепринятой формуле СКД-EPI. Среди обследованных больных у 58% случаев выявлено хроническую болезнь почек II–III стадии, у 42% – IV–V стадии. Установлено, что при анемии, наряду с повышением уровней креатинина, мочевины и снижения скорости клубочковой фильтрации, уменьшаются уровни гемоглобина, гематокрита, сывороточного железа, трансферрина и отмечается тенденция к снижению ферритина. Интенсивность изменений данных показателей наиболее выражена у больных с тяжелой анемией, что подтверждают выявленные корреляционные взаимосвязи между гемоглобином, сывороточным железом и трансферрином.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, анемия, негемовое железо, диагностика.

UDC 616.61-002.27:616.155.194

Anemia in Patients with Chronic Kidney Disease

Orynychak M., Chovhaniuk O., Haman I., Hokhkalenko M., Feduntsiv L.

Abstract. *The purpose of the study was to improve the quality of diagnosis of anemia of renal origin by studying the non-heme iron state in patients with different stages of chronic kidney disease (CKD).*

Material and methods. The study included 79 patients with CKD (28 – male, 51 – female) aged 33–72. Depending on the presence/absence of anemia patients were divided into two groups. Group I included 24 patients without anemia, group II included 55 patients with anemia. Patients of group II were divided into 3 subgroups depending on the severity of anemia: 31 patients (subgroup 1) – with mild degree of anemia, 18 patients (subgroup 2) – moderate degree, 6 patients (subgroup 3) – severe degree. The control group consisted of 20 healthy people. A complete hematology panel, urine tests, kidney ultrasound, serum urea and creatinine levels, glomerular filtration rate (GFR) by CKD-EPI were performed. The serum iron levels, total and latent serum iron ability by ferritin and transferrin levels were measured.

Results and discussion. Among patients with CKD there were 58% of II and III stages, and 42% of CKD of IV–V stages. Anemia of mild degree was revealed in 56% cases; moderate degree of anemia had 33% of patients and 11% had severe degree of anemia. In case of anemia of renal origin serum creatinine and urea levels were increasing, and GFR decreased, serum hemoglobin, hematocrit, iron, transferrin, and ferritin levels also decreased. Intensiveness of this parameters are the most pronounced in patients with severe anemia that was confirmed by exiting positive correlations between hemoglobin and serum iron and transferrin levels.

To assess the severity of anemia we studied the correlation relationships between indicators of heme and non-heme iron. Group II patients revealed a direct correlation between the levels of hemoglobin and serum iron ($r = 0.4751$; $p = 0.0008$) and between levels of hemoglobin and transferrin ($r = 0.1819$; $p = 0.0005$). We found a weak correlation strength ($r = 0.1067$; $p = 0.0008$) between levels of hemoglobin and ferritin.

The anemia in patients with CKD and increased levels of creatinine, urea and GFR decline, reduced levels of serum iron, transferrin marked downward trend ferritin. These changes depend on the severity of anemia and most pronounced in patients with severe anemia, which found direct correlation confirm the relationship between hemoglobin and serum iron and transferrin in patients with CKD.

Conclusions. Iron-deficiency anemia is characteristic for CKD patients. Decreasing serum iron, transferrin and ferritin levels determines severity of anemia degree and CKD current. The lowest non-heme iron levels are typical for patients with CKD of IV-V stages and severe anemia degree.

Keywords: chronic kidney disease, anemia, non-heme iron, diagnostics.

Стаття надійшла 20.03.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування